

**Universidad Nacional Experimental
de los Llanos Occidentales
“Ezequiel Zamora”**



La Universidad que Siembra



**VICERRECTORADO
DE PRODUCCIÓN AGRÍCOLA
ESTADO PORTUGUESA**

**COORDINACIÓN
ÁREA DE PREGRADO**

**EVALUACIÓN DE LA HEPATOTOXICIDAD DE LA
IVERMECTINA EN DOSIS TERAPÉUTICAS EN
RATONES MACHOS DE LA CEPA NMRI
“UNELLEZ - GUANARE”**

Autores:

Valentina Alvarado López
Alexis Gregorio Camargo Jara

Tutor: M.V Lolimar Véliz

Guanare, Julio de 2025

Universidad Nacional Experimental
de los Llanos Occidentales
"EZEQUIEL ZAMORA"



LA UNIVERSIDAD QUE SIEMBRA



**VICERRECTORADO
DE PRODUCCIÓN AGRÍCOLA
ESTADO PORTUGUESA**

**COORDINACIÓN
ÁREA DE PREGRADO**

**EVALUACIÓN DE LA HEPATOTOXICIDAD DE LA IVERMECTINA EN
DOSIS TERAPÉUTICAS EN RATONES MACHOS
DE LA CEPA NMRI "UNELLEZ - GUANARE"**

Autores:

Valentina Alvarado López; C.I. 27.944.878

Alexis G. Camargo Jara C.I. 27.462.223

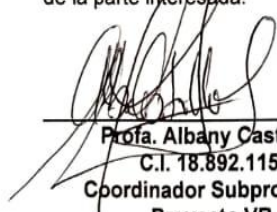
Tutor: M.V Lolimar Veliz.

Guanare, Julio del 2025

ACTA APROBACIÓN DE TESIS

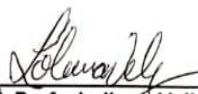
Siendo las 10:15am de la mañana del día 14 de julio de 2025, reunidos en el aula 5 del Biocentro de la UNELLEZ los profesores Albany Castillo (Coordinadora del subproyecto), Lolimar Véliz (Jefa del Subprograma de medicina veterinaria.), portadores de la Cédula de Identidad 18.892.115 y 15.171.225, respectivamente, miembros del jurado evaluador de la Tesis titulada EVALUACIÓN DE LA HEPATOTOXICIDAD DE LA IVERMECTINA EN DOSIS TERAPÉUTICAS EN RATONES MACHOS DE LA CEPA NMRI UNELLEZ - GUANARE desarrollada por los bachilleres: Valentina Alvarado López, Alexis Camargo Jara de nacionalidad venezolana y titulares de la Cédula de Identidad 27.944.878 y 27.462.223 presentada como requisito para la aprobación del Subproyecto: Proyecto VB y optar al título de Médico Veterinario, durante el periodo lectivo 2025-I, se dio apertura al acto de defensa y a presenciar la sustentación de dicho trabajo por el bachiller con una duración de treinta (30) minutos. Posteriormente, el ponente respondió a las preguntas formuladas por el jurado y defendió sus opiniones.

Cumplido el acto de presentación pública y las normativas establecidas por la UNELLEZ, los miembros del Jurado Evaluador resolvieron **APROBAR** el trabajo en su forma y contenido, con una calificación de cien (100) puntos y mención: Publicación honorífica. Es constancia que se expide en Guanare, a los 14 días del mes de Julio de 2025, a solicitud de la parte interesada.


Prof. Albany Castillo
C.I. 18.892.115
Coordinador Subproyecto
Proyecto VB

UNELLEZ-VPA




Prof. Lolimar Veliz
C.I. 15.171.225
Jefa de Subprograma de medicina
veterinaria

UNELLEZ-VPA

Universidad Nacional Experimental
de los Llanos Occidentales
"EZEQUIEL ZAMORA"



LA UNIVERSIDAD QUE SIEMBRA

**VICERRECTORADO
DE PRODUCCIÓN AGRÍCOLA
ESTADO PORTUGUESA**

APROBACIÓN DEL TUTOR

Yo, **Lolimar Véliz**, cédula de identidad N°: 17.171.225.en mi carácter de tutor del Trabajo Especial de Grado titulado: **“EVALUACIÓN DE HEPATOTOXICIDAD DE LA IVERMECTINA EN DOSIS TERAPÉUTICAS EN RATONES MACHOS DE LA CEPA NMRI “UNELLEZ - GUANARE”**, presentado por los ciudadanos Valentina Alvarado López y Alexis Camargo Jara, para optar al título de Médico Veterinario, por medio de la presente certifico, que he leído el trabajo y considero, que reúne las condiciones necesarias para ser defendido y evaluado por el jurado de examinación que se designe.

En la ciudad de Guanare, a los catorce días del mes de Julio del año 2025.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Lolimar Véliz', written in a cursive style.

C.I.N° V- 15.171.225

DEDICATORIA

A Dios Padre Todopoderoso, quien realmente merece la dedicatoria de nuestro Trabajo Especial de Grado, por ser nuestro guía, maestro y enseñarnos el camino para transitar con pié firme y culminar nuestro trabajo exitosamente.

A nuestras familias, que se alegran con nuestro éxito al alcanzar esta nueva meta que nos inicia como profesionales en una hermosa carrera como lo es la Medicina Veterinaria.

Valentina Alvarado y Alexis Camargo

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, deseo expresar mi más sincero agradecimiento a la profesora Médico Veterinaria Janeth Pugarita, quien desde el inicio de este recorrido académico estuvo presente como guía, orientadora y fuente constante de apoyo. Su compromiso, dedicación, y generosidad al compartir sus conocimientos fueron fundamentales para el desarrollo de este proyecto y para alcanzar esta anhelada meta profesional.

Extiendo un profundo reconocimiento y gratitud a la Médica Veterinaria Lolimar Veliz, jefa de Programa y tutora de este Trabajo de Grado, por ser un pilar esencial en mi crecimiento académico y profesional. Su acompañamiento constante, exigencia formativa y ejemplo como docente han dejado una huella invaluable en mi formación.

Igualmente, al profesor Médico Veterinario José Chasoy, por su entrega y disposición incansable para enseñarnos, orientarnos y motivarnos en cada etapa de este proceso, contribuyendo de manera significativa a mi preparación como futuro Médico Veterinario.

A la Universidad Nacional Experimental de los Llanos Occidentales “Ezequiel Zamora” (UNELLEZ), agradezco por abrirme sus puertas y brindarme el espacio para construir y consolidar mi aprendizaje en esta noble carrera.

Finalmente agradezco con todo mi corazón a mis padres, por su amor incondicional, por estar siempre a mi lado incluso en los momentos en que creí no necesitarlos, y por sostenerme con firmeza cuando mis fuerzas flaqueaban.

A mi hermana, por sus palabras de aliento que tantas veces me devolvieron el impulso para continuar, y a mis amigos más cercanos, quienes no permitieron que me rindiera, incluso cuando la idea de desistir era la que más resonaba en mi mente.

A todos gracias por ser parte de este logro.

Alexis Camargo Jara

AGRADECIMIENTO

Quiero agradecer a Dios y a la Virgen de Coromoto, quienes me guiaron en todo este camino, bendiciéndome e iluminando mi camino universitario.

A mi mamá, por ser mi pilar fundamental, por enseñarme a tener sabiduría, entendimiento y valentía en cada uno de mis objetivos propuestos.

A mi papá, por heredarme ese carácter que me hace resaltar entre todos con responsabilidad y nobleza.

A mis hermanos, Alfonso, Pedro, María y Sorangel, que de una u otra manera me impulsaron cada día con palabras de apoyo, guiándome por el camino correcto.

A la Universidad Nacional Experimental de los Llanos Occidentales “Ezequiel Zamora” Núcleo Guanare y a todos los docentes, obreros y administrativos que me acompañaron a lo largo de esta trayectoria.

Especial agradecimiento a la tutora de este Trabajo de Grado, Médica Veterinaria Lolimar Veliz, por sus orientaciones y asumir el compromiso de acompañarnos para lograr la culminación exitosa de la investigación.

Valentina Alvarado López

ÍNDICE GENERAL

LISTA DE TABLAS Y GRÁFICOS.....	VIII
RESUMEN.....	IX
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA	
Planteamiento del problema.....	3
Objetivos de la investigación.....	5
Objetivo general.....	5
Objetivos específicos.....	5
Justificación y línea de investigación.....	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
Antecedentes de la investigación.....	9
Bases teóricas.....	13
Bases legales.....	21
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	
Paradigma de investigación.....	23
Enfoque de la investigación.....	23
Tipo de investigación.....	24
Método.....	25
Diseño.....	25
Población y muestra.....	25
Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	26
Análisis de los datos.....	27
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS	
Resultados.....	28
Discusión.....	34
Conclusiones.....	39
Recomendaciones.....	40

REFERENCIAS.....	42
ANEXOS.....	47
A: RESULTADOS DE LAS QUÍMICAS SANGUÍNEAS.....	48
B: RESULTADOS DE LA BIOPSIA.....	51
C: REGISTRO FOTOGRAFICO DE INVESTIGADORES.....	53

LISTA DE TABLAS

N°	TABLA	pp.
1	Determinación del peso inicial de los sujetos de prueba.....	30
2	Determinación del peso de los sujetos de prueba. Aplicación de la segunda dosis.....	31
3	Determinación del peso de los sujetos de prueba. Aplicación de la tercera dosis.....	31
4	Resultados de la química sanguínea practicada a los cuatro grupos de estudio.....	33
5	Promedio porcentual de la química sanguínea practicada a los cuatro grupos de estudio.....	33
6	Valores de la química sanguínea antes de aplicar la primera dosis.....	35
7	Valores de la química sanguínea luego de aplicar la segunda dosis...	35
8	Valores de la química sanguínea luego de aplicar la tercera dosis.....	36

LISTA DE GRÁFICOS

N°	GRÁFICO	pp.
1	Ubicación geográfica del objeto de estudio. Fuente: Centro Cartográfico UNELLEZ. Instituto de Biodiversidad y Gestión Ambiental “Oswaldo Barbera”. Vicerrectorado de Producción Agrícola. UNELLEZ, Guanare.....	27
2	Promedios porcentuales de la química sanguínea. Fuente: resultados de las pruebas de laboratorio 2025.....	34
3	Muestras de material biológico extraído de los sujetos de prueba para efectuar la observación clínica. 2025.....	39



**VICERRECTORADO
DE PRODUCCIÓN AGRÍCOLA
ESTADO PORTUGUESA**

**COORDINACIÓN
ÁREA DE PREGRADO**

**EVALUACIÓN DE LA HEPATOTOXICIDAD DE LA IVERMECTINA EN
DOSIS TERAPEUTICA EN RATONES MACHOS CEPA NMRI “UNELLEZ-
GUANARE”**

Autores:

Valentina Alvarado López

Alexis Gregorio Camargo Jara

Tutor: Lolimar Veliz

RESUMEN

El proyecto de investigación, tuvo como objetivo, evaluar la hepatotoxicidad de la ivermectina, en dosis terapéuticas, en una muestra de 20 ratones machos cepa NMRI, del laboratorio de Fisiología y Anatomía, UNELLEZ VPA. Se aplicó un diseño completamente aleatorio, distribuidos en 4 grupos, A (placebo), B (200 µg), C (250 µg) y D (300 µg), en una frecuencia de cada 7 días, hasta completar 3 dosis. Se monitorio cambios de conductas, estados físico diario con pesaje y toma de muestras sanguíneas cada 7 días. Al terminar la fase experimental, se realizó la eutanasia de los individuos, se recolecto tejido hepático, para su estudio anatómo-patológico y de tejido sanguíneo para realizar bioquímica sanguínea. Se reportó estados de somnolencia hasta de 48 horas post tratamiento cambios significativos relacionados con pelo hirsuto y alopecias, en los grupos (B, C Y D). Por medio de la bioquímica sanguínea, se determinó que en los grupos experimentales (B, C y D) fue el incremento de los valores de la urea y la ALT que alcanzaron cifras de 60,46 %, 36,92 % y 66,39 % en la primera y 80,64 %, 41,17 % y 26,78 % en la segunda. Según el estudio anatómo-patológico dejo en evidencia una estructura lobulillar y trabecular. Se aprecian escasas áreas de fibrosis en parénquima, alterno con escaso infiltrado linfocitario, ligera hiperplasia canalicular y focos de microhemorragias intraparenquimatosas. En general los resultados convergen en los efectos hepatotóxicos en los ratones machos de la cepa NMRI.

Palabras claves: Ivermectina, dosis, hepatotoxicidad.

INTRODUCCIÓN

Las lactonas macrocíclicas se han convertido en una clase importante de parasiticidas en agricultura, salud animal y salud humana. Estas fueron aisladas por primera vez en Japón el año 1976 desde la bacteria *Streptomyces avermitilis*, siendo descritas como potentes antihelmínticos, con actividad contra artrópodos Page (2008).

Dentro de este grupo están las avermectinas, grupo al que pertenece la Ivermectina, el antiparasitario más usado en el mundo (Gokbulut *et al.* 2006), siendo comercializada por primera vez en 1981 Page 2008. Ha sido aprobada para su uso en más de 60 países para el control de parásitos en humanos y animales domésticos (Terada *et al.* 2010).

