

EFFECTO DEL MONTELUKAST SÓDICO SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL PULMONAR EN POLLOS DE CARNE

Benjamín Guizado G.¹, Sergio Cueva M.², Milder Ayón S.², Edgardo Figueroa T.³
y Luis Tabacchi N.⁴

Abstracts

The effect of Montelukast sodium, a leukotrien blocker, on mean pulmonary arterial pressure was evaluated in chickens with ascitis syndrome. A total of 60 male broilers of the Arbor Acres line, born and reared at sea level, were studied. At 30 days of age, they were divided in two groups, one control and one experimental, of 30 birds each. The latter group received Montelukast sodium orally (0.2 mg/kg body weight) daily for 5 consecutive days. At 35 days, mean pulmonary arterial pressure (mPAP), hematocrit (Ht) and body weight (BW) were recorded for both groups. Direct catheterization of the left pulmonary artery with a pressure transducer connected to a recording system described by Burton was used to determine mPAP. Average values were 21.89 ± 5.61 for the control group and 18.57 ± 4.89 mmHg for the experimental group. Hematocrits were 31.33 ± 3.89 for the control group and 32.50 ± 2.22 % for the experimental group, while body weight values were 1667 ± 233 and 1769 ± 184 g respectively. Although Montelukast sodium treatment significantly decreased mPAP ($P < 0.05$), a similar effect was not observed for Ht or BW ($P > 0.05$). It is suggested that the decrease in mPAP was due to vasodilatation produced by the blocking effect of Montelukast sodium on vasoactive leukotrien receptors.

Key words: Chickens, leukotriens, mean pulmonary arterial pressure, vasoactive, vasodilatation.

Resumen

A fin de determinar el efecto del Montelukast sódico, un bloqueador de leucotrienos, sobre la presión arterial pulmonar media, que se encuentra incrementada en aves con síndrome ascítico, se estudiaron 60 pollos de producción de carne, machos, de la línea Arbor Acres, nacidos y criados hasta los 35 días de edad a nivel del mar. A los 30 días de edad fueron divididos en dos grupos de 30 aves cada uno: grupo Control y grupo Tratado que recibió 0.2 mg/kg de peso vivo de Montelukast sódico, vía oral, diariamente, durante cinco días consecutivos. A los 35 días de edad, a todas las aves se les determinó la Presión Arterial Pulmonar media (PAPm), Hematocrito (Ht) y Peso Corporal (PC). La PAPm se efectuó mediante cateterismo directo en la arteria pulmonar izquierda mediante la técnica descrita por Burton, utilizando un transductor de presión conectado a un sistema de registro. Los valores promedio de la PAPm fueron 21.89 ± 5.61 mmHg para el grupo Control y 18.57 ± 4.89 mmHg para el Tratado. Los valores promedio de Ht fueron 31.33 ± 3.89 % para el grupo Control y 32.50 ± 2.22 % para el Tratado. Los valores promedio de PC fueron 1667 ± 233 g para el grupo Control y 1769 ± 184 g para el Tratado.

¹ Práctica privada

² Laboratorio de Anatomía y Fisiología - FMV - UNMSM

³ Laboratorio de Patología Aviar y Producción Avícola. Apdo. 41-0068 - FMV - UNMSM

⁴ Laboratorio de Histopatología - FMV - UNMSM

El Montelukast sódico disminuyó la PAPm significativamente ($P < 0.05$); pero, no tuvo efecto significativo ($P > 0.05$) sobre el PC ni el Ht. La disminución de la PAPm se atribuye al efecto del Montelukast sódico como bloqueador de receptores de leucotrienos vasoactivos produciendo vasodilatación pulmonar.

Palabras clave: Pollos, leucotrienos, presión arterial pulmonar media, vasoactivo, vasodilatación.

Introducción

La industria del pollo de carne en las últimas dos décadas viene padeciendo una condición patológica no infecciosa denominada síndrome ascítico, que ocasiona morbilidad y mortalidad.

La selección genética en pollos broilers ha permitido grandes incrementos en la ganancia de peso, trayendo consigo cambios en el metabolismo que está directamente relacionado a una mayor demanda de oxígeno aún en condiciones de nivel del mar (Scheele, 1997). El síndrome ascítico es el resultado de la incapacidad del pollo de carne para abastecer esta demanda de oxígeno que exige su alta tasa metabólica (Berger, 1994); éste, una vez instalado, determina pobres ganancias de peso corporal; además de disminuir la tasa de supervivencia (Beker *et al.*, 1995).

