

Efecto de la furazolidona sobre el glutatión sanguíneo del pollo de engorda

Ivonne Caballero Cruz*
Alma E. Rocha Hernández**
Martha Zentella de Piña***
Ezequiel Sánchez Ramírez**
Sergio Corona García***
Guillermo Téllez Isaías**

Resumen

El objetivo de este trabajo fue establecer si la furazolidona utiliza el sistema detoxificante de glutatión en el organismo, mediante la determinación de la cantidad ($\mu\text{mol/ml}$ de sangre) de glutatión total (GT), glutatión oxidado (GSSG), y glutatión reducido (GSH) durante las 5 semanas de vida del pollo de engorda que no consumió aditivos (testigo), comparado con los niveles de GT, GSSG y GSH sanguíneo de las aves que consumieron furazolidona durante las 5 primeras semanas de vida.

Hubo diferencia significativa entre el GT ($\mu\text{mol/ml}$ de sangre) y el peso corporal de los pollos del grupo testigo y el que consumió furazolidona (55 ppm en el alimento) ($R^2 = -0.709$; $P < 0.05$, $y = 2.15 - 0.607x$ y $R^2 = -0.820$ $P < 0.05$, $y = 2.17 - 0.61x$ respectivamente) hubo diferencia significativa ($P < 0.05$) entre el peso de los pollos del grupo testigo y el de los que consumieron furazolidona (751.3 vs 884.35 g respectivamente).

Introducción

La furazolidona es usada como promotora del crecimiento y para la prevención y el tratamiento de diversos padecimientos infecciosos. Desde hace 32 años se sabe que los nitrofuranos poseen actividad antibacteriana.^{4,19} Son un grupo de compuestos sintéticos, basados químicamente en el anillo de furan al que se le añade un grupo 5-nitro. Derivan de azúcares y hasta ahora son los únicos monosacáridos con actividad antibacteriana, útiles en la clínica veterinaria.^{4,5,13,19} Su modo de acción

es mediante la inhibición del metabolismo de los carbohidratos, lo que ocasiona una deficiente generación de ATP y, por ende bloqueo metabólico de la célula bacteriana.¹⁷

Los nitrofuranos se emplean para curar enfermedades por bacterias del género *Salmonella*, *E. coli* y *Mycoplasma gallisepticum*. A concentraciones de 100 a 200 ppm son bacteriostáticos y bactericidas a 500 ppm. Tienen un amplio espectro antibacteriano y antiprotozoario. Su actividad antibacteriana no parece disminuir en presencia de materia orgánica. Pueden ser tóxicos incluso a niveles absorbibles en el tracto intestinal.^{5,6,9,17,18}

Actualmente en México, los nitrofuranos más usados son Furacin, Furazolidona (furozona), Nitrovina (nitrovin), Nitrofurantoina (furadatin), Furaladona (valsyn), Nitrofuraldesena (furamazonona). La furazolidona a dosis bajas es ampliamente usada en la avicultura, esto es, en el alimento como promotor del crecimiento.

La furazolidona (3-[[5-Nitro-2-furanyl metilene]-amino]-2-oxizolidona) es considerada eficaz en infecciones entéricas.^{5,6,10,16,17,18} Se usa también en varias especies animales y su uso en seres humanos ha disminuido debido a sus efectos secundarios indeseables, ya que llega a causar anemia hemolítica.^{5,9} En aves, los efectos secundarios han sido cardiomiopatías en pavos,¹¹ afectando al sistema reticular sarcoplásmico y además ocasiona inapetencia, cardiomegalia y congestión cardíaca.^{4,10,11}

La furazolidona a dosis altas en gallos ocasiona interrupción en la espermatogénesis con degeneración y necrosis de células germinales, además de disminución en la fertilidad.^{6,7,16,17} A diferencia de otros nitrofuranos, la furazolidona puede ser administrada por vía parenteral para tratar padecimientos infecciosos pulmonares,^{4,5} y para tratar la sinovitis aviar.^{6,17}

La principal vía de eliminación de la furazolidona es la renal; el resto es eliminado por vía fecal. Los efectos adversos de estos fármacos se han estudiado en pavos,

Recibido para su publicación el 23 de marzo de 1993.