Esta actúa produciendo apertura de canales de ion cloruro dependientes de glutamato en el tejido nervioso periférico, hiperpolarización y parálisis neuromuscular letal del parásito, este sitio de acción está ausente en mamíferos. Además, es agonista de canales de ion cloruro dependiente de GABA (ácido γ -aminobutírico) en invertebrados y vertebrados a nivel de sistema nervioso central. En mamíferos, la barrera hemato-encefálica otorga protección a través de la glicoproteína P. (Basualto Daniel, 2018)

Justamente, este último aspecto fue la motivación que conllevó al desarrollo de la presente investigación, al observar que la Ivermectina se expende libremente en agropecuarias y tiendas para mascotas atendiendo la demanda de los usuarios, sin considerar variables.

De tal manera, que la investigación se enmarcó dentro del paradigma positivista dentro de un enfoque cuantitativo, realizada dentro de un diseño experimental en la cual participó una cepa de veinte ratones machos NMRI distribuidos en cuatro grupos, uno de control y tres experimentales, administrándose a estos tres últimos

dosis terapéutica de ivermectina, con la finalidad de evaluar la hepatotoxicidad cuando se administra este fármaco.

Los resultados del estudio se describen en cuatro capítulos en los cuales se muestra la secuencia y sistematicidad del hecho investigativo, que se inicia en el capítulo I con el problema, el planteamiento del problema, los objetivos de la investigación, la justificación y la línea de investigación. En el capítulo II se delinea el marco teórico que contiene los antecedentes, las bases teóricas, así como las bases legales.

Por su parte el capítulo III, muestra el marco metodológico estructurado para el desarrollo del estudio, que incluyó el paradigma, el enfoque y tipo de investigación, el método, diseño, población y muestra, técnicas e instrumentos de recolección de datos y el análisis de los datos. En el capítulo IV, relacionado con el análisis e interpretación de los resultados se presentan los resultados, la discusión, conclusiones y recomendaciones. Se cierra el informe con las referencias de las fuentes bibliográficas que fueron consultadas y utilizadas durante la investigación e igualmente los anexos.

CAPITULO I

EL PROBLEMA

Planteamiento del Problema

Los medicamentos son sustancias o preparaciones que desde épocas milenarias se han venido empleando para la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, que se obtienen de productos naturales extraídos de las plantas, animales o minerales. Al respecto, el Consejo General de Colegios Farmacéuticos (2017), destaca que los remedios curativos son tan antiguos como la propia humanidad y a partir del XIX, con el desarrollo de la Química Orgánica se empezaron a separar las drogas contenidas en las sustancias químicas, responsables de los efectos curativos, originándose el llamado principio activo, del cual se determinó su estructura química para imitarlas mediante síntesis generándose la moderna farmacología.

Cabe mencionar, que entre los medicamentos desarrollados está la Ivermectina, que en la década de los años 80 fue lanzada al mercado para la terapéutica de muchas enfermedades tropicales parasitarias, y tal como señala Victoria (2010), su aparición impactó en el mundo médico. Argumenta la fuente, que para el año 2009 la Organización Mundial de la Salud, así como la Fundación Bill Gates y la Fundación Carter “la declararon como “la historia del triunfo de la humanidad sobre la adversidad”, por haber sido capaz de erradicar la oncocercosis, por encima de enfermedades tan importantes como el SIDA, la lepra, la malaria y el dengue” (p. 359).

En efecto, el uso de la Ivermectina comprende el tratamiento de enfermedades tanto en seres humanos como animales, y como argumenta la fuente en mención, en la medicina veterinaria se ha convertido en el fármaco más vendido por motivo de su potente acción contra parásitos internos, como los gusanos redondos e igualmente en externos, como garrapatas, piojos y ácaros de sarna en animales. Vale decir, que este

medicamento es administrado para el control y erradicación de endoparásitos, así como ectoparásitos.

En ese orden de ideas, Lanusse (2020), expresa que existe una gran incidencia de parasitosis gastrointestinal controlables con Ivermectina, un antiparasitario de amplio espectro utilizado universalmente en varias especies, cuyos efectos dependen de la formulación, dosificación y vías de administración del producto que de no ser los adecuados pueden afectar los parámetros farmacocinéticos del mismo; lo cual obliga a su administración en dosis terapéutica para evitar consecuencias negativas en el paciente.

Significa entonces, que la administración de Ivermectina debe efectuarse siguiendo las indicaciones del médico veterinario, porque su uso sin control puede generar efectos adversos no deseados, justamente porque puede suministrarse una dosis excesiva que afecta el sistema nervioso central y el consiguiente aumento de la actividad del ácido *gamma-aminobutírico* (GABA), que según McCavera, Rogers, Yates, *et al.* (2009), la Ivermectina causa parálisis muscular de la faringe, así como la muerte de los parásitos por asfixia e inanición, que puede ocurrir en animales mal dosificados.

Sobre la base de los señalamientos anteriores, surgen las investigaciones científicas realizadas con la finalidad de obtener fármacos aplicables en el tratamiento de enfermedades que conlleva efectuar la experimentación previa para medir su toxicidad, mediante el empleo de animales llamados sujetos de prueba, sometidos a condiciones específicas que garanticen la seguridad y eficacia en la administración de fármacos, tanto nuevos como la repuebas de los ya existentes; empleándose en ello ratones, ratas, primates no humanos, gatos, perros, cobayas y conejos.

Este proceso, denominado testeo animal, de acuerdo con Ólafsson (2023), se emplea para determinar “si ciertos medicamentos, vacunas y cosméticos son seguros, experimentando primero con animales... es común en la mayoría de los países y es utilizado de varias formas a lo largo de gran parte de la historia humana” (s.p.). De tal manera, que la utilización de los animales es una práctica milenaria que ha permitido

estudiar y controlar los posibles efectos de los medicamentos en el organismo humano.

De hecho, Hernández (2014), comenta que, con este tipo de experimentación animal, principalmente ratones, ha incrementado la tasa de supervivencia del cáncer, desarrollado terapias con Antirretrovirales, remedios contra infecciones, inhaladores para el asma, el desarrollo de vacunas contra la polio, la tuberculosis, meningitis y el *papilomavirus* humano, así como la insulina desarrollada con el testeo en conejos y perros, así como la erradicación de la viruela. Es evidente, la importancia que tiene para la humanidad la realización de este tipo de pruebas en los sujetos, que ha permitido la prolongación y una mejor calidad de vida en las personas, porque su aplicación en la salud animal contribuye con la salud humana.

Por los motivos expuestos, el presente trabajo de investigación muestra interés en determinar la hepatotoxicidad de la Ivermectina aplicada en ratones machos de manera terapéutica de la cepa *National Medical Research Institute* (NMRI), evaluando, identificando, determinando y analizando la hepatotoxicidad que genera la aplicación del producto farmacológico en los grupos estudio de ratones de dicha cepa. Esto conduce a plantear la siguiente interrogante ¿Existe hepatotoxicidad en el uso de Ivermectina como dosis terapeuta en ratones de la cepa NMRI “UNELLEZ – GUANARE”?

Objetivos de la investigación

Objetivo General

Evaluar la hepatotoxicidad de la Ivermectina en dosis terapéutica en una población ratones machos de la cepa NMRI “UNELLEZ – GUANARE”

Objetivos Específicos

Identificar los signos clínicos de los efectos de la aplicación de Ivermectina en un grupo de ratones machos de la cepa NMRI “UNELLEZ – GUANARE”

Determinar el estado fisiológico hepático y renal en ratones machos de la cepa

NMRI “UNELLEZ – GUANARE”, mediante la cuantificación de transaminasas, urea y creatinina séricas.

Analizar los cambios fisiopatológicos producto de la administración de Ivermectina en un grupo de ratones machos de la cepa NMRI “UNELLEZ – GUANARE”

Justificación y línea de investigación

En el campo de la medicina veterinaria, el mantenimiento de la salud animal conlleva, entre otros aspectos relevantes, el control periódico de los parásitos que interna o externamente afectan a los animales, justamente por las enfermedades que estos causan, que incluso pueden llegar a provocar la muerte. Evidentemente, uno de los fármacos administrados en la prevención de agentes malignos en el organismo animal es la Ivermectina que en Venezuela se expende libremente.

Ahora bien, como indican González, Fernández, Sahagún *et al.* (2010), el uso constante de la Ivermectina por largo tiempo y sin control veterinario ha traído consecuencias de resistencia e intoxicación porque la Ivermectina presenta un mecanismo de acción diferente a los demás antihelmínticos, así como una estructura química que no se relaciona con los otros desparasitantes, debido a lo cual no presenta resistencia cruzada. En ese orden de ideas, la presente investigación alcanza relevancia desde los puntos de vista científico, institucional, social, académico y teórico metodológico porque se plantea evaluar La hepatotoxicidad que genera el uso de Ivermectina en una población de ratones machos de la cepa NMRI ubicados en laboratorio de Fisiología y anatomía animal en UNELLEZ, VPA.

Desde la visión científica, los resultados del estudio permitirán determinar los efectos de este medicamento en la población de ratones NMRI, que, si bien son aplicables para la administración de Ivermectina en las especies animales, también trasvasan el campo de la medicina humana porque este medicamento también es empleado en el control parasitario y de algunas enfermedades en esta población. Por ello, al determinar de manera precisa los signos clínicos productos del uso de la Ivermectina, y de las pesquisas anatomo-patológicos de los individuos en estudio, se

obtendrá una información más precisa y clara de las consecuencias de hepatotoxicidad que puede traer en el ratón macho de la cepa NMRI, el uso de la Ivermectina que incidirá la optimización de su eficacia y seguridad clínica, al administrar la dosis terapéutica de Ivermectina comprobando si existe un riesgo que los animales presenten daño hepático al medicamento.

En el plano institucional, la investigación se justifica y considera relevante porque su ejecución se llevará a efecto en el laboratorio de Fisiología y Anatomía animal de la Universidad Nacional Experimental de los Llanos Occidentales, Núcleo Guanare, de la cual emanarán informaciones de carácter científico que servirán de respaldo a futuros estudios realizados dentro de la carrera medicina veterinaria, lo cual denota el aporte académico implícito en la misma.

En cuanto, al punto de vista social, los resultados de la investigación serán significativos para los dueños de mascotas, que administran dosis de Ivermectina sin prescripción veterinaria, y por consiguiente están expuestos a los riesgos derivados de esta práctica, con lo cual se preserva la salud animal y con ello mejores condiciones de vida para las mascotas en general que reciben dosis de este medicamento.

El aporte teórico metodológico se fundamenta en el cúmulo de informaciones desplegadas en el informe de investigación, tomado tanto del aporte de autores versados en el tema en estudio e igualmente de las observaciones practicadas durante el proceso del diseño experimental del presente trabajo de investigación. Permitirá observar de forma real los efectos del uso de la Ivermectina, por medio de la evaluación de los signos clínicos y precisar los hallazgos del grupo experimental, captando datos de alta relevancia en el estudio de la Ivermectina, además de dejar en evidencias daños que pasan desapercibidos.

Cabe mencionar, que el carácter científico de la investigación se justifica en primer lugar porque se fundamenta en el objetivo 3 del Proyecto Nacional Simón Bolívar, Tercer Plan Socialista de Desarrollo Económico y Social de la Nación 2019-2025, relativo a “Garantizar una vida sana y promover el bienestar de todos a todas las edades”, tomando como referente el numeral 3.8 que estipula “Lograr la cobertura

sanitaria universal, incluida la protección contra los riesgos financieros, el acceso a servicios de salud esenciales de calidad y el acceso a medicamentos y vacunas inocuos, eficaces, asequibles y de calidad para todos”. Por ello, se justifica el objetivo general propuesta para el presente estudio.

De igual manera, se enmarca el estudio en la Línea de Creación Intelectual Biodiversidad y Sistemas Productivos Venezolanos propuesta por la Universidad Nacional Experimental de los Llanos Occidentales “Ezequiel Zamora” en la línea específica Salud Animal, con la finalidad de presentar un aporte derivado de la evaluación de la hepatotoxicidad que genera el uso de Ivermectina en una población de ratones machos de la cepa NMRI a partir de sus efectos terapéuticos y tóxicos y así formular conclusiones que mejoren la calidad de vida de la población animal en general.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

El marco teórico comprende el conjunto de ideas que proporciona un contexto a la investigación; se define según Canales, Alvarado y Pineda (2012), quienes señalan “es lo que encuadra, contiene, ubica y hace relevante el problema de investigación” (p. 55). Siguiendo estos postulados en el presente capítulo se plasman informaciones relacionadas con los antecedentes o estudios previos, las bases teóricas, así como las bases legales relacionadas con el tema de investigación.

Antecedentes

La revisión de informaciones relacionadas con los antecedentes, condujo a la definición de Supo (2015), quien afirma “Los antecedentes investigativos son estudios desarrollados dentro de nuestra línea de investigación, ubicados en el mismo nivel investigativo o por debajo de él”. (p. 29). Por ello, conocer lo que se ha investigado acerca de un tema contribuye a profundizar los logros anteriores. Desde esta perspectiva, se mencionan seguidamente estudios tomados como referentes, a nivel internacional como nacional.

En el ámbito internacional, Arizandieta, Quevedo, Valencia *et al.* (2023), realizaron la investigación titulada “Ensayos de toxicidad oral a dosis repetidas de 28 días de la combinación de Ivermectina, azitromicina y acetaminofén en ratones CD1”, dentro de un diseño experimental. Los autores mencionan que la crisis sanitaria del Covid-19 desencadenó en Guatemala la automedicación con fármacos de venta libre por público en general y por ello realizaron un ensayo de toxicidad a dosis repetidas durante 28 días por vía oral en 21 ratones, divididos en tres grupos: control, dosis y sobredosis, estimando valores hematológicos, bioquímicos e histopatológicos para evaluar el estado de salud de los grupos experimentales.