La hipoxia y el frío de las grandes altitudes también producen un cuadro patológico similar, con vasoconstricción pulmonar y trastorno circulatorio debido a que los requerimientos tisulares de oxígeno exceden al aporte disponible ambiental (Bligh y Chauca, 1983). La pobre oxigenación sanguínea y tisular estimula a nivel renal la producción de eritropoyetina que conlleva a un aumento en la síntesis de eritrocitos, por lo tanto, incremento del hematocrito (Ht) (Boning, 1997).

Las respuestas a la hipoxia involucran interacciones intercelulares complejas mediadas por la liberación de los factores de crecimiento, citoquinas y mensajeros biológicos (Kourembanas *et al.*, 1997). Durante la adaptación a la hipoxia se operan grandes

cambios, la producción de citoquinas por las células endoteliales determina la vasoconstricción o la vasodilatación de arterias y arteriolas pulmonares. La activación o la inhibición de cascadas bioquímicas tisulares especialmente endoteliales podrían estar determinando la adaptación a esta condición (Ayón y Cueva, 1998).

Células sometidas a hipoxia por 24 h mostraron un aumento importante en la actividad de la fosfolipasa A1, fosfolipasa C y diacilglicerol lipasa; estas enzimas liberan fosfolípidos de membrana, hidrolizándolos a eicosanoides como los leucotrienos (LTs) (Stryer, 1995). La hipoxia también causa disminución significativa de los niveles de ATP y de la actividad del acetyl coenzima A sintetasa; estos resultados indican que la exposición de células endoteliales a hipoxia altera el metabolismo de los fosfolípidos (Bhat y Block, 1992). La 5-lipooxigenasa, la más importante de las lipooxigenasas está involucrada en la regulación del tono vascular pulmonar y en el desarrollo de la hipertensión pulmonar crónica por hipoxia (Voelkel *et al.*, 1996).

Los leucotrienos son potentes vasoconstrictores en la circulación pulmonar (Ibe *et al.*, 1997). El LT C4 y LT D4 son agentes humorales que promueven la contracción del músculo liso vascular, constricción de los conductos pulmonares, tráquea e intestino (Drazeen y Austen, 1987) y cambian la permeabilidad vascular (Campbell, 1991). Los LTs C4, D4 y E4 que contienen cisteína producen una intensa vasoconstricción (Robbins y Cotran, 1988).

La reducción de la hipertensión arterial pulmonar sería efectiva para tratar

el síndrome ascítico (Maxwell y Robertson, 1997). Por esta razón, es necesario evaluar el posible efecto benéfico de drogas como los vasodilatadores (Bello y Oyarzún, 1989). El Montelukast sódico (*) o MK-476, es un antagonista selectivo activo por vía oral del receptor de leucotrieno que inhibe específicamente al receptor cisteinil leucotrieno CysLT1. El Montelukast sódico se describe químicamente como [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(—cloro-2-quinolinil) etenil] fenil]-3-[2-(hidroxil-1- etiletil) fenil] propil] tio] metil] ácido acético ciclopropano, sal monosódica. La fórmula empírica es C₃₅H₃₅ClNNaO₃S y su peso molecular es 608.18. La DL₅₀>5000mg/Kg.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar los cambios en la presión arterial pulmonar como efecto de la administración del montelukast sódico, bloqueador de los leucotrienos, la que podría influir en la presentación del síndrome ascítico.

Materiales y Métodos

Se criaron 60 pollos de carne, machos, de la línea Arbor Acres, desde el primer día hasta los 35 días de edad, en el Laboratorio de Patología Aviar y Producción Avícola de la Facultad de Medicina Veterinaria de la UNMSM, a nivel del mar o 768.7 mmHg de presión atmosférica; libres de *Mycoplasma gallisepticum*, *M. synoviae*, Gumboro y Reovirus. Vacunados contra New Castle, mantenidos en condiciones ambientales, de manejo y alimentación similares a las que se recomienda para esta línea comercial (Arbor Acres, 1997). Se administró Montelukast sódico en la dosis de 0.2 mg por kg de peso vivo por día, durante cinco días consecutivos.

Para el registro de la presión pulmonar se engrosó la cavidad torácica, usándose

(*) Montelukast sódico ("Singulair", MERCK & CO., INC., N.J., E.U.A.).

catéteres conectados a un transductor de presión y a un fisiógrafo Hewlett Packard modelo 8855B. Para determinar el Ht se usó capilares heparinizados, microcentrífuga y escala lineal de lectura de Ht y una balanza eléctrica para determinar el peso corporal.