* Parte de este trabajo corresponde a la tesis de licenciatura en medicina veterinaria y zootecnia del primer autor.

** Departamento de Producción Animal: Aves. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Autónoma de México. 04510 México, D.F.

*** Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. 04510 México, D.F.

con dosis altas y en dosis terapéuticas, así como por tiempos prolongados, por lo que es necesario conocer sus efectos a dosis subterapéuticas y en lapsos prolongados en pollos de engorda (5 semanas).

El glutatión reducido (GSH) es un tripéptido constituido por ácido glutámico, glicina y cisteína. Dicha molécula es importante en procesos oxidorreductores, se sintetiza sobre todo en el hígado y es transportado a todas las células del organismo,^{1,2,12} donde actúa como atrapador de radicales libres; se conjuga con numerosos xenobióticos. Es de gran interés saber si el organismo utiliza esa vía para desintoxicarse de estos fármacos. Su función es mantener reducidos a los grupos sulfhidrilos, actuando como donador o aceptor de hidrógeno.^{8,13,15,20} Tiende a oxidarse (GSSG) al ceder su hidrógeno ante radicales libres de oxígeno, por medio de la glutatión peroxidasa. La lipoperoxidación de la membrana de eritrocitos y los niveles de glutatión en sangre son un indicador de los efectos tóxicos de los radicales libres.^{1,2,3,12,15,20}

Lo anterior se plantea para saber si la vía de desintoxicación en aves que han consumido furazolidona es la del glutatión.

Los objetivos de este trabajo fueron: conocer los niveles de glutatión total (GT), de glutatión reducido (GSH) y de glutatión oxidado (GSSG) en la sangre de pollos de engorda durante las primeras cinco semanas de vida y calcular los niveles de GT, GSH y GSSG en la sangre de pollos de engorda que consumieron furazolidona en el alimento a dosis subterapéuticas.

Material y métodos

Se emplearon 100 pollos de la estirpe Arbor Acres de un día de edad, los cuales consumieron agua y alimento *ad libitum* durante las primeras cinco semanas de vida. El alimento se elaboró para cubrir las necesidades establecidas de nutrimentos, excepto energía, por el NRC¹⁴ (Cuadro 1). Se asignaron 50 aves al azar por tratamiento, las cuales fueron distribuidas en 5 repeticiones de 10 aves cada una, y mantenidas en unidades de aislamiento ubicados en el Departamento de Producción Animal: Aves, de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México. El tratamiento consistió en adicionar furazolidona (55 ppm en el alimento) durante las 5 semanas de vida productiva, comparándose con un grupo testigo.

Los pollos fueron pesados de manera individual cada semana; posteriormente se tomaron muestras de sangre de la vena yugular durante la primera y segunda semanas de edad. De la tercera a la quinta semanas, las muestras se tomaron de la vena braquial. Se extrajo 1 ml de sangre con jeringas heparinizadas (5 unidades de heparina por mililitro). Las muestras fueron homogeneizadas con 1 ml de ácido perclórico (1.0 M). Después, las muestras se centrifugaron a 10,000 xg durante 10 min a 4°C. Fueron decantadas y mantenidas a -52°C hasta su análisis. La determinación de GT y de GSSG se realizó por el método indicado por Akerboom.¹

Los resultados fueron sometidos a análisis de varianza. Se efectuó una prueba de correlación y se buscó el coeficiente de correlación más alto para ver el modelo de recta al que se ajustó.