En los resultados, encontraron alteraciones significativas en el peso ($P < 0.001$), en el hematocrito ($P < 0.001$), la hemoglobina ($P < 0.001$), los glóbulos blancos ($P <$

0.001), los linfocitos ($P < 0.05$), los glóbulos rojos ($P < 0.001$), el nitrógeno de urea en sangre ($P < 0.05$), la urea ($P < 0.05$) y en la proteína total ($P = 0.06$). Asimismo, las lesiones macroscópicas congruentes fueron hígado friable ($n=2$) y bordes pálidos del hígado ($n=4$) aunadas a lesiones microscópicas de degeneración hidrópica el hígado ($n=11$), descamación epitelial en intestino ($n=8$), hialinización en riñón ($n=7$) y tumefacción turbia en hígado ($n=5$). Las sobredosis repetidas de Ivermectina, azitromicina y acetaminofén redujeron la salud de los individuos experimentales. Se discuten las implicaciones en la salud derivadas de la automedicación repetida con estos fármacos.

De igual manera, el experimento que evaluó el efecto toxicológico de la doble de la dosis recomendada de Ivermectina en ratones (0.4 mg/kg) reportó entre las consecuencias patológicas los bordes pálidos en hígado y la degeneración hidrópica de los hepatocitos. No obstante, Elzoghby *et al.* (2015) reportaron otro tipo de consecuencias renales que difieren con nuestros datos, como la descamación y la destrucción de túbulos renales, la vacuolización glomerular e infiltración leucocitaria del epitelio renal. Además, se asume que estas consecuencias son dosis dependientes debido a los reportes de seguridad de las dosis recomendadas de Ivermectina ($< .2$ mg/kg) con ausencia de anormalidades histológicas en hígado y riñón.

Los hallazgos presentados en el antecedente descrito, muestran los efectos de la administración de Ivermectina en ratones, lo cual muestra congruencia con la presente investigación porque se trata de la administración de dicho medicamento en una cepa de ratones, razones por las cuales son significativos estos resultados para establecer comparaciones en la evaluación de daños hepatotóxico de la utilización en ratones NMRI.

Se menciona también, a Herrera (2023), quien desarrollo el trabajo denominado “Valoración del uso de Ivermectina por parte de propietarios de perros en la parroquia el recreo, del cantón Durán” en la República de Ecuador, cuyo objetivo fue analizar los criterios bajo los cuales los tutores de perros adquieren y utilizan productos a base de Ivermectina. La información fue recopilada mediante encuestas a un total de 388 personas. La investigación tuvo un enfoque cuantitativo, a nivel descriptivo de corte

transversal.

Los hallazgos muestran que la forma farmacéutica más adquirida, fue en forma de tabletas con un 26,32%, el segundo producto utilizado fue la pipeta con un 22,81% y en tercer lugar la forma inyectable con un 18,30%. Esto indica que el 67,42% adquieren productos a base de Ivermectina. Los criterios bajo los cuales justifican su uso están: con el 46,62% se presenta para el control de garrapatas y/o pulgas, control de ácaros y sarna con un 18,80% y el control de parásitos internos con un 11,03%. Como consecuencias del mal uso de la Ivermectina, mencionando que sea una aplicación sin prescripción de un médico veterinario según la información recopilada, se presentan dos manifestaciones, la primera es la somnolencia con un 22,81% y la segunda salivación con un 18,30%.

Las conclusiones llevaron al autor a corroborar que la mayoría de los propietarios de perros del sector les dan medicamentos a sus animales sin orientación de un especialista. La mayoría de la administración de la Ivermectina con un 53% de peso de datos es para controlar pulgas y garrapatas en una frecuencia de 2 a 5 veces al año, por otro lado quien más recomienda su uso según la data es “amigo” con un 41% de aporte en la investigación, también hay personas que no conocen el término del fármaco como tal.

De acuerdo con lo descrito en el estudio anterior, existe un uso inadecuado de la Ivermectina por parte de los propietarios de mascotas caninas, lo cual acarrea efectos como los descritos en cuanto a somnolencia y salivación. Por tanto, se justifica su inclusión como antecedente para la presente investigación, porque se trata de evaluar los daños hepatotóxico de dicho medicamento por vía de la experimentación en ratones machos NMRI.

Por su parte, Angulo y Valle (2023), desarrollaron la investigación titulada “Resistencia de helmintos gastrointestinales a Ivermectina al 1% en bovinos de la Finca Santa Rosa, Managua”, efectuado en bovinos de las categorías de terneros y vacas lactantes del centro de formación práctica de la Universidad Nacional Agraria; para ello, aplicaron el método del test de reducción del conteo de huevos el cual incluye la aplicación de pruebas parasitológicas cualitativas y cuantitativas, antes y

después de la aplicación de la molécula. En total se incluyeron en el ensayo 20 terneros y 19 vacas lactantes que representaban el 100 por ciento de esas categorías al momento del estudio.

Los resultados de los análisis cualitativos identificaron dos tipos de estructuras asociadas a nematodos gastrointestinales; de estos, uno asociado a huevos de tipo *Trichostrongilido* y otro con características de género de *Strongyloides sp.* Las cargas parasitarias en terneros se encontraron ligeras en un 80% antes del tratamiento con Ivermectina 1% y ligeras en un 90 % después del mismo, no se encontraron cargas graves en esta categoría. En la categoría de vacas lactantes se encontraron cargas ligeras en un 100% antes y después del tratamiento. La oscilación de las cargas fue escasa y no hubo reducción total de las mismas lo que probablemente se ve favorecido por el principio de reinfección.

En cuanto a la resistencia estimada a partir del porcentaje de reducción se encontró que en ambas categorías las poblaciones de nematodos eran resistentes con una reducción 45% en terneros y -33.33% en vacas lactantes fenómeno que puede ser atribuido a causas diversas siendo las principales las que se vinculan con el mal manejo de la molécula por el uso continuo y sin rotación que según los autores genera condición de resistencia. Por ello, concluyen que son múltiples las causas a las que se le puede atribuir la resistencia antihelmíntica a Ivermectina al 1% pero las principales pueden estar vinculadas directamente con el manejo de sustancias antihelmínticas en el Centro Académico de Formación Práctica de Bovinos; algunos autores sugieren que el uso continuo sin la rotación del principio activo genera una condición de resistencia.

Debe mencionarse, la inclusión del estudio anterior se trata de un estudio en bovinos, pero se consideró significativo como antecedente para la presente investigación, porque se plantea los efectos del uso de Ivermectina sin la rotación del principio activo, que pudiera ocasionar daños colaterales al crear resistencia que afecta la permanencia de parásitos en los animales.

A su vez, en el ámbito nacional, Ponte (2021), presenta un artículo científico derivado de su estudio acerca del “Status y controversias de la Ivermectina”. En el

mismo, plantea que la Ivermectina actúa como insecticida y antihelmíntico de uso veterinario (al ser administrado oralmente a dosis de 150 o 200 µg/kg), y de uso humano. En este caso llega a concentraciones máximas de 11–54 ng/ml o 13–63 ng. Se considera un medicamento seguro con dosis letales entre 24 000 µg/kg en monos y 80 000 µg/kg en perros de la raza Beagle. Tiene un amplio espectro contra nematodos gastrointestinales más no contra cestodos o trematodos. Es muy efectivo contra filarias y microfilarias a concentraciones plasmáticas muy bajas e impide la fertilidad de las filarias adultas sin matarlas.

La autora destaca, que pareciera ser concluyente de todo lo discutido que la Ivermectina y su uso en esta enfermedad debe ser validada en ensayos realizados con controles adecuados y aleatorizados apropiadamente que permitan a las agencias reguladoras sacar conclusiones ajustadas y oportunas. Por consiguiente, lo citado en el artículo es de interés para la siguiente investigación porque se pretende evaluar la hepatotoxicidad de la Ivermectina en dosis terapeuta en ratones machos de la cepa NMRI, UNELLEZ – Guanare.

Bases Teóricas

En esta sección del capítulo II, se describen las bases teóricas pertinentes para cimentar con criterios científicos valederos el problema investigado. Al respecto, Kerlinger y Lee (2002), la definen como “conjunto de constructos, definiciones y proposiciones relacionadas entre sí, que presentan una visión sistemática de fenómenos especificando relaciones entre variables, con el propósito de explicar y predecir los fenómenos” (p. 36). En tal sentido, se plasman informaciones para respaldar la problemática abordada que incluye la teoría que sustenta la investigación y los contenidos teóricos relacionados con los fundamentos farmacológicos del protocolo de Ivermectina en medicina veterinaria y su dosis terapéutica al ser administrada para la determinación de la hepatotoxicidad en la población de ratones de la cepa NMRI.

Fundamento desde la Teoría General de Sistemas de Bertalanffy

El proceso de la investigación enmarcada dentro del Método Científico requiere el soporte teórico que permita la construcción del conocimiento derivado de los procesos de indagación, análisis e interpretación. En ese sentido, en el presente estudio se asumen los postulados de la Teoría General de Sistemas propuesta por Bertalanffy en el año 1928, porque la misma ha sido aplicada en distintas ciencias del saber humano como la biología, psicología, matemática, economía, política, sociología, justamente porque se enfoca en el análisis de las interacciones entre partes de un todo.

De acuerdo con Chiavenato (2006), esta teoría “no busca solucionar problemas o intentar soluciones prácticas, pero sí producir teorías y formulaciones conceptuales que puedan crear condiciones de aplicación en la realidad empírica” (p. 570). Es decir que los postulados de dicha teoría dan a entender la necesidad de crear lineamientos sistemáticos secuenciales en los procesos en general para lograr y mantener la interdependencia de sus partes, porque de manera aislada tienden a entorpecer los resultados esperados.

En este particular, la Teoría General de Sistemas planteada por Bertalanffy (1976), se basa en el siguiente criterio:

Podemos muy bien buscar principios aplicables a sistemas en general, sin importar que sean de naturaleza física, biológica o psicológica. Si planteamos esto y definimos bien el sistema hallaremos que existen modelos, principios y leyes que se aplican a sistemas generalizados, sin importar su particular género, elementos y “fuerzas” participantes (p. 33).

Indudablemente, las interconexiones entre las partes de una estructura organizativa implican la existencia de parámetros establecidos para el adecuado funcionamiento. Tal es el caso de la administración del protocolo de Ivermectina, que atiende a factores como el peso, la edad, el sexo y la condición corporal general del animal, aspectos que deberán ser considerados cuando se administra este fármaco.

De la misma forma, Bertalanffy (1976), afirma que su teoría “no persigue

analogías vagas y superficiales. Poco valen, ya que junto a las similitudes entre fenómenos siempre se hallan también diferencias... Es consecuencia del hecho que, en ciertos aspectos, puedan aplicarse abstracciones y modelos conceptuales coincidentes a fenómenos diferentes” (p. 35). En ese sentido, las afinidades entre fenómenos pueden darse en la presente investigación, como producto de contrastar las informaciones obtenidas por vía de la observación de los efectos hepatotóxico de la Ivermectina administrada a los ratones NMRI con la literatura médico veterinaria existente acerca de las aplicaciones del producto y así generar el conocimiento derivado del estudio.

Efectos adversos del tratamiento con Ivermectina

Un efecto adverso en el campo de las ciencias médicas, según el Instituto Nacional de Cáncer (2022), del gobierno de los Estados Unidos, es un resultado “no deseado de un medicamento u otro tipo de tratamiento, como una cirugía. Los efectos adversos pueden ser de moderados a graves, e incluso poner en peligro la vida del paciente. También se llama evento adverso y reacción adversa” (s.p.). Ciertamente, cuando se administran medicamentos o se practican intervenciones quirúrgicas, pueden derivarse ciertas respuestas en el organismo producto de resistencia o rechazo a los remedios o procesos ejecutados.

De acuerdo con NeuronaVet (2022), blog dirigido a la educación veterinaria en neurología, algunas razas de perros, como *collies*, *border collies*, pastor australiano, perros pastores ingleses, que presenten mutación genética resistente a varios fármacos, conocida como ABCB1, son extremadamente sensibles a esta clase de medicamentos, pudiendo mostrar signos clínicos marcados, aunque se administre una dosis mucho más baja. Igualmente, mencionan que, en perros sanos normales, habitualmente no se aprecian signos tóxicos por Ivermectina hasta 2,5 mg / kg, observándose midriasis; en casos de dosis más altas de 5 mg / kg, se han registrado signos de ataxia, temblores y convulsiones. Estos datos denotan la importancia de la asistencia de un médico veterinario al momento de administrar el medicamento.

De igual manera, la fuente en mención comenta, que la intoxicación por Ivermectina puede causar una variedad de signos clínicos, según sea la susceptibilidad del perro, así como de la dosis ingerida, presentándose los efectos tóxicos observados por “pupilas dilatadas, ataxia, temblores, salivación, convulsiones, coma, dificultades respiratorias y muerte. Sin un tratamiento agresivo, la intoxicación por Ivermectina puede ser mortal. La progresión de estos signos puede variar de 1 a 6 días, cuando tienden a recuperarse” (s.p.).

Debe indicarse, que la Ivermectina está destinada a cumplir una función desparasitante sistémica y debe ser administrada según las especificaciones farmacológicas para minimizar los efectos en la población animal a la que se le inocule, e igualmente no debe emplearse sin recomendaciones de los médicos veterinarios, quienes al evaluar las condiciones del paciente decidirán la dosificación adecuada.

