



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**ANALISIS MACROSCOPICO E HISTOLOGICO DE
DIFERENTES ORGANOS DE CERDOS
TRATADOS CON 0.030 % DE
FURAZOLIDONA.**

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
BIBLIOTECA - UNAM**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

PRESENTA:

MANUEL SUAREZ AVILES

ASESORES:

**M. V. Z. ALBERTO STEPHANO HORNEDO
V. Z. PABLO HERNANDEZ JAUREGUI**

**UNAM 1986/S924
10196**

MEXICO, D. F.

1986



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

10196

**ANALISIS MACROSCOPICO E HISTOLOGICO DE DIFERENTES
ORGANOS DE CERDOS TRATADOS CON 0.030% DE FURAZOLIDONA.**

**Tesis presentada ante la
División de Estudios Profesionales de la
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
de la
Universidad Nacional Autónoma de México
para la obtención del título de
Médico Veterinario y Zootecnista
por**

Manuel Suárez Aviles

Asesores:

M.V.Z. Alberto Stephano Hornedo

M.V.Z. Pablo Hernández Jáuregui

México, D.F.

1986

DEDICO ESTE TRABAJO A MI MADRE
LA SRA. CRUZ AVILES SALINAS
QUE SIEMPRE ME BRINDO SU APOYO
INCONDICIONAL PARA MI PREPARACION
PROFESIONAL Y QUE CON SU CARIÑO
Y COMPRESION HIZO POSIBLE LA
CULMINACION DE ESTA TESIS.

A ESTA MUJER CON TODO MI CARIÑO

A TODA MI FAMILIA, ESPECIALMENTE A MIS HERMANOS

A MI COMPAÑERA MARIA ESTER ALEJANDRE
QUE CON SU AMOR ME MOTIVO SIEMPRE
EN LA REALIZACION DE ESTA TAREA.

A MARIA ISABEL, ARTURO, RUBEN, ALFONSO,
ALEJANDRO Y A TODOS MIS AMIGOS.

AGRADEZCO CON TODA SINCERIDAD LA CAMARADERIA Y
COLABORACION QUE ME BRINDARON PARA LA REALIZA-
CION DE ESTE TRABAJO:

FRANCISCO PEREZ,

MARCO ANTONIO HERRADORA,

FRANCISCO LOPEZ,

JOSE LUIS ROMERO,

Y TODAS AQUELLAS PERSONAS QUE DE ALGUNA MANERA
INTERVINIERON EN ESTA INVESTIGACION.

CONTENIDO

	PAGINA
RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
MATERIAL Y METODOS.....	5
RESULTADOS.....	7
DISCUSION.....	8
LITERATURA CITADA.....	11
FIGURAS.....	14

RESUMEN

SUAREZ AVILES, MANUEL. Análisis macroscópico e histológico de diferentes órganos de cerdos tratados con 0.030% de furazolidona (bajo la dirección de: Alberto Stephano Hornedo y Pablo Hernández Jáurequi).

Para conocer los efectos colaterales de la furazolidona en su administración crónica, se medicaron 15 cerdos con la concentración máxima terapéutica (0.030%) durante 35 y 90 días. Se evaluaron macroscópica y microscópicamente el estómago, intestino delgado, intestino grueso, riñón, corazón, próstata, vesículas seminales, glándulas bulbouretrales, hipófisis e hipotálamo. Mismos que fueron normales a la inspección postmortem y también desde el punto de vista histológico.

Se concluye que la concentración de 0.030% aún por periodos prolongados (90 días) no produce alteraciones detectables por los métodos de análisis realizados en este trabajo.

INTRODUCCION

Los nitrofuranos son compuestos antimicrobianos sintéticos. Dentro de este grupo de fármacos se encuentra la furazolidona, N-(5 nitro-2-furfurilideno)-3-amino-2-oxilidona. En medicina veterinaria, se emplea tanto como promotor de crecimiento como en la profilaxis y tratamiento de infecciones gastroentéricas. En la industria avícola se utiliza a gran escala en la producción de alimento con el objeto de estimular el crecimiento y mejorar la conversión alimenticia a concentraciones de 0.005% y a 0.01% para evitar la presentación de infecciones en períodos de tensión y las lesiones causadas por la enfermedad crónica respiratoria asociada a vacunaciones (4). Por sus propiedades antimicrobianas se utilizan en la terapéutica contra infecciones gastrointestinales (13,16). Su mecanismo de acción se explica por la inhibición de algunos sistemas enzimáticos esenciales para el crecimiento microbiano (16).