Cuadro 1
COMPARACION DE LA DIETA PARA POLLOS,
UTILIZADA DURANTE CINCO SEMANAS

Ingredientes	%
Sorgo	53.01
Pasta de soya	37.10
Aceite vegetal	5.20
Sal	0.30
Fosfato	3.13
Carbonato de calcio	0.45
L-lisina HCl	0.16
DL-metionina	0.26
Premezcla de vitaminas	0.26
Colina 60	0.03
Premezcla de minerales	0.05
Sulfato de cobre	0.05
Total	100.00

ANALISIS CALCULADO

Proteína cruda (%)	22
E.M. Kcal/kg	2900
Fibra cruda (%)	2.65
Lisina (%)	1.42
Metionina (%)	0.92
Triptofano (%)	0.31
Treonina (%)	0.89
Arginina (%)	1.60
Calcio (%)	1.05
Fósforo (%)	0.71

Resultados

Se muestra el efecto de la furazolidona sobre el glutatión total (GT) (Figura 1) y sobre el glutatión reducido (GSH) (Figura 2) en la sangre del pollo de engorda ($Y = 1.174 - 0.612X$ $R^2 = 0.857$ y $Y = 1.969 - 0.714X$ $R^2 = -0.947$ respectivamente), de la primera a la quinta semanas de edad. Se observó una diferencia significativa entre tratamientos a la cuarta (460.25 vs 566.07 g) y a la quinta semanas de edad (751.30 vs 884.35 g) y ($P < 0.05$) entre las aves del grupo testigo y las que consumieron furazolidona (55 ppm en el alimento).

En el Cuadro 2 se muestra el efecto de la furazolidona sobre el glutatión total (GT), el glutatión oxidado (GSSG) y el glutatión reducido (GSH) en la sangre del pollo de engorda. Se observó una diferencia significativa entre el GT del grupo testigo y el grupo que consumió furazolidona (1.30 vs 1.59 $\mu\text{mol/ml}$ de sangre, respectivamente).

A la segunda semana de edad se apreció una elevación de los niveles de glutatión oxidado tanto en el grupo testigo como en el tratado. Esto coincidió con la aplicación de la vacuna de Newcastle en el agua que se hizo durante el experimento. Asimismo, se encontró

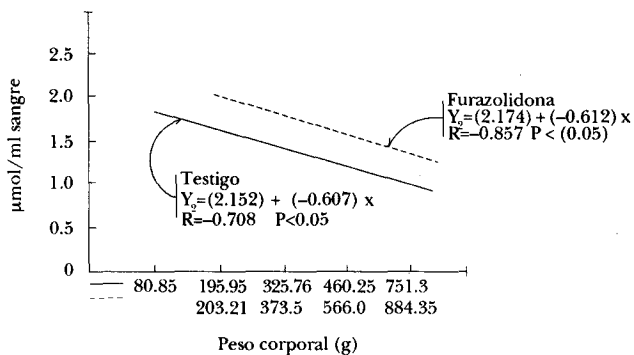


Figura 1. Correlación del glutatión total (GT) sanguíneo con el peso corporal del pollo de engorda

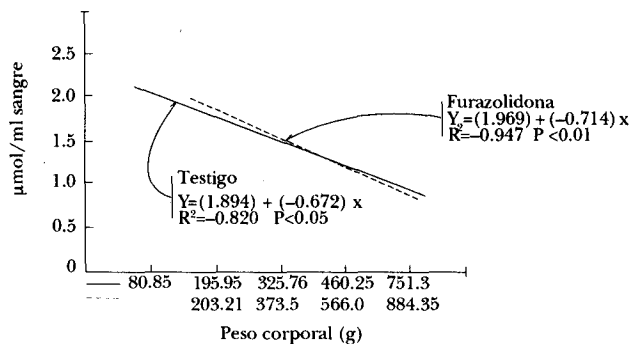


Figura 2. Correlación del glutatión reducido (GSH) sanguíneo con el peso corporal del pollo de engorda

una diferencia significativa ($P < 0.05$) entre los niveles de GSSG de los grupos de la quinta semana (0.25 vs 0.67 $\mu\text{mol/ml}$ de sangre, testigo y tratamiento, respectivamente).

Es probable que dicha diferencia se haya debido a la dosificación de un complejo vitamínico en el agua de bebida proporcionada a las aves, que se hizo para resolver la presencia de petequias musculares en algunos pollos en ambos grupos.