Ahora bien, al ser de interés de la investigación, evaluar la hepatotoxicidad de la Ivermectina en ratones machos de la cepa NMRI, se menciona a Umbenhauer, Lankas, Pippert, Wise *et al.* (1997), quienes al estudiar la susceptibilidad del medicamento, exponen que probablemente se debería a la expresión alterada, únicamente, del gen *mdr1a*. Explican al respecto, que en ratones CF-1 de genotipo *mdr1a* $-/-$, que por tanto no expresaban la proteína en las células endoteliales cerebrales, al administrar dosis orales de 0.3-0.8 mg/kg se producían temblores musculares, ataxia y letargia entre las 2 y 8 horas, mientras que en ratones con genotipos $-/+$ y $+/+$ no se observó neurotoxicidad. Además, todos los animales expresaban con normalidad los genes *mdr1b* y *mdr2* (en glándulas adrenales, riñón y útero gestante: *mdr1b*, e hígado: *mdr2*).

Estos resultados son de interés para la actual investigación, porque se pretende evaluar la hepatotoxicidad de la Ivermectina en ratones machos de la cepa NMRI, que lleva a considerar el genotipo. Se estima también, el aporte de Kwei, Alvaro, Chen, Jenkins *et al.* (1997), quienes indican “las concentraciones cerebrales eran mayores en los animales $-/-$, y se incrementaban a medida que transcurría el tiempo de la administración, alcanzando a las 24 horas valores 70 veces superiores a los de ratones

+/, en los que los niveles se habían mantenido estables” (p. 57). Evidentemente, el genotipo es un factor que interviene en las respuestas de los ratones al momento de administrarse la Ivermectina.

Positivamente, un factor a considerar al momento de administrar cualquier medicamento es conocer su farmacocinética, sus interacciones con otros fármacos e igualmente la valoración de los pacientes. En ese particular, los aspectos mencionados en párrafos precedentes dan una idea general de aspectos valederos e importantes a considerar al momento de iniciar el experimento con ratones NMRI, que se aplicará en dosis terapéutica

Protocolo de la Ivermectina en medicina veterinaria

Tal como expone Restrepo (2017), la Ivermectina es el medicamento resultante de la fermentación bacteriana del *Streptomyces avermitilis*, perteneciente al grupo de las *Avermectinas*, medicinas con amplio espectro empleado contra endoparásitos y ectoparásitos; es un antiparasitario de uso frecuente en las distintas especies de animales. Por deducido, este medicamento tiene aplicaciones mixtas en el grupo de los desparasitantes y en la diversidad animal.

Farmacológicamente la Ivermectina, como indican Páez y Vargas (2018) está enmarcada dentro de las lactonas macrocíclicas dentro del grupo de las avermectinas, cuya composición química corresponde a una LM de 16 miembros que son similar a la de los antibióticos macrólidos que no tienen efecto antibacteriano, unida a un grupo benzofurano (C2 a C8) y un anillo espiroquetal (C17 a C25), que son moléculas de gran tamaño con peso molecular entre 600 kDa (*milbemicinas*) y 800 kDa (*avermectinas*). Asimismo, las *avermectinas* son producto de la fermentación de *Streptomyces avermitilis* y poseen un *bisoleandrosyl oxidisacarido* (C13); es decir, que la Ivermectina está incluido dentro de las *avermectinas*.

Farmacocinética

La administración de Ivermectina se cumple por vía oral, subcutánea, tópica e intramuscular, lo que está sujeto a la especie y el uso terapéutico pretendido. Al respecto, Gokbulut, *et al.* (2006) y González *et al.* (2010), indican que la vía subcutánea tiene mayor biodisponibilidad, seguida por la vía oral. Por su parte Muñoz (2013), se refiere acerca de un estudio realizado en perros el año 2010 en el cual el investigador obtuvo como resultado que la concentración máxima de Ivermectina en sangre fue mayor al ser administrada por vía oral (0,6 mg/kg) que cuando lo fue por vía subcutánea (0,2 mg/kg), siendo además excretada más pronto, lo cual permite tener niveles plasmáticos mayores mucho más rápido por vía oral, comparado con la vía subcutánea.

Es de mencionar también, que según González (*et al.* (2010), la Ivermectina tiende a acumularse en el tejido adiposo, que se comporta como depósito del fármaco; de allí que los niveles más altos se encuentran en hígado y grasa y los más bajos en tejido cerebral. De igual modo, esta lactina se une a la albúmina plasmática y a lipoproteínas, por lo que su uso en animales desnutridos o patologías que impliquen menor nivel de proteínas plasmáticas como *glomerulonefritis*, hepatitis crónica, hipoadrenocorticismo, pancreatitis o piometra, generará una mayor fracción de fármaco libre, retrasando la eliminación.

Mecanismo de acción

La revisión de la literatura acerca de la Ivermectina, condujo a los actores Mealey (2013), y Page (2008), quienes exponen que este medicamento actúa al unirse a los receptores de neurotransmisores específicos que funcionan en las sinapsis motoras periféricas de los parásitos, produciendo una apertura de canales de ion cloruro dependientes de glutamato, produciendo una hiperpolarización, llevando finalmente a una parálisis neuromuscular letal del parásito. Según estas fuentes, en mamíferos, la glicoproteína P otorga protección en la barrera hemato-encefálica, ubicándose en las células endoteliales de los capilares cerebrales. Además, se

encuentra en las células epiteliales del intestino, el túbulo contorneado proximal renal y la membrana del canalículo biliar en el hepatocito.

El proceso ante descrito, como expresa Ysana (2022), se produce por efecto del ácido *gamma-aminobutírico* (GABA), un aminoácido y neurotransmisor que regula la excitabilidad cerebral y el principal neurotransmisor inhibitor, que evita que un impulso nervioso no se dispare e induce a la calma siendo una de sus funciones fundamentales ralentizar la capacidad cerebral y minimizar el estrés y la ansiedad, lo que además contribuye a conciliar y mantener un sueño adecuado cuyo efecto es la muerte del parásito. En contraposición, está el glutamato, principal neurotransmisor excitador cerebral, que acelera la actividad cerebral y aumenta la probabilidad de que un impulso nervioso se dispare, tal cual sucede cuando se administra una dosis superior a la formulación médica.

Barrera hematoencefálica

El organismo de la especie humana, así como de algunos animales, dispone de un elemento denominado barrera hematoencefálica, definida por Daneman (2015), como “una membrana semipermeable altamente selectiva entre la sangre y el intersticio cerebral. Esta barrera única permite que los vasos sanguíneos cerebrales regulen el movimiento de moléculas e iones entre la sangre y el cerebro” (p. 63). Por deducido, se trata de una estructura con capacidad selectiva cuya función es proteger al sistema nervioso central por vía de la regulación de sustancias que circulan entre la sangre y el tejido cerebral.

De acuerdo con Dong (2018), la barrera hematoencefálica está integrada por células endoteliales de la pared capilar cerebral, unidas mediante uniones estrechas, rodeadas de pericitos, astrocitos y la lámina basal, las cuales contribuyen a la naturaleza altamente selectiva de la barrera, proceso que limita el paso de sustancias de la sangre al cerebro más que cualquier otro capilar del cuerpo. Significa, que dicha barrera impide el transporte de medicamentos hacia el cerebro al comportarse como una defensa inmunológica y metabólica de cuyo funcionamiento depende la acción de los mecanismos de transporte presentes y las características fisicoquímicas de la

molécula.

Dosis terapéutica, tóxica y letal

La dosificación de un medicamento ha de atender a las especificaciones insertas en el instructivo emitido por el laboratorio fabricante. Es de mencionar, que existe la dosis terapéutica, que según Jaramillo (2012), se refiere a la cantidad del fármaco que al ser administrada logra suficiente concentración plasmática, tisular y en el sitio de acción capaz de producir el efecto farmacológico con beneficios para el paciente, la cual puede encontrarse en el límite inferior, superior o en medio de ambas. Las dosis terapéuticas mínima y máxima las define dicho autor como “la cantidad de fármaco mínima o máxima que se requieren para alcanzar una mínima respuesta farmacológica o una máxima respuesta farmacológica, correspondientemente, sin producir efectos tóxicos” (9. 012)

Ahora bien, la dosis tóxica según Jaramillo (ob.cit.), se entiende como la cantidad de medicamento que produce efectos indeseables, dañinos, desagradables, lesivos que evidentemente perjudican al paciente debido a un exceso de dosis, sin llegar en primera medida a la muerte. Queda entendido entonces, que la dosis aplicada puede ubicarse dentro de la terapéutica, pero sus efectos se relacionan con las respuestas inmunológicas del organismo, así como de la barrera hematoencefálica.

Por su parte, la dosis letal según la fuente en referencia, constituye la cantidad de medicamento que puede llegar a causar la muerte. Al respecto, el autor comenta la dosis letal 50 o DL50 es entendida como la requerida para matar a la mitad de la población en la cual se administró dicha dosis; es decir como clínico infiere que si la dosis terapéutica mínima es 10 y la dosis letal 50 es 11, se tiene un espacio muy pequeño en el cual se ubicaría la dosis terapéutica máxima sin correr riesgos de letalidad en 50 de 100 pacientes dosificados.

Con relación a la dosis terapéutica aplicable en ratones y ratas, Adamcak y Otten (citados por Vademecun veterinario online, 2020, s.p.), se administra 200 µg/kg subcutáneo u oral, cada 7 días durante 3 semanas. Esta información es significativa para la presente investigación porque su objetivo es evaluar la hepatotoxicidad que

genera la ivermectina en una población ratones machos de la cepa NMRI “UNELLEZ – GUANARE”.

Los aspectos mencionados en cuanto a las dosis terapéutica, tóxica y letal, llevan a reflexionar la importancia de administrar un medicamento, como es el caso de la Ivermectina, bajo la orientación e indicaciones del médico veterinario, quien, al observar el estado corporal del paciente, y la química sanguínea en caso de ser practicada, decidirá la cantidad de mililitros que deberán ser suministrados al paciente para contrarrestar los parásitos y mantenerlo con vida. Por deducido, estos señalamientos serán considerados al momento de administrar la Ivermectina a los ratones de la cepa NMRI.

Bases Legales

Las bases legales de la investigación, se definen según Villafranca (2002), como aquellas leyes que sustentan de forma legal el desarrollo del proyecto, explicando además que incluye aquellas leyes, reglamentos y normas necesarias en algunas investigaciones cuyo tema así lo amerite. Concordando con lo ante señalado, la presente investigación se sustenta en la Declaración Universal de los Derechos del Animal (1978), la Constitución de la República Bolivariana de Venezuela (1999), y la Ley para la protección de la fauna doméstica libre y en cautiverio (2010).

La Declaración Universal de los Derechos del Animal (ob.cit.), es enfática al plasmar en el artículo 8 literal A, que “La experimentación animal que implique sufrimiento físico o psicológico es incompatible con los derechos del animal, ya se trate de experimentos médicos, científicos, comerciales, o de cualquier otra forma de experimentación”. Vale decir, que el empleo de sujetos de prueba en experimentos médico veterinarios, ha de impedir el sufrimiento de los animales.

Debe mencionarse, que el artículo 11 determina “Todo acto que implique la muerte innecesaria de un animal es un biocidio, es decir, un crimen contra la vida”. Este contenido es relevante en el presente estudio, por cuanto se trata de la experimentación con el medicamento Ivermectina en una cepa de ratones machos NMRI, con la finalidad de estudiar la hepatotoxicidad y así poder plantear

recomendaciones para su administración terapéutica cuando sea necesaria su medicación.

Con relación a la Constitución de la República Bolivariana de Venezuela (1999), se menciona el artículo 127 que en su parte inicial indica “Es un derecho y un deber de cada generación proteger y mantener el ambiente en beneficio de sí misma y del mundo futuro”. Esta abstracción del total del texto se justifica, porque los resultados del estudio al trasvasarse a los animales van a generar en primer lugar la reducción de los endoparásitos y ectoparásitos; en segundo lugar, los animales se mantendrán sanos dejando de ser un factor de riesgo para la salud pública en general.

A su vez, la Ley para la protección de la fauna doméstica libre y en cautiverio (2010), garantiza en el artículo 3 el bienestar de la fauna doméstica, que implica cumplir aquellas acciones que garanticen la integridad física y psicológica de los animales de acuerdo con sus requerimientos, en condiciones que no entrañen maltrato, abandono, daños, crueldad o sufrimiento. Esto se complementa con el artículo 18 que determina “Toda persona que ejerza la propiedad o tenencia de animales domésticos está obligada a brindarle protección en términos de su cuidado, alimentación y prestación de medidas profilácticas e higiénico-sanitarias...”.

La cita del texto anterior, es importante para el presente estudio porque trata la obligación de las personas para con sus animales, lo que incluye la práctica de cuidados para preservarles la salud, entre las cuales está la administración de desparasitantes que eliminan los endoparásitos, así como los ectoparásitos, tal cual la Ivermectina, que se suministra conforme a los criterios médico veterinarios. Por ello, se fundamenta tanto en esta normativa como las mencionadas anteriormente, el interés de evaluar la hepatotoxicidad de la Ivermectina en dosis terapéutica en ratones machos de la cepa NMRI “UNELLEZ - GUANARE”.