Los furanos requieren de una reducción metabólica a productos intermediarios para que desarrollen actividad antimicrobiana y en ocasiones daño celular (9, 10, 12). Esta reducción en ausencia de oxígeno afecta los órganos que metabolizan estos fármacos a rápida velocidad causando cambios morfológicos en el testículo, adrenales y estómago, y cambios metabólicos en el hígado y riñón, mientras que otros órganos que tienen una menor reducción, no muestran modificaciones morfológicas tales como músculo esquelético, pulmón, bazo y corazón (10,14).

El rango de la degradación de la furazolidona es de 100 mg/kg de tejido por hora. La furazolidona administrada oralmente en cerdos es absorbida en gran parte en el tracto digestivo y excretada en forma de diversos metabolitos y productos finales, por lo que no es posible detectar rangos de actividad en la orina después de 30 minutos o menos, después de la ingestión de 5 mg/kg diariamente. En aves, ganado vacuno y cerdos, la biotransformación ocurre con tal rapidez que no se detectan residuos metabólicos en tejido alguno en el tiempo referido (14, 18). Se han observado efectos adversos en patitos alimentados con furazolidona a razón de 0.05, 0.075, 0.1 y 0.125 % en el alimento durante cuatro semanas, tales como ascitis, hidropericardio, congestión pulmonar y hepática y miocitolisis (19).

El uso de la furazolidona es frecuente como aditivo en el alimento balanceado para los animales y en ocasiones también como aditivo en el alimento de uso humano (3, 17). Se ha demostrado que a través del grupo nitro, algunos nitrofuranos tienen la propiedad de formar neoplasias. Sin embargo en ratas, la furazolidona sólo indujo fibroadenomas mamarios en reducido número de animales sin significancia estadística (3).

La nitrofurazona induce inhibición de la espermatogénesis lo que originó que en medicina humana se usara para el tratamiento de seminomas testiculares con resultados variables (15). Por la similitud de acción farmacológica

ca de la nitrofurazona con la furazolidona en su efecto --
inhibidor de la espermatogénesis se pretende evaluar el --
uso de la furazolidona como un anticonceptivo masculino.
Para conocer los probables efectos colaterales causados -
por el uso continuo de la furazolidona, se utilizó al cerdo
como modelo experimental*.

El objetivo del presente trabajo es evaluar histológica y macroscópicamente el efecto adverso de la furazolidona sobre diferentes órganos del cerdo tales como estómago, intestino delgado, intestino grueso, hígado, riñón, corazón, próstata, vesículas seminales, glándulas bulbouretrales, hipófisis e hipotálamo.

Dado que este trabajo es parte de una línea de investigación para evaluar el efecto de la furazolidona en el aparato reproductor masculino, los testículos se analizarán en otro estudio.

* M.V.Z. Hernández Jáuregui, Pablo. Comunicación personal
1985.

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron 15 cerdos híbridos machos sin castrar de 3 meses de edad, clínicamente sanos, vacunados y desparasitados, los cuales fueron divididos en tres grupos al azar (2 experimentales y 1 testigo) de 5 cerdos cada uno; fueron alojados en corrales con piso y comederos de cemento y bebederos automáticos, ubicados en el Departamento de Producción Animal Cerdos de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la U.N.A.M.

Al grupo 1 testigo se le administró alimento de crecimiento durante toda la fase experimental. A los grupos 2 y 3 se les administró el mismo alimento de crecimiento mezclado con sal pura de furazolidona en una concentración de 300 ppm. Al grupo 2 durante 90 días y al grupo 3 por 35 días únicamente (cuadro 1).

El día 90 de iniciado el experimento se castraron y 15 días después se llevaron al rastro para su sacrificio, donde se obtuvieron muestras de estómago, intestino delgado, intestino grueso, hígado, riñón, corazón, pulmón, próstata, vesículas seminales, glándulas bulbouretrales, hipófisis e hipotálamo.