A los 30 días de edad los pollos fueron divididos en 2 grupos de 30 pollos cada uno. El grupo control recibió el placebo y el grupo tratado recibió diariamente 0.2 mg de Montelukast sódico/kg de peso vivo, vía oral, durante 5 días consecutivos. El día 35, las aves fueron trasladadas al Laboratorio de Anatomía y Fisiología, donde se les midió las siguientes constantes: presión arterial pulmonar (PAP) y Ht.

La PAP fue estimada por el método descrito por Burton *et al.* (1968), que consistió en cateterizar la arteria pulmonar izquierda del ave. El catéter se conectó a un transductor de presión, y a un polígrafo de registro térmico, el cual graficó la presión arterial pulmonar.

El Ht se determinó utilizando la técnica del microhematocrito. Las muestras fueron obtenidas de sangre venosa mediante punción de la vena alar.

Los pesos corporales finales se obtuvieron previa a la determinación de la PAP en una balanza eléctrica con una aproximación de 0.1 g.

Para la evaluación estadística los datos se sometieron a la prueba de "T student" usando un Intervalo de confianza de 95%.

Resultados

En la Figura 1 se muestra la PAPm (mmHg) donde se puede apreciar que el grupo control fue superior ($P<0.05$) al tratado.

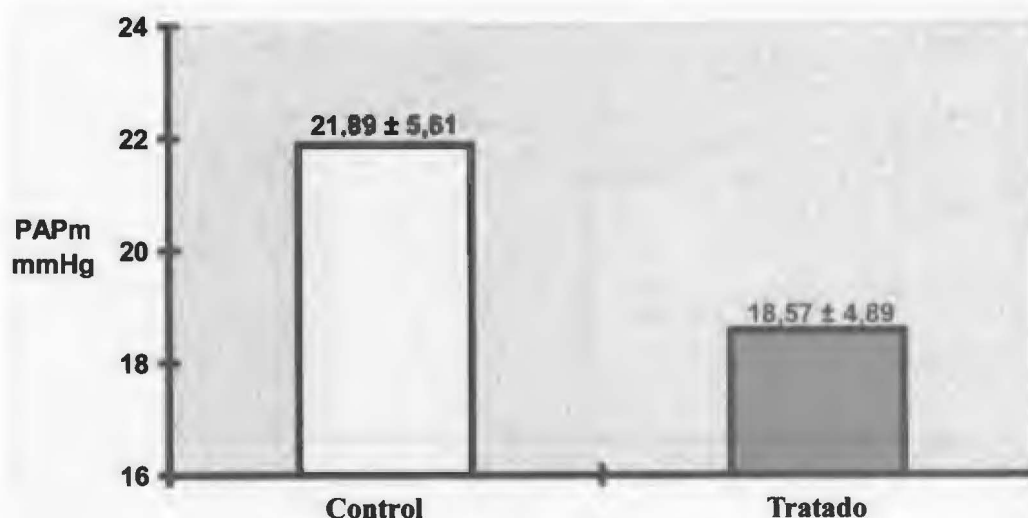


Figura 1. Presión arterial pulmonar media (PAPm) en el grupo control y tratado.

Los pesos corporales fueron similares en ambos grupos ($P>0.05$) y se muestran en Figura 2. Estos valores no llegaron a ser estadísticamente diferentes ($P>0.05$).

Los valores de Ht fueron similares ($P>0.05$) en los grupos control y tratado (Figura 3).

Discusión

Las aves tratadas con Montelukast sódico respondieron con una disminución ($P<0.05$) de la PAP con relación a las aves del grupo control. Este efecto podría deberse a la acción bloqueadora del Montelukast sódico sobre el mecanismo vasoconstrictor o talvés a la activación del mecanismo vasodilatador.

La demanda metabólica de estas aves, que es alta, como se puede observar en la ganancia de peso corporal (Figura 2), es similar a aquella de pollos de la misma estirpe criados al mismo nivel altitudinal (Arbor-Acres, 1997). Esta condición requiere un alto consumo de oxígeno y mayor distribución de nutrientes, lo que podría derivar en hipoxia alveolar, conducente a una vasoconstricción arteriolar pulmonar, hipertensión arterial pulmonar e insuficiencia cardíaca congestiva,

que finalmente conduciría a la presentación de un cuadro ascítico (Wideman y Bottje, 1993). Esta hipoxia probablemente incrementó el metabolismo del ácido araquidónico, elevando la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos (Mebazza *et al.*, 1995), ya que la 5-lipooxigenasa, la más importante de las lipoxigenasas, permite la síntesis de leucotrienos, y está involucrada en la regulación del tono vascular pulmonar y en el desarrollo de la hipertensión pulmonar crónica por hipoxia (Voelkel *et al.*, 1996).

