

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA



Evaluación de la Actividad Gluconeogénica de la
Flumetasona en Cerdos, Via Oral

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A

Sergio Octavio Suárez González

GUADALAJARA, JALISCO. 1976

A mis Padres:

con cariño y respeto por
el apoyo que siempre me brindaron.

A mi Esposa:

por su amor y comprensión.

A mis Hermanos:

Manuel
Bertha
Jorge
Leticia
Luordes
Alejandro
Raul.

Al M.V.Z. Abel Buenrostro Silva
por su colaboración desinteresada
para la realización de este -
trabajo.

Al M.V.Z. Encas W. Rendón.
padrino de la generación.

Al jurado con el respeto que se merecen:

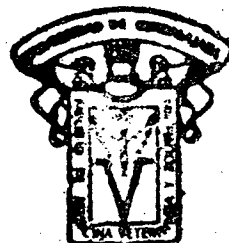
Presidente; M.V.Z. Guifre Muria Rouret.
Secretario; M.V.Z. Jaime Aranda Velasco.
Primer vocal; M.V.Z. Rodolfo Javier Barba.
Segundo vocal; E.F.B. Carmen Yolanda Partida.
Tercer vocal; M.V.Z. Victor Manuel Gomez.

"EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD GLUCONEOGENICA DE LA FLUMETA-
SONA EN CERDOS, VIA ORAL"



100 JUN 20 1968
UNIVERSITY OF MICHIGAN

INDICE.	Pag.
Introducción.-----	1
Mat. y Metodos-----	6
Resultados-----	11
Discusion-----	14
Conclusiones-----	16
Bibliografia-----	21



OFICINA DE
DIFUSION CIENTIFICA

INTRODUCCIÓN: El stress es un factor predisponente a algunas enfermedades infecciosas, bacterianas, virales, por -- protozoarios y metazoarios; El stress se vuelve evidente -- cuando los cambios ambientales se tornan extremadamente graves y las respuestas corporales exceden a aquellos que han sido considerados como fisiologicos, ocasionando un des-- arreglo del metabolismo de adaptación del cuerpo, y esto causa desordenes estructurales y funcionales dentro de sistemas importantes del cuerpo. (13).

Cuando se somete a un animal que lo colocan en un estado de tension la medula adrenal libera adrenalina; esto provoca inhibición de movimientos intestinales, aceleración de la frecuencia cardiaca, elevación de la presión sanguínea y movilización de glucosa hacia la sangre. Junto a estas reacciones, existe una sobre prehipofisis liberando -- (ACTH) y a su vez esta provoca reacción en la corteza adrenal con una aceleración en la secreción de glucocorticoides o sea las hormonas que controlan el metabolismo hidrocarbonado (3). El stress mismo es una condición en que la glucosa sanguínea tiende a bajar de sus niveles normales, dando origen a una hipoglucemia.

ORIGEN E HISTORIA: Como es sabido los corticosteroides son de descubrimiento reciente, en 1927 fué cuando se obtuvie-

ron extractos adrenocorticales activos de animales domes--
ticos, la estructura química, fisiología y bioquímica de --
la función adreno-cortical fueron intensamente investiga--
dos y ahora se sabe que la corteza adrenal es la fuente de
corticosteroides, esenciales para la vida, se conoce que --
dichas sustancias tienen tres funciones específicas (10).

- A) Tienen influencia en el metabolismo mineral, por tanto --
son responsables del equilibrio de los electrolitos en --
el organismo, una función de las más importantes se ejer--
ce a nivel de tubulos renales modificando la reabsorción
de sodio, potasio y agua.
- B) Regulan el metabolismo energético, la acción sobre dicho
metabolismo o sea de los hidratos de carbono se observa
con los glucocorticoides, pudiéndose decir que dicha ac--
ción es opuesta a la de la insulina, hay efectos gluco--
neogénicos y son responsables en gran parte del equili--
brio de los glucidos.
- C) Tienen una poderosa acción antiinflamatoria, o sea que --
se suprime la respuesta inflamatoria de los tejidos, --
especialmente tejido conectivo, agentes irritantes, in--
fecciosos y agresivos; suprime la inflamación aguda y --
crónica, lo que aumenta su uso como agente terapéutico
sinérgico.