CAPITULO III

MARCO METODOLÓGICO

El marco metodológico constituye un componente clave en la estructura de una investigación, porque en este se organizan las técnicas y procedimientos empleados para abordar y explicar el problema planteado. Según Franco (2011), comprende aquellas acciones destinadas a describir y analizar el fondo del problema mediante procesos específicos como la observación y la recolección de datos “determinando el “cómo” se realizará el estudio, esta tarea consiste en hacer operativa los conceptos y elementos del problema que estudiamos” (p. 118). Por tanto, se trata de presentar con detalles la metodología que se emplea para realizar la investigación propiamente dicha, tal como se describe en párrafos subsiguientes.

Enfoque de la investigación

Las características del presente estudio exigieron la selección del enfoque de investigación cuantitativo definido según Hernández, Fernández y Baptista (2006), quienes indican “utiliza la recolección y el análisis de datos para contestar preguntas de investigación..., y confía en la medición numérica, el conteo y frecuentemente en el uso de la estadística para establecer con exactitud patrones de comportamiento en una población. “(p. 5). En ese sentido, la investigación involucra la realización de un proceso en el cual se recopilan y analizan datos empleando la interpretación numérica para efectuar la evaluación de la hepatotoxicidad de la Ivermectina en dosis terapéutica en ratones machos de la cepa NMRI.

Tipo de investigación

El tipo de investigación, de acuerdo con lo indicado por Arias (2012), está determinado “según el nivel, el diseño y el propósito” (p. 23). Al atender estos criterios, la presente investigación asume un nivel descriptivo que, para dicho autor, “consiste en la caracterización de un hecho, fenómeno, individuo o grupo, con el fin

de establecer su estructura o comportamiento” (p. 24). En su efecto, se describen en el actual estudio, los resultados obtenidos mediante las técnicas de recolección, análisis e interpretación, para detallar el estado hepatotóxico de los ratones NMRI, los signos clínicos de los efectos adversos de la aplicación de Ivermectina y los cambios fisiopatológicos producto de la administración de este medicamento.

De igual modo, se trabajó con la investigación de campo, que para Sabino (2006), “En los diseños de campo los datos de interés se recogen en forma directa de la realidad, mediante el trabajo concreto del investigador y su equipo” (p. 93). Por consiguiente, la recolección de los datos se realizó directamente en el laboratorio de anatomía y fisiología de la UNELLEZ Guanare, sustentado tanto en técnicas cuantitativas, los cuales fueron recabados por los investigadores con asesoría y participación directa del tutor mediante el empleo de instrumentos diseñados para estos fines.

Método

La selección del método de investigación, atiende a los fines pretendidos y a los objetivos formulados; en opinión Rangel y Duno (citados por Hurtado y Toro, 2008), “permite el análisis capaz de capturar la realidad en su proceso y en sus perspectivas de desarrollo, y al mismo tiempo da la manera de actuar, el método contiene la estrategia y la táctica” (p. 55). En efecto, el método facilita captar la situación real del fenómeno o problema en estudio, su pronóstico y la formulación de conclusiones.

En esta perspectiva, se asumió el método analítico sintético, que para Hurtado y Toro (ob.cit.), “Consiste en la descomposición mental del objeto estudiado en sus distintos elementos o partes componentes para obtener nuevos conocimientos acerca de dicho objeto” (p. 58). Por consiguiente, al ser el análisis un proceso dirigido a desglosar las partes de un todo para extraer la esencia del conocimiento, es viable su aplicación para concretar la evaluación de la hepatotoxicidad de la Ivermectina en ratones machos de la cepa NMRI.

Diseño

El diseño de investigación resulta de los procesos mencionados en párrafos precedentes. A esos efectos, se asumió el diseño experimental, definido por Kerlinger (2007), como “la manipulación y control de variables independientes para observar la variable dependiente, buscando la alteración concomitante” (p. 114). De igual modo, se planteó un diseño dentro de la investigación evaluativa, que para Weiss (2005), su objeto es "medir los efectos de un programa por comparación con las metas que se propuso alcanzar, a fin de contribuir a la toma de decisiones" (p. 16). Conjugando las dos definiciones, se determinó su relevancia para el actual estudio, porque se trata de experimentar con ratones machos de la cepa NMRI para luego evaluar la hepatotoxicidad derivados de la administración de Ivermectina.

Población y muestra

Población

Según Balestrini (2006), la población se define como el conjunto de elementos sobre los cuales se desea investigar para conocer sus características o alguna de ellas, siendo las conclusiones obtenidas aplicables a este conjunto. En el contexto de la presente investigación, la población está constituida por un grupo total de 20 ratones machos de la cepa NMRI. Estos animales han sido clasificados de manera aleatoria y distribuidos en diferentes jaulas debidamente identificados, lo cual permite un manejo organizado para el desarrollo del estudio y garantizar la validez de las observaciones realizadas dentro del marco experimental establecido.

Muestra

De acuerdo con la opinión de Chávez (2008), la muestra comprende “una porción representativa de la población, que permite generalizar sobre ésta, los resultados de una investigación” (p. 164). Así dicha porción representa el conjunto de la población que fue intervenida con el fin de investigar las características de la misma y

seguidamente proceder a la experimentación, como fueron la muestra total de 20 ratones machos de la cepa NMRI.

Ubicación Del Área De Estudio

La fase experimental se realizó en el laboratorio de Fisiología y anatomía animal, del campus Universitario UNELLEZ VPA, carretera nacional Biscucuy Guanare estado Portuguesa.

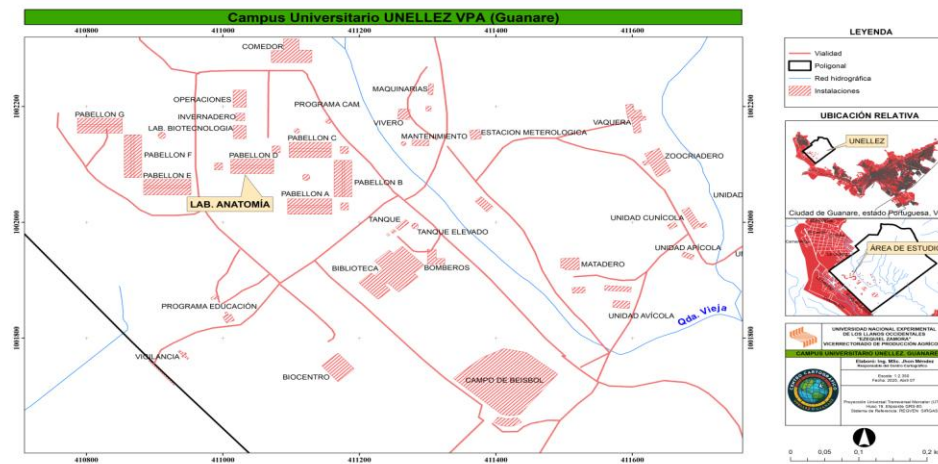


Gráfico 1: Ubicación geográfica del objeto de estudio. Fuente: Centro Cartográfico UNELLEZ. Instituto de Biodiversidad y Gestión Ambiental “Oswaldo Barbera”. Vicerrectorado de Producción Agrícola. UNELLEZ, Guanare.

Técnicas de recolección de datos

Con relación a la técnica de recolección de datos, es definida por Arias (2012), “como las distintas formas o maneras de obtener la información” (p. 33). Al aplicar estos criterios, se procedió a la selección de la técnica de la observación que en opinión de Alves y Acevedo (2004). Es “Un proceso que permite evaluar utilizando los sentidos del observador (evaluador) por lo que debe ayudarse con ciertos instrumentos para registrar y valorar los comportamientos observados con mayor objetividad” (p. 109). De manera tal, que observar es un proceso esencial que exige mirar detalladamente lo que se está ejecutando a la vez que se realizan anotaciones y se toman evidencias fotográficas que confirmen y ayuden a explicar lo descrito.

Igualmente, se empleó la técnica fotográfica definida por Kossoy (2001), como “Una fotografía original es, así, un objeto-imagen: un artefacto en cuya estructura es posible detectar las características técnicas típicas de la época en que fue producido” (p. 33). Indudablemente, la fotografía registra el contexto de interés, que en el caso de la presente investigación se trata del proceso de experimentación realizado con la cepa de ratones machos NMRI, que facilitó apreciar características difíciles de describir sin ayuda de esta técnica.

Instrumento de recolección de datos

Por consiguiente, el instrumento de recolección de datos fue el diario de campo definido por Farías (2017), como un cuaderno para registrar apuntes, empleado con frecuencia por investigadores, académicos y estudiosos que desempeñan sus labores directamente en el terreno; en este se recogen apuntes, dibujos y las observaciones de todo tipo que realiza el investigador. De acuerdo con esta definición, se justifica su empleo como instrumento de recolección de datos en el presente estudio.

Análisis de los datos

En términos del enfoque cuantitativo planteado, se procedió a la ordenación, tabulación y clasificación de las informaciones obtenidas mediante la observación la escala de valoración y el diario de campo, y se empleó el análisis de contenido que para Hernández, Fernández y Baptista (2008), se efectúa por medio de las características relevantes apreciadas en los datos recabados, que “son transformadas en unidades que permiten una descripción y análisis preciso del tema presentado... Así que la información se analizará de manera lógica y precisa, lo cual permitirá que se dé la deducción de una manera simultánea y combinada” (p. 147).

Para la aplicación del análisis de contenido, se efectuó la revisión detallada de los instrumentos de recolección de datos y así poder plasmar los hallazgos derivados de la experimentación con los ratones machos de la cepa NMRI. Culminado este procedimiento metodológico, se procedió a su caracterización por medio de la estadística descriptiva, definida por Tamayo (2007), como “aquella que utiliza técnicas y medidas para indicar las características de los datos disponibles” (2011).

De modo tal, que, al tratarse de un diseño de investigación descriptivo de campo, el análisis estadístico descriptivo facilitó plasmar los resultados de la experimentación.

CAPÍTULO IV

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Cumplida la fase del diseño metodológico para efectuar el desarrollo de la investigación, se procedió a la organización de las informaciones recolectadas durante la administración de la Ivermectina a la cepa de ratones machos NMRI, y así poder evaluar la hepatotoxicidad surgidos con el suministro del fármaco en dosis terapéutica y así plasmar los resultados obtenidos y la discusión de los datos.

Resultados

La investigación se dirigió a evaluar la hepatotoxicidad que generó el uso de Ivermectina en una muestra de 20 ratones machos de la cepa NMRI, divididos en 4 grupos con igual número de sujetos, es decir cinco por cada uno de estos, categorizándose el (1) como de control, el dos (2) dosis baja, el tres (3) dosis media y el cuatro (4) dosis alta. Cada subgrupo fue alojado en jaulas de laboratorio estándar, con una capacidad máxima de 5 animales en cada una, procediéndose a efectuar la identificación de cada sujeto de prueba para su correcta medicación y seguimiento.

Esta práctica, facilitó las evaluaciones clínicas y fisiológicas realizadas en simultáneo con la aplicación de las dosis correspondientes de Ivermectina al 1%, que se administró en un intervalo de siete (7) días hasta un total de tres (3) dosis por animal, en un período de 21 días. Igualmente, se realizó la eutanasia del animal de acuerdo con las directrices éticas y científicas de manejo animal, garantizando el bienestar de los ratones hasta el final del estudio, para proceder con el examen fisiopatológico, permitiendo la evaluación de cambios anatómicos y funcionales en los tejidos y órganos internos de los ratones de los cuatro grupos experimentales.

Cada grupo de ratones fue alimentado con “Ratarina” y perrarina “Chansp”, suministrado en horas de la mañana y comían a su libre albedrío; con un dispositivo para el agua (tetero *Ad libitum*) , sometidos a un proceso de doce horas de luz y doce de oscuridad a temperatura ambiente, que fueron identificados con una marca en el dorso, empleando marcador con violeta de genciana; asimismo, se realizó limpieza de las jaulas dos veces a la semana utilizando aserrín de mata de Pino y concha de arroz como cama de las jaulas.

Con relación a las condiciones del experimento realizado con los ratones, se procedió a la identificación de cada sujeto de prueba marcándolos en la parte superior del dorso e igualmente a su pesaje, y se administró la primera dosis de Ivermectina al 1%. El cálculo de la dosis se realizó promediando los pesos en gramos de los cinco individuos de cada grupo, se realizó la conversión a kilogramos y se obtuvo la dosis en mg/kg que luego se convirtió a ml. Estas dosis fueron tomadas de Adamcak y Otten (citados por Vademecun veterinario online, 2020, s.p.), quienes recomiendan se administre 200 µg/kg subcutáneo u oral, cada 7 días durante 3 semanas.

Tabla 1

Determinación del peso inicial de los sujetos de prueba. Primera dosis.

Sujeto	1	2	3	4	5	Peso promedio	Dosis administrada	Observación
Grupo								Conversión a mililitro (ml)
A	48 gr.	48 gr.	42 gr.	60 gr.	46 gr.	48,8 gr.	Ninguna	Ninguna
B	41 gr.	35 gr.	41 gr.	31 gr.	34 gr.	36,4 gr.	0,2 mg.	0,07 ml.
C	37 gr.	41 gr.	40 gr.	37 gr.	39 gr.	38,8 gr.	0,25 mg.	0,097 ml.
D	41 gr.	34 gr.	34 gr.	32 gr.	35 gr.	35,2 gr.	0,3 mg.	0,117 ml.

Fuente: pesaje realizado por los investigadores 15/04/2025.

Las observaciones realizadas durante la semana de inicio del experimento, a partir de la administración de la primera dosis en horas de la mañana a cada grupo experimental, muestran que los animales comienzan a presentar sintomatología a partir de los 3º minutos de haber suministrado el fármaco; manifestaron somnolencia incluso en horas nocturnas siendo habitual su actividad en este lapso de tiempo, a diferencia de grupo control que mostró su comportamiento activo normal; la somnolencia perduró durante un período de 48 horas, sin presentar ningún otro

síntoma evidente. Se observó que el grupo control (A) y el de dosis menos baja (B), fueron quienes mostraron una menor somnolencia.