Los tejidos una vez fijados se procesaron por la técnica de inclusión en parafina y se tiñeron con la coloración de hematoxilina-eosina para su observación al microscopio óptico.

CUADRO 1. TRATAMIENTO ADMINISTRADO EN EL ALIMENTO
A LOS TRES GRUPOS DE CERDOS.

	n	E.I.	Tr	DESCANSO	EDAD
GRUPO 1 (testigo)	5	90 días	Sin furazoli dona	15 días	195 días
GRUPO 2	5	90 días	90 días con 300 ppm de - furazolidona	15 días	195 días
GRUPO 3	5	90 días	35 días c/300 ppm de furazo lidona	15 días	195 días

RESULTADOS

Los resultados obtenidos en el presente estudio de muestran que la concentración de 0.030% de furazolidona administrada por vía oral durante 35 y 90 días, es bien aceptada por los cerdos sin producir efectos tóxicos, no observándose cambios macroscópicos ni histológicos apreciables en los siguientes órganos, estómago, intestino delgado, -- intestino grueso, hígado, riñón, corazón, pulmón, próstata, vesículas seminales, glándulas bulbouretrales, hipófisis e hipotálamo.

Observándose una estructura normal y similar en -- los dos grupos experimentales y en el control.

En las figuras 1 a la 4 se muestran los cortes histológicos de hígado, hipotálamo, hipófisis e intestino respectivamente.

DISCUSION

La toxicidad de la furazolidona ha sido evaluada en otras especies. En pollo de engorda de 28 días de edad no hubo mortalidad incluso a niveles de 0.08% de furazolidona administrada por períodos de 10 días (11).

En otro experimento con esta especie pero a una -- concentración de 0.04% administrada en el alimento durante 10 días, se demostró que, las glándulas adrenales tienen un aumento de peso selectivo sin significancia estadística, que es probablemente debido a la hipertrofia de la corteza, mientras que la cantidad de catecolaminas no fue afectada (1).

En un experimento realizado con ratones que se alimentaron con furazolidona a concentración de 0.011, 0.022, 0.033 y 0.066% se encontró que los niveles de androstendiona estaban disminuidos en relación a la concentración de la furazolidona, apoyándose en la prueba T de Student, -- cuando se comparó el grupo 0.066% con el control. Un efecto inverso fue encontrado con la hormona dihidroandrostendiona que aumentó su concentración en correlación con la droga. No hubo significancia en los cambios de niveles de esta hormona.

La testosterona no mostró cambios significativos -- en ninguno de los grupos. Esto está de acuerdo con el estudio morfológico en el cual las células de Leydig aparecen normales en número y en sus características ultraestructurales. El incremento en la hormona dihidroandrostendiona,

puede ser explicado a la transformación disminuida de testosterona a dihidroandrostendiona por el testículo. La -- disminución del contenido de androstendiona también se correlaciona con la disminución de la espermatogénesis (5). En ratones las dosis altas de furazolidona mostraron que -- la mayoría de los túbulos seminíferos (60%) disminuyeron -- las espermátides maduros. El efecto tóxico en hamster y -- ratones tratados con 1.0% de este fármaco en el alimento -- indujo daño celular en la mucosa gástrica caracterizada -- por gastritis (5). En ratas y hamsters adultos alimentados por 2 meses con 0.044 y 0.066% respectivamente ocasionó -- hipoespermatoogénesis (7, 8).

En un trabajo realizado con ratas de ambos sexos, que fueron alimentados por 30 días con diferentes concen-- traciones de furazolidona (1000, 700, 400 y 100 ppm), de-- mostró que hubo atrofia gástrica extrema en los grupos de 1000 ppm también en los otros grupos se observó un poco de atrofia. Estos autores mencionan que dicha degeneración es debido a la disminución y desnaturalización de las células gástricas en ambos sexos y que la extensión de estos cam-- bios están relacionados a la cantidad de furazolidona ad-- ministrada, se observó además que otros órganos no mostraron cambios (8).