Hubo diferencia significativa en los niveles de glutatión reducido en la tercera semana (1.18 vs 1.49 $\mu\text{mol/ml}$ de sangre, testigo y tratamiento, respectivamente).

Se observó una correlación significativa ($R^2 = -0.709$) ($P < 0.05$) entre el glutatión total (GT) y el peso corporal del pollo de engorda de 0 a 5 semanas de edad ($Y = 2.15 - 0.607X$) en el grupo testigo. La correlación entre GT y el peso corporal en el grupo que consumió furazolidona fue también estadísticamente significativa ($R^2 = -0.820$) ($P < 0.05$) ($Y = 2.17 - 0.612X$), observándose las pendientes similares, pero superiores para el grupo que recibió furazolidona.

Discusión

Se ha informado en la avicultura sobre la efectividad de la furazolidona como promotor del crecimiento.¹⁹ En este trabajo se confirmó dicha acción sobre la ganancia de peso en los pollos cuyo alimento fue suplementado con 55 ppm de furazolidona.

Por otra parte, se ha publicado que diversos xenobióticos utilizan la vía desintoxicante del glutatión al detectar un aumento del GSSG en sangre por efecto

de éstos.^{2,3,20} En la quinta semana se observó aumento de GSSG en sangre tanto en el grupo testigo como en el tratado, lo que coincidió con la dosificación de vitaminas en el agua que se ofreció a los pollos.

Se ha señalado el aumento de la enzima glutatión peroxidasa en el hígado de pollo, después de la administración de diversos fármacos.¹² En este trabajo se observó un aumento no significativo de GT en la sangre de los pollos tratados con furazolidona.

Se recomienda que, en estudios posteriores, se cuantifique el glutatión sanguíneo en pollos mayores de cinco semanas para tratar de encontrar el punto de inflexión de la recta o conocer si hay diferencias entre especies. También se sugiere constatar la acción que ejercen los nitrofuranos cuando son usados a dosis superiores a las usadas en este estudio.

Agradecimientos

Este trabajo se realizó con el apoyo del proyecto IN-208992 del DGAPA y del PUAL.

Abstract

The objective of this experiment was to establish if furazolidone utilize the glutathione detoxifying system in the organism. Concentration ($\mu\text{mol/ml}$ of blood) of total glutathione (GT) and oxidized glutathione (GSSG) in 0 to 5 week of age control chicks blood was evaluated and compared to GT and GSSG blood levels of chicks

Cuadro 2

EFFECTO DE LOS NITROFURANOS SOBRE EL GLUTATION TOTAL (GT), EL GLUTATION OXIDADO (GSSG) Y EL GLUTATION REDUCIDO (GSH) ($\mu\text{mol/ml}$ DE SANGRE) EN EL POLLO DE ENGORDA

Sem.	GT		GSSG		GSH	
	Testigo	Tratamiento	Testigo	Tratamiento	Testigo	Tratamiento
1	2.10 ± 0.43		0.16 ± 0.49		1.94 ± 0.46	
2	2.82 ± 0.91	2.31 ± 0.77	0.67 ± 0.26	0.64 ± 0.05	2.15 ± 1.16	2.15 ± 0.74
3	1.30 ± 0.06a	1.59 ± 0.35b	0.11 ± 0.03	1.10 ± 0.03	1.18 ± 0.06	1.49 ± 0.36
4	1.52 ± 0.30	1.61 ± 0.18	0.17 ± 0.06	0.13 ± 0.02	1.34 ± 0.09	1.48 ± 0.19
5	1.64 ± 0.43	1.85 ± 0.03	0.25 ± 0.15	0.67 ± 0.03	1.38 ± 0.58	1.17 ± 0.06

Números en renglones con literal distinta difieren estadísticamente ($P < 0.05$)

that ingested furazolidone as a feed additive. A significant correlation ($R^2 = -0.709$ $P < 0.05$) ($y = 2.15 - 0.607x$ and $R^2 = -0.820$ $P < 0.05$) ($y = 2.17 - 0.612x$) between GT ($\mu\text{mol/ml}$ of blood) and body weight in the control group chicks, and 0 to 5 weeks of age chick, had which ingested furazolidone as a feed additive (55 ppm), was found. A significant difference ($P < 0.05$) in body weight between the control and the treatment groups was also found in the fifth week (751.3g vs. 884.35g).