En los animales hay condiciones en las que se puede --
predecir que el animal, parvada o el rebaño sufriran situa--
ciones de stress; es bien conocido que algunos animales no

llegan a resistir momentos tan criticos, que sus glandulas adrenales no estan lo suficientemente capaces de librar al animal del stress.

Los animales domesticos estan dotados de un sistema endocrino que entre sus principales funciones tiene la de permitir una adaptación a condiciones extrañas para ellos como son: transporte, manejo, cambios de locales, etc.

Las explotaciones modernas implican la necesidad de adaptación de dichos animales a los diversos sistemas de explotación que se llevan a cabo en las granjas.

Las reglas zootecnicas aconsejan que los animales de la especie porcina, deben estar confinados durante toda su vida economica, por ofrecer mejores ventajas que en pastoreo, este confinamiento implica una adaptación mas completa del animal (4).

Durante años esta especie (cerdos) estuvo al margen en medicina veterinaria, ahora se ha empezado a darle la importancia que se debe, pues esta especie y las aves se han industrializado intensamente creando con esto la necesidad de aplicar los aspectos zootecnicos en la forma mas productiva economicamente.

Investigadores de diversos paises se han dedicado al estudio del cerdo y han podido observar que el cerdo domestico posee una corteza adrenal pequena y debil lo cual sig

nifica un bajo nivel de la función adrenal y por tanto el cerdo en una situación de stress, agotaría rápidamente sus reservas de corticosteroides (2, 7).

La flumetasona es un corticosteroides de síntesis semejante a los naturales producidos por la corteza adrenal - sus funciones más importantes son:

- A) Actividad gluconeogénica, útil para controlar situaciones de stress.
- B) Efecto antiinflamatorio (9).
- C) Como protector en estados de choque tóxico, traumático o térmico.

La administración de este glucocorticoide altera la fórmula leucocitaria causando neutrofilia, linfopenia, eosinopenia, basopenia y en perros y caballos hay monocitosis (10).

Los corticosteroides se usan en la terapia antiinflamatoria desde hace alrededor de 30 años, al principio la única fuente de estos fármacos, eran las glándulas adrenales y la bilis de bovinos, esta fabricación resultaba muy costosa y compleja; posteriormente un grupo de investigadores encontraron en las selvas tropicales de México una planta llamada "barbasco", de cuya raíz se extrajeron sustancias químicas con estructura básica semejante a la de los corticosteroides naturales, a base de complicados procedimientos químicos se logró sintetizar principios semejantes a los naturales y más tarde se modificaron eliminando efec-

tos secundarios y mejorando su potencia y calidad (7).

Actualmente los corticosteroides se utilizan para tratar una gran variedad de padecimientos, se justifica su uso en casos de hipoglucemia y como auxiliar en la terapia de antibioticos para combatir enfermedades infecciosas (8); se emplean con muy buenos resultados en las situaciones de stress en los animales; hay reportes con excelentes resultados el uso de corticosteroides en enfermedades del cerdo como colibacilosis, edema gastrico, desintèria (10). Algunos autores exigen su uso racional pues dosis elevadas y continuas causan trastornos como el hipercorticismismo (10).

Se han hecho evaluaciones experimentales de la influencia de los corticosteroides en el equilibrio electrolitico, protecci3n contra agresiones del medio ambiente (stress), cuando se administra a animales adrenalectomizados (10), tambien se han hecho pruebas timoliticas, de frio y antiinflamatorias; todo esto se han hecho en animales de laboratorio por razones meramente economicas (1, 12).

Siendo el objetivo del presente trabajo el determinar la influencia sobre el nivel de glucosa sanguinea del corticosteroide flumetasona (pivalato (locorten) 21-trimetilacetato), encaminado a prevenci3n de situaciones de stress en cerdos, basandose en los niveles de glucosa en sangre.

MATERIAL Y METODOS.