En los cerdos la toxicidad aguda se hace presente al segundo o tercer día de medicación y se manifiesta por: inapetencia, hiperexitabilidad con incoordinación, espas-- mos musculares clónicos tónicos severos. El síndrome desa--

parece suspendiéndole el medicamento inmediatamente y manteniendo al animal tranquilo aunque la muerte puede ocurrir (2).

En el presente trabajo que se alimentó a cerdos - con 0.030% de furazolidona durante un lapso de 90 días, no mostró daño celular alguno en el estómago y tampoco en ningún otro órgano.

En el mismo grupo de cerdos de este estudio fue - evaluado desde el punto de vista morfológico testicular y en su conducta sexual con correlación de hormonas esteroides. Se encontró que la libido no fue afectada ya que tanto el grupo testigo como los experimentales intentaron -- montar a la hembra, señalando que la actividad fisiológica del eje hipotálamo, hipófisis - testículo no está alterada (6). De acuerdo con este trabajo en el que no se encontró alteración morfológica alguna al microscopio óptico en ninguno de los órganos estudiados, tampoco se encontraron lesiones a nivel testicular aún con el microscopio electrónico (6).

Es indispensable que esta línea de investigación se continúe, usando dosis más altas y manejando otras variables como son animales de mayor edad, dosis más altas que permitan sentar bases para evaluar este fármaco como anticonceptivo en primates y posteriormente en humanos de sexo masculino, utilizando al cerdo como modelo experimental por ser la especie más adecuada para determinar de manera comparativa el efecto que pueda tener en el hombre - la furazolidona.

LITERATURA CITADA

- 1.- Ali, B.H.: The effect of furazolidone on the adrenal - glands of chicken. Vet. Quart., 5: 190-192 (1983).
- 2.- Blood and Henderson.: Veterinary Medicine. Fift ed. Lea & Febiger. New York (1979) capt. 4 Antimicrobial - Therapeutic.
- 3.- Erturk, E., Morris, E., Cohen, S.M., Price, J.M. and - Bryan, G.T.: Trasplantable rat mammary tumors induced - by 5-nitro 2 furaldehyde semicarbazone and formic acid 2-(4-(5 nitro 2 furyl)- 2 Thiazolyl) hidrazide. Cancer Res., 30: 1409-1412 (1970).
- 4.- F.D.A.: Feed Additive compendium, Food and Drug Admi-- nistration, Washington, D.C., 1973.
- 5.- Hernández, J.P., Revilla Monsalve, M.C., Herrera, J. y Bermúdez, J.A.: Mice testicular evaluation after fura zolidone treatment, a fertility and morphophysiological correlation. X Reunión Anual de la Academia de Investi-- gación en Biología de la Reproducción, A.C. (memorias) Morelia Mich. pp. 418-422, abril (1985).
- 6.- Hernández, J.P., Stephano, H.A. y Estrada, R.R.: El cer do como modelo para estudiar el efecto de la furazoli-- dona en el testículo. XX Reunión Anual AMVEC 85 (Memo-- rias) Mérida Yucatán. pp. 29-30 Julio (1985) ed. Depto de Divulgación de la F.M.V.Z. U.N.A.M.- C.U.
- 7.- Koeda, T., Sasaki, N., Kohanawa, M. and Konno, S.: Sub- acute toxicity of furazolidone for Guinea Pigs after --