Literatura citada

- Akerboom, T.P.M.: Assay of glutathione disulfide and glutathione mixed disulfide in biological samples. *Methods Enzymol.*, 77: 372-382 (1981).
- Alton, M. and Suresh, S.T.: Glutathione and related-glutamyl compounds: Biosynthesis and utilization. *Ann. Rev. Biochem.*, 36: 559-604 (1976).
- Brigelius, R., Mockel, C., Akerboom, T.P.M. and Sies, H.: Identification and quantification of glutathione in hepatic protein mixed disulfides and its relationship to glutathione disulfide. *Biochem. Pharmacol.*, 32: 2529-2534 (1983).
- Dale, M.W. and John, F.V.: Reversibility of furazolidone-induced cardiotoxicosis. *Am. J. vet. Res.*, 8: 1366-1375 (1991).
- Estrada, R.R.: Evaluación del efecto de la furazolidona sobre el aparato reproductor del cerdo. Tesis de licenciatura. *Fac. de Med. Vet. y Zoot.* Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1989.
- Fuertes, H.V.O.: Farmacología Veterinaria. *Interamericana*, México, D.F., 1979.
- Gómez, D.C.A.: Efectos de la furazolidona sobre la producción de huevos fértiles en gallinas ligeras. Tesis de maestría. *Fac. de Med. Vet. y Zoot.* Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1985.
- Laguna, J. y Piña, G.E.: Bioquímica. 2a ed. *La Prensa Médica Mexicana*, México, D.F., 1972.
- Litter, M.: Farmacología. 3a ed. *El Ateneo*, México, D.F., 1988.
- McCallum, S.F. and Badyak, S.F.: Furazolidone induced injury in isolated perfused chicken heart. *Am. J. vet. Res.*, 7: 183-185 (1989).
- Mirsalimi, S.M. and Qureshi, G.D.: Myocardial biochemical changes in furazolidone-induced cardiomyopathy of turkeys. *J. comp. Pathol.*, 102: 134-137 (1990).
- Miyazaki, S.: Effect of chemical on glutathione peroxidase for chick liver. *Res. vet. Sci.*, 51: 120-122 (1991).
- Murray, K.R., Mayes, P.A. y Graneer, D.K.: Bioquímica de Harper. *El Manual Moderno*, México, D.F., 1988.
- NRC: Nutrient Requirements of Poultry. 9th ed. *National Research Council*, Washington, D.C., 1977.
- Peña, D.A. y Arroyo, B.A.: Bioquímica. *El Manual Moderno*, México, D.F., 1988.
- Sánchez, R.E.: Efectos de la furazolidona sobre la producción de huevos fértiles en gallinas de estirpe pesada. Tesis de licenciatura. *Fac. de Med. Vet. y Zoot.* Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F., 1987.
- Sumano, H.L. y Ocampo, C.L.: Farmacología Veterinaria. *McGraw-Hill*, México, D.F., 1981.
- Villanueva, S.J.: Evaluación ultraestructural del efecto de la furazolidona sobre la meiosis de las aves. Tesis de licenciatura. *Fac. de Med. Vet. y Zoot.* Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1982.
- Zermeño, H.A.: Grado de reversibilidad de las lesiones testiculares producidas por furazolidona en gallos. Tesina de la Especialidad. *Fac. de Med. Vet. y Zoot.* Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F., 1986.
- Ziegler, D.M.: Role of reversibility oxidation-reduction of enzyme thiols disulfides in metabolic regulation. *Ann. Rev. Biochem.*, 54: 305-329 (1985).