Tabla 2

Determinación del peso de los sujetos de prueba. Aplicación de la segunda dosis

Sujeto	1	2	3	4	5	Peso promedio	Dosis administrada	Observación del peso
Grupo								
A	49 gr.	40 gr.	43 gr.	46 gr.	48 gr.	45,2 gr.	Ninguna	Disminución
B	40 gr.	40 gr.	41 gr.	38 gr.	36 gr.	39,0 gr.	0,07 ml.	Incremento
C	35 gr.	37 gr.	43 gr.	37 gr.	38 gr.	38,0 gr.	0,097 ml.	Disminución
D	34 gr.	35 gr.	39 gr.	34 gr.	38 gr.	36,0 gr.	0,117 ml.	Incremento

Fuente: pesaje realizado por los investigadores 22/04/2025.

La segunda administración del fármaco también se realizó en horas de la mañana, siete días posteriores a la aplicación de la primera dosis. La observación realizada al grupo control no reflejó cambios aparentes; no así en los grupos experimentales que mostró disminución del apetito, pelo hirsuto con acentuada pérdida de pelaje, algunos presentaban mal aspecto físico y somnolencia las primeras 48 horas.

Es importante mencionar, que la práctica de la toma de sangre para obtener los resultados de química sanguínea se realizó de modo normal en los grupos control (A) y dosis baja (B). Situación contraria se presentó en el grupo dosis media (C) y dosis alta (D), por lo que se procedió a sacrificar un animal de estos dos últimos grupos, identificados con los números 4 y 3 respectivamente, seleccionados aleatoriamente. Esto obedeció a la ausencia de suficiente muestra de sangre en el corte de la cola y se procedió a sacrificarlos para poder cumplir con el experimento.

Tabla 3

Determinación del peso de los sujetos de prueba. Aplicación de la tercera dosis

Sujeto	1	2	3	4	5	Peso promedio	Dosis administrada	Observación del peso
Grupo								
A	49 gr.	38 gr.	43 gr.	49 gr.	48 gr.	45,4gr.	Ninguna	Disminución mínima
B	39 gr.	41 gr.	42 gr.	41 gr.	37 gr.	40,0 gr.	0,07 ml.	Incremento
C	35 gr.	Murió	39 gr.	Murió	40 gr.	38,0 gr.	0,097 ml.	Igual peso
D	34 gr.	42 gr.	Murió	39 gr.	35 gr.	37,5 gr.	0,117 ml.	Incremento

Fuente: pesaje realizado por los investigadores 29/04/2025.

La administración de la tercera dosis se realizó en horas de la mañana, 7 días posteriores a la segunda dosis. Llama la atención, que la observación realizada mostró un incremento del peso de los individuos a pesar de notarse que el alimento perduraba más tiempo en los comederos, lo que puede explicarse por la inactividad de los ratones debida a la somnolencia y por tanto hay poco desgaste energético, aunque se apreció un mayor consumo de agua, además de la disminución del número de sujetos de prueba. Igualmente, los animales mostraban un comportamiento más agresivo entre ellos, excepto el grupo control que se mostró más tranquilo; de igual modo se peleaban entre ellos debido a la próxima madurez sexual; durante esta semana la limpieza se efectuó de manera más frecuente porque se apreció mayor cantidad de orina en las jaulas motivada a la mayor ingesta de agua.

Es de indicar, que en el chequeo matutino realizado el día 2 de mayo se encontró un individuo muerto identificado con el número 2 del grupo dosis media, estableciendo que falleció después de las 5,00 p.m. del día 1 de mayo (hora en que culminó el chequeo de este día) y las 8,30 a.m. del día 2 en que fue encontrado, observándose que en la necropsia practicada a los órganos estos no estaban en buen estado por su grado de descomposición.

Como parte del proceso de recolección de informaciones, se practicó una biopsia en fecha 15 de mayo de 2025, al animal número 5 del grupo experimental D, a una muestra del hígado de 2,2 x 1,3 x 1,2 centímetros, practicado en la Unidad de Anatomía Patológica Dr. Luis E. Díaz, cuyo resultado se transcribe íntegramente: “Tejido hepático con conservación de su arquitectura lobulillar y trabecular. Se aprecian escasas áreas de fibrosis en parénquima, alterno con escaso infiltrado linfocitario, ligera hiperplasia canalicular y focos de microhemorragias intraparenquimatosas. En uno de los canalículos biliares se aprecia fragmento de parásito tipo nematodo (probable ascardiasis) (ver anexo A).

De igual modo, se practicaron estudios de química sanguínea en el Laboratorio Clínico Bacteriológico BioDiagnostk, C.A., realizado de manera periódicos a muestras de sangre obtenidas aleatoriamente en los cuatro grupos de estudio en fechas 14/04/2025, 24/04/2025 y 08/05/2025, con la finalidad de determinar los

valores presentes de urea, creatinina, AST (Aspartato Aminotransferasa) y ALT (Alanina Aminotransferasa), cuyos resultados se muestran en la tabla y gráficos presentados a continuación.

Tabla 4**Resultados de la química sanguínea practicada a los cuatro grupos de estudio**

Prueba Grupo	14/04/2025				24/04/2025				08/05/2025				Dosis en µg	Unidad	Valor de referencia
	Urea	Creatinina	AST	ALT	Urea	Creatinina	AST	ALT	Urea	Creatinina	AST	ALT			
A	19	0,4	31	24	17	0,6	25	25	17	0,3	39	31	-----	mg/dl	15-22 mg/dl
B	22	0,3	25	23	86	0,6	23	31	34	0,3	31	56	200	mg/dl	0,4-1,5 mg/dl
C	19	0,3	22	22	65	0,4	25	34	41	0,6	20	48	250	U/L	23 a 28 U/L
D	22	0,3	23	19	122	0,4	22	56	41	0,4	25	71	300	U/L	2 a 24 U/L

Fuente: Resultados de la química sanguínea 2025. (ver anexo A)

A partir de los datos registrados en el cuadro 4, se efectuó el cálculo del rango percentil de cada prueba sanguínea por grupo de trabajo con la finalidad de registrar las variaciones con respecto a la primera medición y dicho promedio, obteniéndose los datos mostrados en el cuadro 5.

Tabla 5**Promedio porcentual de la química sanguínea practicada a los cuatro grupos de estudio**

Grupo Prueba	Promedio grupo A mg/dl	Promedio grupo B mg/dl	Promedio grupo C mg/dl	Promedio grupo D mg/dl
Urea	17,66	47,33	41,66	61,66
Creatinina	0,43	0,43	0,43	0,33
AST	31,6	26,33	22,33	23,33
ALT	26,66	36,66	34,66	48,66

Fuente: Resultados de la química sanguínea 2025. (ver anexo A)

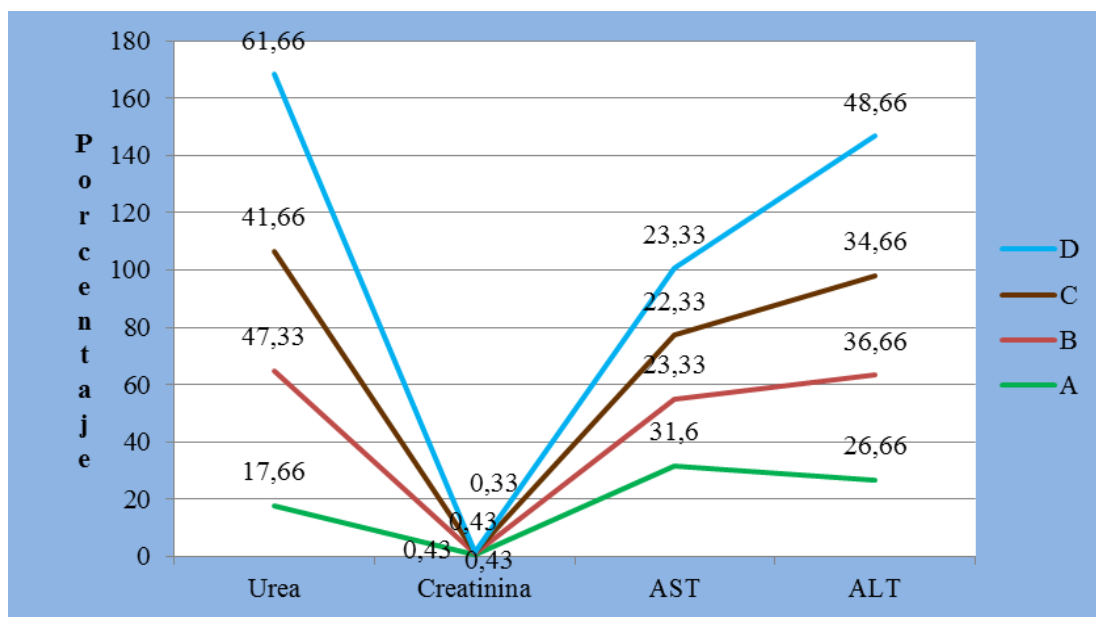


Gráfico 2: Promedios porcentuales de la química sanguínea. Fuente: resultados de las pruebas de laboratorio 2025.

Discusión

La Ivermectina es un fármaco utilizado en el control de organismos parásitos presente tanto en humanos como en animales; al respecto Lanusse (2020), indica su aplicabilidad en una gran incidencia de parasitosis gastrointestinal debido a su amplio espectro, siendo utilizado universalmente en varias especies, cuyos efectos dependen de la formulación, dosificación y vías de administración del producto que de no ser los adecuados pueden afectar los parámetros farmacocinéticos del mismo.

En el caso del presente estudio, cuyo interés era evaluar la hepatotoxicidad de la Ivermectina en dosis terapéutica en ratones machos de la cepa NMRI “UNELLEZ – Guanare, se efectuó la experimentación con una dosis calificada como terapéutica definida por De Paz (2023), como “el uso de medicamentos legalmente autorizados, pero alterando sus indicaciones de administración en beneficio del paciente” (s.p.). De este modo, se efectuó el cálculo de las dosis administradas atendiendo al peso promedio de los sujetos de prueba.

Tabla 6**Valores de la química sanguínea antes de aplicar la primera dosis**

Grupo	14/04/2025				Valor de referencia
	Urea	Creatinina	AST	ALT	
A	19	0,4	31	24	15-22 mg/dl
B	22	0,3	25	23	0,4-1,5 mg/dl
C	19	0,3	22	22	23 a 28 U/L
D	22	0,3	23	19	2 a 24 U/L

Fuente: Resultados de la química sanguínea el 14/04/2025.

Las pruebas de química sanguínea fueron realizadas en fecha 15 de abril de 2025, antes de administrar la primera dosis a los grupos experimentales (B, C y D), mostró que en el grupo control el AST estaba por encima del nivel (31/28) e igualmente en este mismo grupo el ALT se registró en el tope más alto (24/24). Igualmente, en los grupos experimentales B y D se detectó el valor de 22 UL en cada uno, que constituye el valor máximo del patrón de referencia aplicado en el laboratorio, tal como se muestra en la tabla 6.

Tabla 7**Valores de la química sanguínea luego de aplicar la segunda dosis**

Grupo	24/04/2025				Diferencia porcentual con los valores del 14/04/2025			
	Urea	Creatinina	AST	ALT	A	B	C	D
A	17	0,6	25	25	10,52 (*)	50(**)	19,35(*)	4,16(**)
B	86	0,6	23	31	74,41(**)	100(**)	8(*)	44,64(**)
C	65	0,4	25	34	70,76(**)	33(**)	12(**)	41,17(**)
D	122	0,4	22	56	81,96(**)	33(**)	4,34(*)	26,78(**)

Fuente: Resultados de la química sanguínea el 24/04/2025.**Leyenda:** Incremento (**) Disminución (*)

Las muestras de sangre para realizar el análisis de los exámenes de laboratorio fueron obtenidas en fecha 24 de abril de 2025, después de administrar la segunda dosis, habiendo transcurrido una semana; siendo extraídas de los individuos un pool de muestras en cada grupo. En los resultados, se observó en la urea un incremento en los individuos de los grupos B, C y D (86, mg., 65 mg. y 122 mg. respectivamente), que representan un porcentaje de 74,41% (en B); 70,76% (en C) y 81,96% (en D); aunque en el grupo control se apreció una disminución de 6 mg, es decir, de 31 mg.

bajó a 25 mg., que constituye el 10,52%.

En cuanto a la creatinina, subió en todos los grupos, observándose mayor incremento en el grupo B que de 3 mg. remontó a 6 mg. (100%); el grupo control subió de 4 mg. a 6 mg. (50%), mientras que C y D sólo aumentaron 1 mg. 33% cada uno); pero todos estos valores se mantuvieron por debajo del valor de referencia que tiene un máximo de 1,5 mg. Por su parte, los valores AST descendieron en los grupos A, B y D, con porcentajes de 19,35%, 8% y 4,34% respectivamente, mientras el grupo C se incrementó en 12%.

Con relación a la comparación de los valores de ALT en el mismo período, se observó que se incrementó en los individuos de todos los grupos, al obtenerse valores diferenciales de 1 UL en el A, luego 8 UL en el B, 12 UL en el C y 37 UL en el D, que representan los promedios porcentuales de 24%, 44,64%, 41,17% y 26,78% respectivamente, que se muestran en la tabla mostrada anteriormente.