MATERIAL Y METODO:

15 cerdos hibridos con peso promedio de 30-35 kgs con una edad de 15 a 16 semanas.

FLUVET (tabletas) conteniendo 0.0625 mg de flumetasona.

Reactivos: Solución No 1 acido tricloroacetico (300 mM).

Solución No 2 reactivo de coloración (800 mM).
(solución de o-toluidina en acido acetico).

Solución No 3 solución patron de glucosa (100mg/100ml).

Tubos de ensaye
Gradillas
Pipetas
Goteros de polietileno
Centrifuga
Tubos para centrifuga
Espectrofotometro
Tubos para espectrofotometro
Mechero Bunsen
Soporte universal
Aro
Tela de asbesto
Vasos de precipitado
Baño maria.

Tecnica con el patron diluido (metodo o tecnica).

PIPETEAR EN TUBOS DE CENTRIFUGA.			
	Problema	Patrón	Blanco
Sol. de acido tricloroacetico	1.6 ml	—	—
Sangre total	0.1 ml	—	—
MEZCLAR Y CENTRIFUGAR EL PROBLEMA; PIPETEAR EN TUBOS DE ENSAYE			
Sobrenadante exento de protei- nas.	.5 ml	—	—
Patrón diluido	—	.5ml	—
Sol. de acido tricloroacetico	—	—	.5ml
Reactivo de coloración	2 ml	2 ml	2 ml

Mezclar, dejar durante ocho minutos en baño de agua hirviendo y pasar inmediatamente a agua fría, después de enfriar medir las extinciones de los problemas y del patrón, en lo posible de forma seguida, contra el blanco entre 575 y 650 nm. (5, 6).

nm = Mili mugs.
mM = Mili moles.

El grupo de los 15 cerdos que se hallaban entre las 11 y 12 semanas de edad, se repartieron en 5 lotes de 3 animales cada uno; esta lotificación se hizo en base a la dosis administrada y fueron identificados dichos lotes con las letras A, B, C, D y E, la prueba fue realizada en una explotación porcina ejidal localizada en Nextipac, Jal.

Las condiciones en que estuvieron los animales fueron las normales en una explotación porcina (alimento tipo comercial, agua, las corraletas con espacio suficiente para los animales, piso de cemento), el manejo a que estuvieron sujetos los animales durante la prueba fue de continuos stress causados por las sangrias principalmente además del de la sujeción.

El muestreo se empezó a las 8 am. Cada animal fue identificado con un número progresivo del 1 al 15 marcado en el lomo del cerdo con violeta de genciana.

Los valores de la glucosa sanguínea se obtuvieron en el laboratorio de inmunología de la Fac. de medicina veterinaria y zootecnia de la U. de G.

Las dosis fueron como sigue:

LOTE	DOSIS	No. DE ANIMALES
A	2 mg. (dosis total)	3
B	1 mg. (dosis total)	3
C	.5 mg. (dosis total)	3
D	.25 mg. (dosis total)	3
E	Testigo	3

La dosis que se administró fue total y unica, pues dosis elevadas y continuas llegan a causar hipercorticismos (10), la obtención de muestras sanguineas se obtuvieron -- dos horas despues de administrado el farmaco, continuandose con igual intervalo hasta llegar a observar niveles elevados de gluosa sanguinea ; el tiempo se calculo en 19 a 22 horas aproximadamente, dicho calculo se baso observando que en este tiempo se inició un aumento en la glucosa sanguinea, esto se explica que por algunos productos finales de la glucolisis en el musculo los acidos lactico y piruvico pueden entrar en la sangre y volver al higado en el que se reconvierten en glucosa y glucogeno y a su vez en glucosa sanguinea; estos sucesos se conocen como ciclo de Cori (3).

La muestra de sangre se obtubó por medio de punción -- en las orejas.

Para los controles se sacó un promedio de glucosa en sangre al lote de cerdos a tratar, al igual que al grupo -- testigo, se tomaron dos muestras de sangre de cada animal -- con un intervalo de 12 horas cada muestra; se hizo 24 horas antes de iniciar la administración del farmaco de esta ma--

nera además del testigo a cada animal se le sacaba su promedio.