- two months administration. Changes in adrenal gland, testis and stomach. Ann. Rep. Nat. Vet. Assay Lab., 4: 21-30 (1977).
- 8.- Kon-No, S., Koeda, T. and Fujuwara, H.: Furazolidone induce changes in testis, ovary and stomach of rats. Bull. Nat. Inst. Anim. Aith., 74: 30-38 (1977).
- 9.- Mc. Calla, D.R., Reuvers, A. and Kaiser, C.: "Activation" of Nitrofurazone in animal Tissues. Biochemical Pharmacology, 20: 3532-3537 (1971).
- 10.- Mc. Calla, D.R. and Voutsinos, D.: On the mutagenicity of nitrofurans. Mutat. Res., 26: 3-16 (1974).
- 11.- Nenteam, S., Popet, A., Popescu, V., Moranio, S., Spinlos, G., Welponi, G., Popescu, A., Hebeanu, N. and Irwlet.: Some aspects of furazolidone poisoning in poult -- chickens. Lucrarile Institutulmi de Cecrieri Veterinare si Biopreparate, 15: 125-131 (1979).
- 12.- Olive, P.L. and Mc. Calla, D.R.: Citotoxicity and DNA damage to mammalian cells by nitrofurans. Chem. Biol. Inter., 16: 223-233 (1977).
- 13.- Omer, V.V. St.: Efficacy and toxicity of furazolidone in Veterinary Medicin (A review). Vet. Med. Sm.Anim. Clin., 73: 1125-1132 (1978).
- 14.- Paul, M.F., Paul, H.E., Bender, R.C., Kopko, F., Harrington, C.M., Ellis, V.R. and Busard, J.A.: Studies on the distribution and excretion of certain nitrofurans. Antibiotics and chemotherapy, 10: 287-302 (1960)
- 15.- Robson, J.M. and Stacey, R.S.: Recent advances Pharma

- cology. 3rd. ed. A. Churchill Ltd. London, 1962.
16. Seneca, H.: Biological basis of chemotherapy of infestation and intestations. F.A. Davis Co., Philadelphia, 1971.
 17. Servicio Cooperativo de Extensión: Nutrición del Ciclo Productivo del Cerdo. Servicio Cooperativo de Extensión. Universidad del Estado de Iowa, Ames, Iowa, -- 1982.
 18. Tennent, M.D. and Ray, H.W.: Metabolism of furazolidone in swine. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 138: 808-810 (1971).
 19. Van, V.J.F. and Ferrans, V.J.: Congestive cardiomiopathy induced in duckings fed grade amounts of furazolidone. Am. J. of Vet. Res., 44: 76-85 (1983).

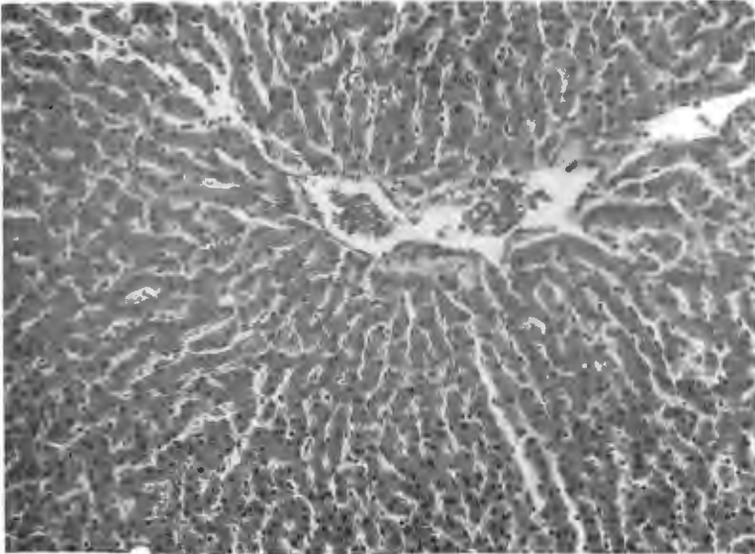


FIG. 1.- Fotomicrografía de hígado (10x) se observan los hepatocitos formando cordones distribuidos radialmente desde la vena central, algunos con doble núcleo, las células de Kupffer se encuentran pegadas a las paredes de los sinusoides.