Se ha realizado la identificación farmacológica y por las técnicas de ligadura-unión de tres receptores diferentes para los leucotrienos: LT B₄, LT C₄ y LT D₄/LT E₄ (Halushka *et al.*, 1989), todos ellos parecen activar la fosfolipasa C incrementando la formación de inositol 1,4,5-trifosfato, que lleva a un aumento en el Ca⁺⁺ citosólico y de diacilgliceroles (Campbell, 1991).

Estos leucotrienos son potentes vasoconstrictores a nivel pulmonar (Piper, 1984) y podrían estar aumentados en las aves de este experimento, por lo tanto, el uso de antagonistas, inhiben sus efectos vasoactivos (Snyder y Fleisch, 1989). Este efecto se observó en las aves de este experimento al suministrarles MK-476 o Montelukast sódico, antagonista selectivo del receptor cisteinil Cys

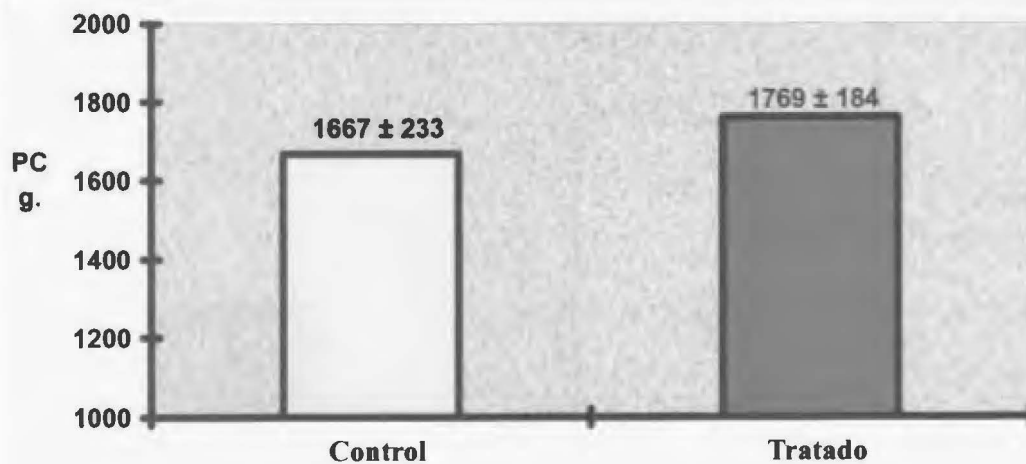


Figura 2. Peso corporal (PC) promedio en el grupo control y tratado.

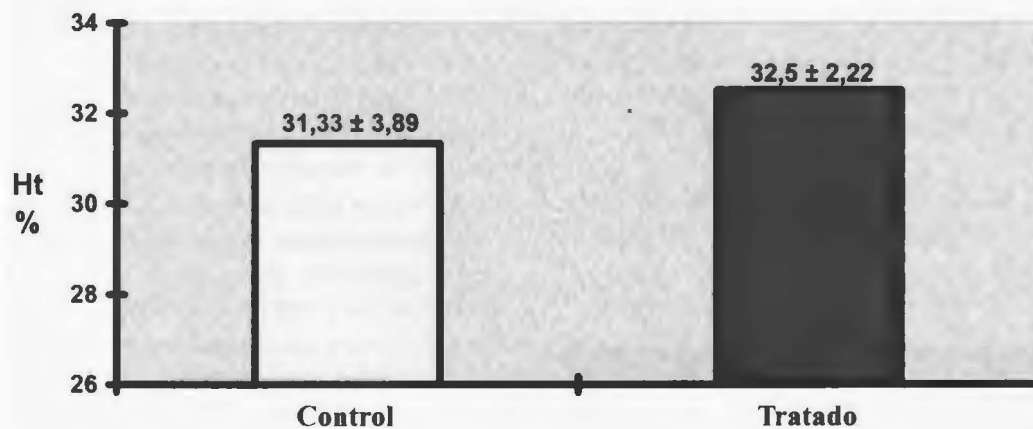


Figura 3. Valores de hematocrio (Ht) en el grupo control y tratado.