Tabla 8
Valores de la química sanguínea luego de aplicar la tercera dosis

Grupo	08/05/2025				Diferencia porcentual con los valores del 24/04/2025			
	Urea	Creatinina	AST	ALT	A	B	C	D
A	17	0,3	39	31	No varió	100(*)	56(**)	24(**)
B	34	0,3	31	56	60,46(*)	100(*)	34,78(**)	80,64(**)
C	41	0,6	20	48	36,92(*)	50(**)	20(*)	41,17(**)
D	41	0,4	25	71	66,39(*)	No varió	13,65(**)	26,78(**)

Fuente: Resultados de la química sanguínea el 08/05/2025.

Leyenda: Incremento (**) Disminución (*)

Los exámenes efectuados en fecha 08 de mayo de 2025, se realizaron luego de haberse administrado la tercera dosis en fecha 30 de mayo de 2025; su análisis muestra en el grupo de control un mismo valor de la urea que el anterior (17 gr.); como también disminuciones en los valores de los grupos B, C y D. Al respecto se aprecia la diferencia en B de 86 mg. bajo a 34 mg. (60,46%); en el C, se redujo de 65 mg. a 41 mg. (36,92%) y en D de 122 mg. descendió a 41 mg. 66,39%). En cuanto a la creatinina, disminuyeron los valores en los grupos A, de 0,6 pasó a 0,3 gr. que

representa el 100%; y B, de 0,6 bajó a 0,3 gr. que es el 100%; en el grupo C, se incrementó de 0,4 gr. a 0,6 gr. (50%), pero en el grupo D mantuvo el valor de 0,4 gr.

En cuanto a la AST se incrementó un 56% en el grupo A; 34,78% en los individuos del grupo B; e igualmente en el grupo D aumentó 26,78%; situación contraria sucedió en el grupo C, que descendió su valor en 20%. Con relación a la ALT, en todos los grupos se incrementaron los valores, observándose en el grupo A un 24%; en el grupo B un 80,64%; a su vez el grupo C registró 41,17% y el grupo D 26,78%.

Es importante mencionar, que el experimento realizado con los ratones NMRI aportó datos que llevan a indicar que la dosis terapéutica usada frecuentemente acarrea efectos apreciados en el promedio obtenido de los valores en cada química sanguínea realizada a los grupos B, C y D. En ese sentido, en los grupos experimentales, se observó un promedio en la prueba de urea de 47,33 mg, 41,66 mg y 61,66 mg. En cuanto a la prueba de creatinina, se apreció un pequeño aumento en los valores, pero los mismos permanecen dentro de los rangos del valor de referencia. Por su parte, el AST registró un promedio de 31,6 en el grupo control, que muestra un incremento mínimo de 0,6 mg; en los demás grupos los valores se mantuvieron dentro de los valores aplicados para la prueba.

Con relación al promedio realizado a los resultados de laboratorio a los datos de la prueba ALT, reflejan incremento en todos los grupos, manteniéndose normal para el grupo control. No así en los demás grupos que muestran cifras de 36,66 mg, 34,66 mg y 48,66 mg en los individuos B, C y D respectivamente. Significa entonces, que los incrementos de los valores se registran en la urea y el ALT.

Con relación a los resultados de la prueba de urea, se menciona a Sánchez (2021), quien expone “Los niveles de urea alta en sangre suelen indicar que los riñones no están funcionando todo lo bien que deberían” (s.p.). Es decir, que el incremento registrado puede relacionarse con estos señalamientos, que para dicho autor puede asociarse con enfermedad renal, disminución de flujo sanguíneo a los riñones, dieta alta en proteínas y deshidratación. Interpretando estos resultados, pudiera decirse que los ratones mostraron disminución de flujo sanguíneo apreciado

al momento de realizar la toma de muestra de sangre que llevó incluso a sacrificar un individuo para poder obtenerla de uno de los grupos.

Con relación a los valores registrados en la prueba ALT, se menciona a Radhakrishnan (2025), quien señala con respecto a los valores altos en sangre que “indica una lesión o enfermedad hepática. El aumento de ALT por sí solo no tiene ningún efecto, pero es una señal de que el hígado está afectado” (s.p.). A su vez, labtestsonline.es (2021), indica que “Algunos fármacos pueden causar daño hepático en algunos pacientes, elevando así la concentración de ALT. Esto sucede, tanto para medicamentos que se prescriben con receta, como para algunos productos sanitarios "naturales" (s.p.). Significa entonces, que rangos elevados de esta química en sangre, pueden asociarse con lesiones hepáticas en los ratones de los grupos experimentales B, C y D.

En cuanto al estado de somnolencia observado en los individuos de los grupos experimentales, Umbenhauer, Lankas, Pippert, Wise *et al.* (1997), indican que las reacciones en los ratones al administrarse dosis de 0,3 a 0,8 mg/kg., se producían letargia entre las 2 y 8 horas; esto explica que al administrarse dosis superiores a estas, la somnolencia puede ser hasta de 48 horas, tal como sucedió con los individuos experimentales B, C y D.

Igualmente, debe indicarse, que, culminado el experimento, se procedió a la realización de la necropsia, definida por el Diccionario Médico (2024), como “la inspección visual del cuerpo, análisis interno de los órganos y la realización de pruebas de laboratorio complementarias” (s.p.). En ese sentido, se realizó la eutanasia a los sujetos de prueba con la finalidad de obtener datos relevantes con relación a la hepatotoxicidad de la Ivermectina en dosis terapéutica en ratones machos de la cepa NMRI. Al respecto, se tomaron muestras de órganos involucrados en el proceso de eliminación del fármaco administrado como fueron el bazo, hígado, riñones e intestinos, tal cual se muestra en la siguiente gráfica.



Gráfico 3: Muestras de material biológico extraído de los sujetos de prueba para efectuar la observación clínica. 2025

Analizadas las muestras obtenidas, no se observaron alteraciones significativas que indicaran daños en los órganos examinados, lo cual se corresponde con los resultados de la biopsia que demostró una pérdida de minerales aunque no existe un indicador que haga presumir la presencia de un daño evidente en la muestra de hígado analizada, observándose la presencia de parásito tipo nematodo muerto por efecto de la Ivermectina administrada, que indica presencia de parásitos en el hígado y los efectos del fármaco en su eliminación.

Conclusiones

El experimento realizado con una cepa de ratones machos NMRI, estructurada con una muestra de 20 individuos, distribuidos en cuatro (4) grupos, todos machos, uno de control y tres experimental, mantenidos bajo condiciones ambientales propicias en el Laboratorio de Anatomía y fisiología de la UNELLEZ Guanare, con un ciclo de luz de 12 horas, identificados con las letras A (control), B, C y D, administrándose dosis de 200 ug, 250 ug y 300 ug a cada grupo experimental respectivamente, llevó a concluir lo siguiente:

La observación clínica general efectuada a los cuatro grupos de ratones, mostró en los individuos experimentales estados de somnolencia hasta de 48 horas, con mayor intensidad en el grupo D (dosis más alta administrada); asimismo, los cuatro grupos mostraron agresividad entre ellos, con mayor intensidad en los sujetos experimentales, que se asoció con la aparición de la madurez sexual.

De igual modo, la observación directa a la estructura corporal externa de los sujetos de prueba mostró cambios significativos relacionados con pelo hirsuto y pérdida del mismo en algunas áreas de la piel, que puede asociarse a los efectos del fármaco.

Un efecto de la administración de dosis terapéutica de Ivermectina detectado en los grupos experimentales (B, C y D) fue el incremento de los valores de la urea y la ALT que se alcanzaron cifras de 60,46%, 36,92% y 66,39% en la primera y 80,64%, 41,17% y 26,78% en la segunda, lo cual podría significar alteraciones en el funcionamiento hepático.

Evidentemente, cuando se administran dosis de ivermectina, sin la prescripción y supervisión de un médico veterinario, lleva a concluir que los efectos apreciados en el experimento con los ratones de la cepa NMRI, pueden presentarse en diferentes poblaciones de animales, porque la barrera hematocefálica de varias especies reúne características muy similares con respecto a la regulación de sustancias que circulan entre la sangre y el tejido cerebral.

Recomendaciones

La principal recomendación de esta investigación, está dirigida a los comercios expendedores de Ivermectina tanto en Guanare como en el ámbito de la República Bolivariana de Venezuela, para que al momento de atender a un cliente que solicite el medicamento, le sugieran asesorarse con un médico veterinario quien prescribirá la dosis pertinente y así dejarán de experimentar efectos hepatotóxico similares a los roedores del estudio.

Con respecto a los propietarios de animales, se recomienda que antes de administrar la Ivermectina, se asesoren con un médico veterinario quien podrá indicar la dosis terapéutica específica que el animal necesita, con lo cual se controla el uso generalizado que se da al fármaco.

De igual modo, se sugiere a la Universidad Nacional Experimental de los Llanos Occidentales en el Núcleo Guanare, dar a conocer los resultados del estudio por vía de Internet, con doble finalidad. En primer lugar alertar a los lectores con respecto a la hepatotoxicidad de la Ivermectina aplicada terapéuticamente y en segundo lugar, que sirva como antecedente para futuras investigaciones realizadas a nivel nacional e internacional, porque fue muy poca la información encontrada con fechas vigentes.

REFERENCIAS

- Alves, E. y Acevedo, R. (2004). La Evaluación cualitativa. Orientaciones para la práctica de la educación. Madrid: Escuela Española.
- Angulo, A. y Valle, C. (2023). Resistencia de helmintos gastrointestinales a Ivermectina al 1% en bovinos de la Finca Santa Rosa, Managua. Universidad Nacional Agraria. Facultad de Ciencia Animal. Nicaragua.
- Arias, F. (2012). Proyecto de Investigación. 5°. ed. Caracas: Ediciones Co – Bo.
- Arizandieta, G., Quevedo, B., Valencia, R., Sánchez, J., Garcia, L., Linares, R., Lucas-Estrada, R., Cardona, S. C., Telon, R., Soto, S., Vásquez, L., González, C., Castañeda, R., Villatoro, D., Chávez, J. J., & Lepe LÃ³pez, M. A. (2023). Ensayos de toxicidad oral a dosis repetidas de 28 días de la combinación de ivermectina, azitromicina y acetaminofén en ratones CD1. Revista Ciencia, Tecnología y salud. Vol. 10, N° 1, 2023. ISSN: 2410-6356 (impreso) / 2409-3459
- Balestrini, M. (2006). Como se elabora el proyecto de investigación: (para los Estudios Formulativos o Exploratorios, Descriptivos, Diagnósticos, Evaluativos, Formulación de Hipótesis Causales, Experimentales y los Proyectos Factibles). 7ma. ed. Caracas: Consultores Asociados.
- Bertalanffy, L. (1976). Teoría general de los sistemas. Traducción de Juan Almela. México: Fondo de Cultura Económica.
- Canales, F. Alvarado, E. y Pineda, E. (2012). Metodología de la investigación. Manual para el desarrollo del personal de salud. México. Limusa.
- Chávez, M (2008). Procedimiento de Investigación. Colombia: Mesa Redonda.
- Chiavenato, I. (2006). Introducción a la Teoría general de la administración. (7ma. Edic). Colombia: Mc Graw Hill.
- Consejo General de Colegios Farmacéuticos (2017). Origen de los medicamentos. Documento en línea. Disponible en: <https://www.farmaceuticos.com/tu-farmaceutico-informa/consejos-de-salud/origen-de-los-medicamentos/> (Consulta: 2025, abril 15).
- Constitución de la República Bolivariana De Venezuela (1999), y su enmienda del año 2009. Gaceta Oficial N° 5.908 la enmienda N° 1, de la República Bolivariana de Venezuela. Caracas, 15 de febrero de 2009.
- Damiani, L. F. (2007). Epistemología y ciencia en la modernidad: el traslado de la racionalidad de las ciencias físico-naturales a las ciencias sociales. Caracas:

Ediciones de la Biblioteca de la UCV/FACES.

Daneman R, Prat A. La barrera hematoencefálica. Cold Spring Harb Perspect Biol. 5 de enero de 2015; 7 (1):a020412.

De Paz, M. (2023). Prescripción “Extra- etiqueta” (off-label) de medicamentos para su uso en animales en México. Situación controvertida. Documento en línea. Disponible en: <https://www.vanguardiaveterinaria.com.mx/prescripcion-extra-etiqueta#:~:text=> (Consulta, 2025, mayo, 30).

Declaración Universal de los Derechos del Animal. Liga Internacional de los Derechos de los Animales y las ligas nacionales afiliadas proclamaron la Declaración Universal de los Derechos de los Animales el 15 de octubre de 1978. Londres del 21 al 23 de septiembre de 1977.

Diccionario Médico (2024). Necropsia. Documento en línea. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/necropsia#> (Consulta: 2025, mayo 27).

Dong X. Estrategias actuales para la administración de fármacos al cerebro. Theranóstics. 2018; 8 (6):1481-1493.

Farías, G. (2017). Diario de campo. Documento en línea disponible en: <https://concepto.de/diario-de-campo/> (Consulta, 2025, abril 26).

Franco, Y (2011) *Tesis de Investigación*. Marco Metodológico. Venezuela. Disponible en: <http://tesisdeinvestig.blogspot.com/2011/06/marco>

Gokbulut, C.; Karademir, U.; Gokbulut, M.; Mckellar, Q. (2006). Comparative plasma dispositions of ivermectin and doramectin following subcutaneous and oral administration in dogs; Vet Parasitol 135: 347-354.