El calculo se hizo de la siguiente forma:

$$\frac{E Pr}{Ep} = \frac{.100}{100} = \text{Mg./100 ml.}$$

E Pr= extinción del problema.

Ep = extinción del patrón. (5, 6).

Promedio de los valores de glucosa sanguinea antes del tratamiento, expresados en Mg/ 100 ml de sangre.

Lote "A" 63 mg/ 100 ml de sangre.

Lote "B" 70 mg/ 100 ml de sangre.

Lote "C" 63 mg/ 100 ml de sangre.

Lote "D" 69 mg/ 100 ml de sangre.

Lote "E" 70 mg/ 100 ml de sangre.

RESULTADOS.

El resultado se tomo en base al promedio en los tres - cerdos que se usaron en cada dosis, como se observa en el - cuadro No 1.

En el lote "A" con dosis de 2 mg. se observó que no ba- jo la glucosa sanguinea de sus niveles normales a pesar del manejo del animal y a las 22 horas se observa un aumento - (hiperglucemia).

El lote "B" con dosis de 1 mg. se observó que el nivel de glucosa baja de lo normal a las 16 horas y a las 20 ho- ras habiendo un incremento a las 22 horas (hipérglucemia).

Lote "C" con dosis de .5 mg. el nivel de glucosa no ba- ja del limite normal hasta las 12 horas, habiendo variacio- nes no muy significativas sino hasta las 22 horas donde se observa la elevación de glucosa (hiperglucemia).

Lote "D" con dosis de .25 mg. los niveles de la gluco- sa sanguinea se mantuvieron normales hasta las 10 horas, - posteriormente bajo el limite normal no habiendo elevación sino hasta las 22 horas.

En el lote "E" (testigo), se observo baja de la gluco- sa sanguinea normal a las 4 horas, se incremento hasta las 16 horas y posteriormente volvio a bajar (hipoglucemia), - no observando recuperación durante el resto de la prueba.

CUADRO No 1.

VALORES DE GLUCOSA SANGUINEA DESPUES DEL TRATAMIENTO
EXPRESADOS EN Mg/ 100 ml de SANGRE.

DOSIS	LOTE	2	H 4	6	O 8	10	R 12	14	A 16	18	S 20	22+
2 mg.	"A"	69	73	74	80	80	73	89	80	87	65	306
1 mg.	"B"	68	71	73	84	77	68	67	60	67	52	627
.5 mg.	"C"	66	86	73	85	66	56	58	69	69	56	477
.25 mg.	"D"	66	73	79	77	75	65	58	65	58	53	127
TESTIGO	"E"	74	65	72	67	75	71	70	72	66	59	57

+ = Tiempo en que se observo un mayor aumento de glucosa sanguinea (hiperglucemia).



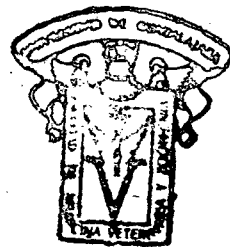
OFICINA DE
DIFUSION CIENTIFICA

DISCUSIÓN.

En el transcurso de la prueba se observó gran variación de los valores de glucosa en sangre en todos los cerdos a pesar de que los cerdos estuvieron en condiciones controladas como: grupos uniformes en edad y peso, dandoseles el mismo tipo de alimento a todos, sujetos al mismo manejo; es sabido que aun en condiciones normales los niveles de glucosa sanguínea tienen muchas variaciones (3), y por esto que para el presente trabajo se estableció un promedio de glucosa sanguínea para cada lote de dicha prueba y por tanto se consideró efecto hipergluceante el aumento de la glucosa sanguínea cuando rebasa los límites fisiológicos normales, e hipogluceemia cuando baja del límite normal.

Las dos determinaciones de glucosa sanguínea que se efectuaron en cada cerdo antes de administrar el fármaco, sirvieron para establecer el promedio de cada lote y también para producir cierto acostumbramiento de los animales.