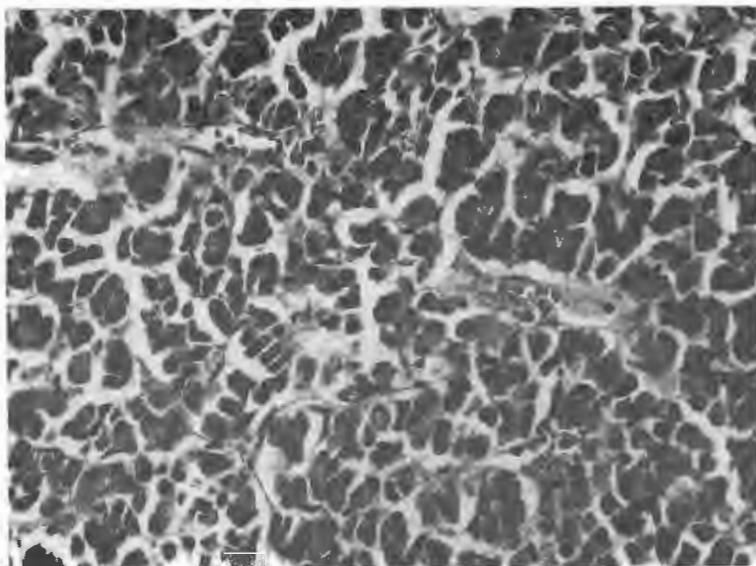


FIG. 2.- Fotomicrografía de hipófisis (25x), este campo corresponde a la pars distalis. En esta foto se observan las células cromófobas que tienen un citoplasma pequeño - que no se tiñe, las células cromófilas - (basófilas y acidófilas) y algunos capilares con eritrocitos.

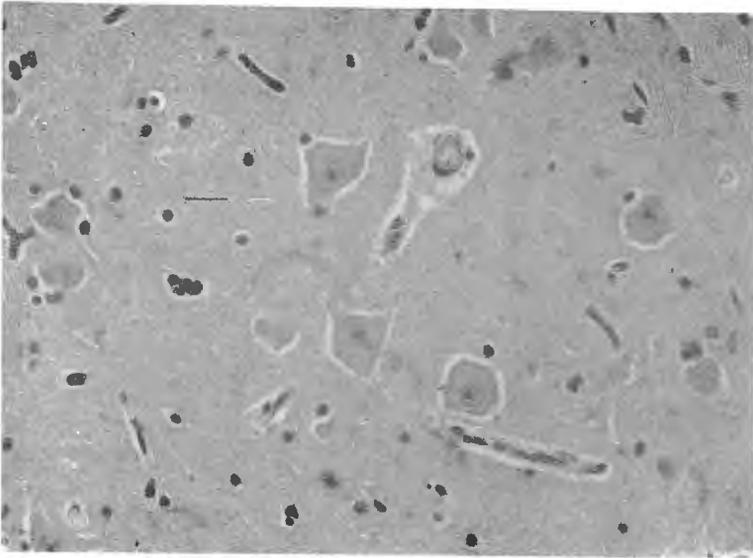


FIG. 3.- Fotomicrografía de hipotálamo (25x). En este corte se observan cuerpos neuronales y células de la glía, la organización de haces fibrilares sin alteración aparente.

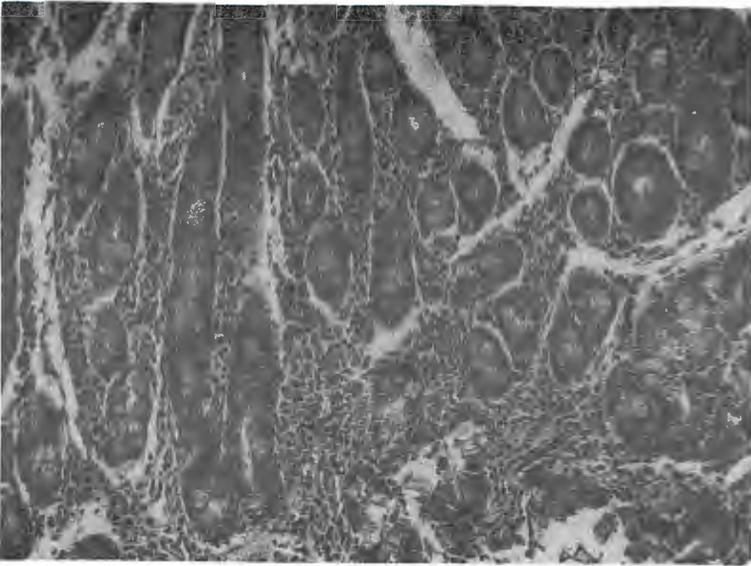


FIG.4.- Fotomicrografía de duodeno (10x). En este corte se aprecia parte de la mucosa, las vellocidades, el epitelio cilíndrico simple y células caliciforme esparcidas en todo el corte, sin alteración aparente.