González, A., Fernández, N., Sahagún, A., García, J., Díez, M. Tamame, P. y Sierra, M. (2010). Seguridad de la ivermectina: toxicidad y reacciones adversas en diversas especies de mamíferos. Rev.MVZ Córdoba, vol. 15 no. 2 Córdoba May/Aug. 2010. Disponible en http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-02682010000200013 (Consulta: 2025, abril 15).

Guzzo, C., Furtek, C., Porras, A. et al. (2002). Seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de dosis altas y escalonadas de ivermectina en adultos sanos. J Clin Pharmacol (Oct); 42(10):1122-33.

Heidary, F., y Gharebaghi, R. (2020) Ivermectina: una revisión sistemática desde los efectos antivirales hasta el régimen complementario de COVID-19. La revista

de antibióticos, 73(9), 593-602.<https://doi.org/10.1038/s41429-020-0336-z>

Hernández, Fernández y Baptista (2006) Cuarta Edición de la Metodología De La Investigación, Editorial McGraw-Hill Interamerica. México D.F

Hernández, M. (2014). 40 motivos a favor de la experimentación animal controlada. Documento en línea. Disponible en: <https://oir.umh.es/2014/09/17/40-motivos-a-favor-de-la-experimentacion-animal-controlada/> (Consulta: 2025, abril 15).

Herrera, N. (2023). Valoración del uso de ivermectina por parte de propietarios de perros en la parroquia el recreo, del cantón Durán. Trabajo de grado. Universidad Agraria del Ecuador. Facultad de Medicina Veterinaria Y Zootecnia. Ecuador.

Hopkins K., Marcella K, y Strecker A. (1990). Toxicidad de la ivermectina en perros. J Am Vet Med Assoc 197: 93-94.

Hurtado, I. y Toro, J. (2008). Paradigmas y métodos de investigación en tiempos de cambio. Valencia: Venezuela. Epísteme Consultores Asociados C.A.

Instituto Nacional del Cáncer (2022). Mejoramos la vida de todos mediante la investigación del cáncer. Documento en línea. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol> (Consulta: 2025, abril 20).

Isabel Mayoral Lorente 2018 La mutación del gen MRD1 y las razas Collie Disponible en: <https://www.voramargolf.com/Blog/la-mutacion-del-gen-mrd1-y-las-razas-collie/> (Consulta: 2025, abril 15).

Jaramillo, F. (2012). Manual de conocimientos básicos de farmacología. (3ª edición) México: Textos Universitarios.

Kerlinger, F. (2007). Investigación del Comportamiento. México. Mc. Graw Hill.

Kerlinger, F. y Lee, H. (2002). Investigación del comportamiento. México: McGraw-Hill/Interamericana Editores.

Kossoy, B. (2001), Fotografía e historia, Buenos Aires: Editorial La Marca.

Kwei G., Alvaro R., Chen Q. Jenkins H., Hop C., Keohane C. et al. Disposición de ivermectina y ciclosporina A en ratones CF-1 deficientes en la glicoproteína P mdr1a. Disposición metabólica de fármacos 1999; 27: 581-587.

labtestsonline.es (2021). Alanina aminotransferasa (ALT). Documento en línea. Disponible en: <https://www.labtestsonline.es/tests/alt#:~> (Consulta, 2025, mayo 26).

Lanusse, C. (2020) Importancia de la ivermectina, su uso en medicina veterinaria.

- Documento en línea. Disponible en: <https://tandil.conicet.gov.ar/ivermectina-el-posible-farmaco-que-podria-inhibir-la-replicacion-del-covid-19/> (Consulta: 2024, septiembre 10).
- Ley para la Protección de la Fauna Doméstica Libre y en Cautiverio. Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela Nro. 39.338 de fecha 04 de enero de 2010.
- McCavera S, Rogers A, Yates D, Woods D, Wolstenholme A. (2009). Un canal de cloruro dependiente de glutamato sensible a la ivermectina del nematodo parásito *Haemonchus contortus*. *Mol Pharmacol* (Jun); 75(6):1347-55. 12.
- Mealey, K. (2013). Ivermectin: Macrolide Antiparasitics Agents. In: Peterson, M; Talcott, P. *Small Animal Toxicology*. 3a Ed. Saunders. St. Louis, Missouri, USA. pp. 601-607.
- Muñoz, G. (2013). Estudio farmacocinético de ivermectina administrada vía oral en perros adultos. Memoria Título Médico Veterinario. U. Chile, Fac. Cs. Veterinarias y Pecuarias. 19 p.
- NeuronaVet (2022). Intoxicación por ivermectina en un perro. Documento en línea. Disponible en: <https://www.neuronavet.com/es/casos-clinicos/intoxicacion-por-ivermectina-en-un-perro/> (Consulta: 2025, abril 20).
- Ólafsson, B. (2023). Explicativo: ¿Qué es el testeo animal? Documento en línea. Disponible en: <https://sentientmedia.org/es/explicativo-que-es-el-testeo-animal> (Consulta: 2025, abril 15).
- Page, S. (2008). Antiparasitic drugs. In: *Small Animal Clinical Pharmacology*. 2ª ed. Saunders/Elsevier. Edinburgh, New York. pp. 198-260.
- Ponte, A. (2021). Status y controversias de la Ivermectina. Artículo científico. Universidad Central de Venezuela. Portal de la Academia Nacional de Medicina. Caracas. Documento en línea. Disponible: <https://academianacionaldemedicina.org/publicaciones>. (Consulta: 2025, abril 18).
- Proyecto Nacional Simón Bolívar, Tercer Plan Socialista de Desarrollo Económico y Social de la Nación 2019-2025. República Bolivariana de Venezuela. Gaceta Oficial N°. 6.446 Extraordinario. Caracas, 8 de Abril de 2019.
- Radhakrishnan, R. (2025). ¿Qué significa tener ALT alta? Documento en línea. Disponible en: <https://www.medicinenet.com/article.htm> (Consulta: 2025, mayo 27).
- Restrepo, J. (2017). Toxicología básica veterinaria: Aspectos claves (2a edición).

Madrid: España. Editorial Corporación para investigaciones Biológicas, CIB.

Sabino, C. (2008). El Proceso de Investigación. Caracas: El Cid Editor.

Sánchez, S. (2021). Bioquímica Urea. Documento en línea. Disponible en: <https://vivolabs.es/urea/#:~:text=%C2%BFQu%C3%A9%20significa%20tener%20la%20urea,y%20otras%20sustancias%20de%20desecho>. (Consulta, 2025, mayo 26).

Santos, Y. (2010). ¿Cómo se pueden aplicar los distintos paradigmas de la investigación científica a la cultura física y el deporte? Revista electrónica Ciencia e innovación tecnológica en el deporte ISSN: 1996 – 2452 RNPS: 2148 Número 11 – marzo 2010

Tamayo, M. (2007). El Proceso de la Investigación Científica. 4ta. Ed. México: Limusa Noriega Editores.

Umbenhauer D., Lankas G., Pippert T., Wise L., Cartwright ME, Hall SJ, et al. (1997). Identificación de una subpoblación deficiente en glicoproteína P en la cepa de ratón CF-1 utilizando un polimorfismo de longitud de fragmento de restricción. Tox Appl Pharm 1997; 146: 88-94.

Vademécum veterinario online (2020). Principios activos. Documento en línea. Disponible en: https://www.admivet.cl/vademecum/v_principios_activos.php (Consulta: 2025, mayo 30).

Victoria, J. (2010). Ivermectina: Sus Múltiples Usos, Seguridad y Toxicidad. Rev. Chilena Dermatol. 2010; 26(4):358-368. Documento en línea. Disponible en: https://www.sochiderm.org/web/revista/26_4/1.pdf (Consulta: 2024, septiembre 10).

Villafranca D. (2002), Bases legales. Disponible: <https://bianneygiraldo77.wordpress.com/2013/01/22/bases-legales/#:~:text=%20Bases%20Legales%20%201%20Sin%20haber%20obtenido,su%20al%20n%C3%BAmero%20de%20las%20asignaturas...%20More%20>

Weiss, C. (2005). La Investigación Evaluativa. México: Trillas.

ANEXOS

ANEXO A
RESULTADOS DE LAS QUÍMICAS SANGUÍNEAS

RESULTADOS

Fecha	14-04-25	24-04-25	08-05-25	Unidad	Valor de referencia
UREA	19	17	17	mg/dl	De 15 a 22 (mg/dl)
CREATININA	0,4	0,6	0,3	mg/dl	De 0,4 a 1,5 (mg/dl)
AST	31	25	39	U/L	De 23 a 48 (U/L)
ALT	24	25	31	U/L	De 2 a 24 (U/L)

Observaciones: _____

Lidia Linares
BIOANALISTA-UCV
MPP.S. 18.439 / CBP 16.347

LCDA. LILIA LINARES

CALLES 17 ENTRE CARRERAS 6 Y 7 NO 06-60, GUANARE, EDO PORTUGUESA. ZONA POSTAL 3350
TELEFONO: 04145745020 CORREO ELECTRONICO: BIODIAGNOSTIKLAB@GMAIL.COM

RESULTADOS

Fecha	14-04-25	24-04-25	08-05-25	Unidad	Valor de referencia
UREA	22	86	34	mg/dl	De 15 a 22 (mg/dl)
CREATININA	0,3	0,6	0,3	mg/dl	De 0,4 a 1,5 (mg/dl)
AST	25	23	31	U/L	De 23 a 48 (U/L)
ALT	23	31	56	U/L	De 2 a 24 (U/L)

Observaciones: _____

Lidia Linares
BIOANALISTA-UCV
MPP.S. 18.439 / CBP 16.347

LCDA. LILIA LINARES

CALLES 17 ENTRE CARRERAS 6 Y 7 NO 06-60, GUANARE, EDO PORTUGUESA. ZONA POSTAL 3350
TELEFONO: 04145745020 CORREO ELECTRONICO: BIODIAGNOSTIKLAB@GMAIL.COM

RESULTADOS

Fecha	14-04-25	25-04-25	08-05-25	Unidad	Valor de referencia
UREA	19	65	41	mg/dl	De 15 a 22 (mg/dl)
CREATININA	0,3	0,4	0,6	mg/dl	De 0,4 a 1,5 (mg/dl)
AST	22	25	20	U/L	De 23 a 48 (U/L)
ALT	22	34	48	U/L	De 2 a 24 (U/L)

Leda. Lilia Linares
BIQUANALISTA-UCV
MPPS 18.439 / CBP 15.347

Observaciones: _____

LCDA. LILIA LINARES

CALLES 17 ENTRE CARRERAS 6 Y 7 NO 06-60, GUANARE, EDO PORTUGUESA. ZONA POSTAL 3350
TELÉFONO: 04145745020 CORREO ELECTRONICO: BIODIAGNOSTIKLAB@GMAIL.COM

RESULTADOS

Fecha	14-04-25	24-04-25	08-05-25	Unidad	Valor de referencia
UREA	22	122	41	mg/dl	De 15 a 22 (mg/dl)
CREATININA	0,3	0,4	0,4	mg/dl	De 0,4 a 1,5 (mg/dl)
AST	23	22	25	U/L	De 23 a 48 (U/L)
ALT	19	56	71	U/L	De 2 a 24 (U/L)

Leda. Lilia Linares
BIQUANALISTA-UCV
MPPS 18.439 / CBP 15.347

Observaciones: _____

LCDA. LILIA LINARES

CALLES 17 ENTRE CARRERAS 6 Y 7 NO 06-60, GUANARE, EDO PORTUGUESA. ZONA POSTAL 3350
TELÉFONO: 04145745020 CORREO ELECTRONICO: BIODIAGNOSTIKLAB@GMAIL.COM

ANEXO B

RESULTADO DE LA BIOPSIA

UNIDAD DE ANATOMIA PATOLOGICA

Dr. Luis E. Díaz



BIOPSIAS-CITOLOGIAS

RIF V- 00305147-0

NOMBRE: Ratón

EDAD:

C.I:

MATERIAL: Hígado

BIOPSIA: 1464- 25

MEDICO:

FECHA: 15/05/2025

INFORME

DESCRIPCIÓN MACROSCOPICA:

Se recibe fijado en formol, espécimen quirúrgico irregular que mide 2,2x1,3x1,2 cm, superficie externa nacarada; al corte blando, superficie de corte pardo-amarillenta.

Se incluye material representativo para estudio histológico

Dx: HIGADO: BIOPSIA

.- TEJIDO HEPATICO CON CONSERVACION DE SU ARQUITECTURA LOBULILLAR Y TRABECULAR. SE APRECIAN ESCASAS AREAS DE FIBROSIS EN PARENQUIMA, ALTERNO CON ESCASO INFILTRADO LINFOCITARIO, LIGERA HIPERPLASIA CANALICULAR Y FOCOS DE MICROHEMORRAGIAS INTRAPARENQUIMATOSAS. EN UNO DE LOS CANALICULOS BILIARES SE APRECIA FRAGMENTO DE PARASITO TIPO NEMATODO (PROBABLE ASCARIDIASIS).

.- SE SUGIERE CORRELACION CLINICO-PATOLOGICA

Dr. Luis Ernesto Díaz S.
ANATOMOPATOLOGIA
C.I. 3305147
M.S. 150473
Dr. Luis Díaz

AV.. HILANDERA, EDIF. EL PANAL, PB. GUANARE, EDO. PORTUGUESA, TELÉFONO: 0257-2520991

ANEXO C

REGISTRO FOTOGRAFICO INVESTIGADORES