Cabe señalar que si con una dosis baja de .5 mg. se obtuvieron respuestas similares a las dosis altas como son 1 y 2 mg. ; por tanto la dosificación para los fines prácticos que se buscan (hacer que sean menos severas las consecuencias del stress) es la dosificación baja de .5 mg. --- Además con dosificaciones bajas se evitaran las consecuencias colaterales como el hipercorticismismo (10).



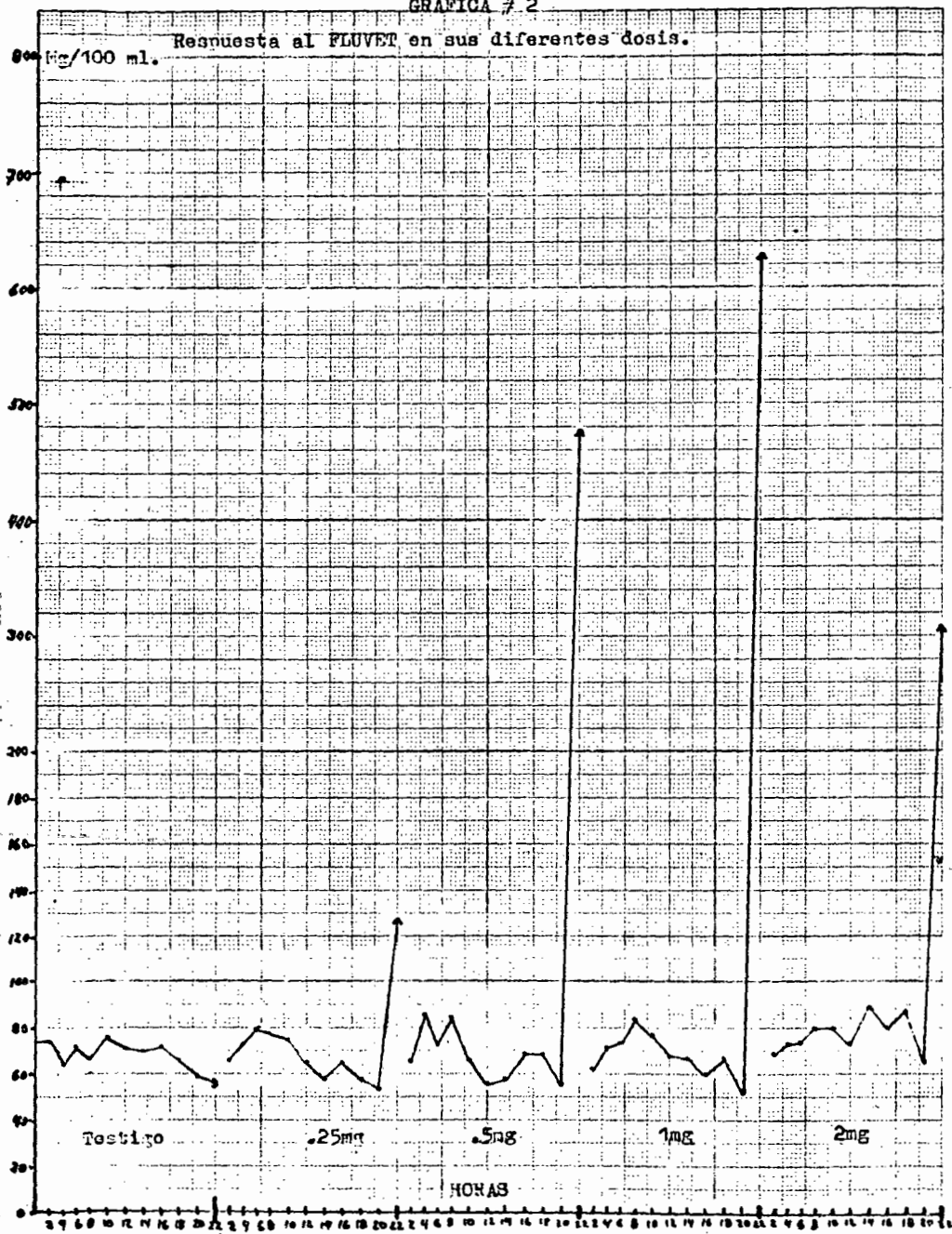
CONCLUSIONES.

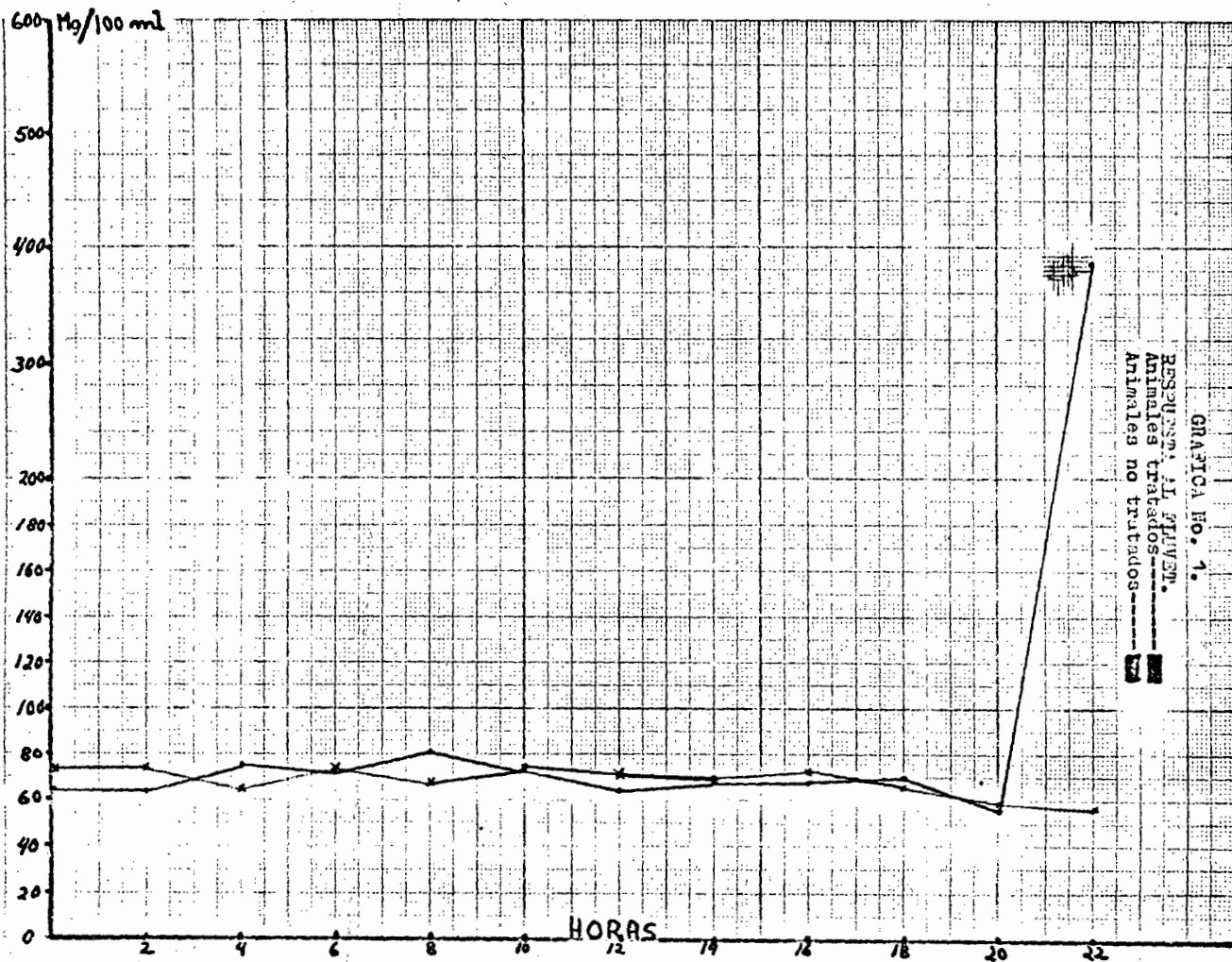
- 1.- El corticosteroideo flumetasona por via oral es posible obtener efectos terapeuticos a las 2 horas no habiendo incrementos significativos sino hasta las 22 horas, en sus diferentes dosis como se observa en la grafica No 1.
- 2.- Tanto en los animales tratados como en los testigos, se observaron marcadas variaciones en cuanto a los valores de los niveles de glucosa y la duracion de esta, misma que son atribuidos a los continuos estados de stress, la flumetasona por poseer propiedades hiperglucecientes por via oral en cerdos, es aconsejable y recomendable su administracion en los estados de stress predecibles, pues es bien sabido que en dichos estados de stress los animales sufren considerables mermas y probable predisposicion a enfermedades infecciosas que pueden llegar a causar la muerte del animal.
- 3.- Con la dosis de 2 mg. los niveles de glucosa sanguinea no se observó demasiada variación y llegando a un aumento --- significativo hasta las 22 horas; en la dosis de .5 mg. -- tambien se obtuvieron un aumento significativo a las 22 horas por tanto se concluye que con esta dosis tambien tenemos respuesta similar a la alta, a un costo menor y sin los riesgos colaterales (hipercorticismos) (10), como se observa en la grafica No 2.
- 4.- Se concluye por los resultados obtenidos la necesidad de -- hacer una prueba mas amplia, con un mayor numero de animales por cada dosis, para determinar con mas precision las -

variaciones que se observaron en cada dosis.

GRAFICA # 2

Respuesta al FLUVET en sus diferentes dosis.

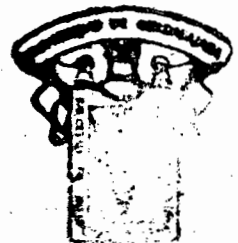




BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Olson R. E. Thayer, S.A., and Kopp, L.J.
"The glycogenic activity of certain crystal line steroids -
of the adrenal cortex when administered singly and with ---
cortical extract to fasted, normal and adrenalectomized rats"
Journal of endocrinology and experimental therapeutics.
1944.
Vol. 35.
Pag. 454.
- 2.- Brodie, D.A., and Hanson, H.M.
"A study of the factors involved in the production of gas-
tric ulcers by the restraint technique"
The journal of gastroenterology.
1950.
Vol. 38.
Pag. 353.
- 3.- Dukes.
Fisiologia de los animales domesticos.
"Aguilar".
1969.
Pags. 488, 498, 820, 821.
- 4.- Ensminger, M.E.
Producción porcina.
4o. edición.
Pag. 411.
- 5.- Hultman, E. Nature 183, 108.
1959.
- 6.- Hartel, A. Helger, R. Lang, H. Klin. Z. Chen. U. Klin. Bio-
chen, 7, 183.
1969.
- 7.- Koger R.E.
Veterinary medicine.

- "The clinical role of corticosteroids"
1965.
Vol. 30.
Pags. 398-400.
- 8.- Kilian, J.G.
"Observations steroid-antibiotic combinations".
Veterinary medicine.
1967.
Vol. 62.
Pags. 173-177.
- 9.- Kowalczyk, T.
"Etiologic factors of gastric ulcer in swine".
American journal of veterinary research.
1969.
Vol. 30.
Pags. 393-400.
- 10.- Litter, M.
Compendio de farmacologia.
1974.
4o reimpression.
Pag. 416, 426.
- 11.- Mc. Cormick, J.C.
"Clinical observations with flumethasone".
Journal series.
1964.
Vol. 16.
Pag. 9-12.
- 12.- Pabst, M.L. Sheppard, R. and Kuisenga M.H.
"Comparison of liver-glycogens deposition and work performance test, for the bioassay of adrenal cortex hormones".
Journal of endocrinology and experimental therapeutics.



OFICINA DE
DIFUSION CIENTIFICA

1947.

Vol. 41.

Pag. 55.

13.- Rusell A. Runnells. William J. Monlux. Andrew W. Monlux.

Principios de patologia veterinaria.

C.F.C.S.A.

1970.

Pag. 104.