LT1, que se encuentran ubicados en la vasculatura pulmonar (Davidson y Drafta 1992). Los valores similares de Ht se deben a que en ambos grupos fueron, susceptibles a hipoxia alveolar que podría estar actuando localmente para incrementar la presión arterial pulmonar y no alterar el nivel de producción de eritropoyetina (Boning, 1997).

nivel del mar con dosis de 0.2 mg/kg PV redujo ($P < 0.05$) la PAP media (mmHg) de 21.89 ± 5.608 del grupo control a 18.57 ± 4.893 en el grupo tratado.

El uso del Montelukast sódico no alteró el peso corporal y el Ht.

Conclusiones

La administración de Montelukast sódico durante los últimos cinco días en pollos de carne de 35 días de edad criados a

Literatura Citada

1. *Arbor-Acres. 1997.* Manual de manejo de pollos de carne Arbor-Acres. 30p.
2. *Ayón, M. y S. Cueva. 1998.* Adaptación del ganado bovino a la altura. *Pub*

- Téc FMV*. 38:15p.
3. **Beker, A.; S.L. Vanhooser y R.G. Teeter. 1995.** Effect of oxygen level on ascites incidence and performance in broiler chicks. *Avian Dis.* 39 (2):285-95.
 4. **Bello, S.S. y G.M. Oyarzún. 1989.** Hipertensión arterial pulmonar. *Enfermedades Respir Cir Torac.* 5(2):82-8.
 5. **Berger, M.M. 1994.** Ascitis y medio ambiente. *Avicultura Profesional.* 11(3): 124-28.
 6. **Bhat, G. y E.R. Block. 1992.** Effect of Hypoxia on Phospholipid Metabolism in Porcine Pulmonary Artery Endothelial Cells. *Am J of Physiol.* 262 (5 Part 1): L606-L613.
 7. **Bligh, J. y D. Chauca. 1983.** The effect of cold and hypoxia on the pulmonary arterial pressure and its possible significance in the occurrence of high mountain sickness. *Adjustment to high altitude.* En: E.C. Chamberlayne and P.G. Condliffe. Bethesda, MD: US Dept. Health Hum. Serv. p.75-78.
 8. **Boning, D. 1997.** Altitude and hypoxia training - a short review. *Int J Sports Med.* 18(8): 565-70.
 9. **Burton, R.R.; E.I. Besch y A.H. Smith. 1968.** Effect of chronic hypoxia on the pulmonary arterial blood pressure or the chicken. *Am J Physiol.* 214:1438.
 10. **Campbell, W.B. 1991.** Autacoides derivados de lípidos: eicosanoides y factor activador plaquetario. In: Goodman GA, Rall TH, Nies AS, Taylor P. eds. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* 8° ed. Editorial Médica Panamericana. 588-604.
 11. **Davidson, D. y D. Drafta. 1992.** Prolonged pulmonary hypertension caused by platelet-activating factor and leukotriene C4 in the rat lung. *J Appl Physiol.* 73(3): 955-61.
 12. **Drazeen, J.M. y K.F. Austen. 1987.** Leukotrienes and airway responses. *Am Rev Respir Dis.* 136:985-98.
 13. **Halushka, P.V.; D.E. Mais; P.R. Mayeux y T.A. Morinelli. 1989.** Thromboxane, prostaglandin and leukotriene receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 29:213-19.
 14. **Ibe, B.O.; J.M. Anderson y J.U. Raj. 1997.** Leukotriene synthesis by isolated perinatal ovine intrapulmonary vessels correlates with age-related changes in 5-lipoxygenase protein. *Biochem Mol Med.* 61(1):63-71.
 15. **Kourembanas, S.; T. Morita y Y. Liu. 1997.** Mechanisms by which oxygen regulates gene expression and cell-cell interaction in the vasculature. *Kidney Int.* 51(2):438-43.
 16. **Maxwell, M. y G.W. Robertson. 1997.** Visión panorámica de la ascitis en pollos en el mundo 1996. *Industria Avícola.* 5:14-25.
 17. **Mebazaa, A.; R. Wetzel; M. Cherian y M. Abraham. 1995.** Comparison between endocardial and great vessel endothelial cells: morphology, growth, and prostaglandin release. *Am J Physiol.* 268(1): H250-H259.
 18. **Piper, P.J. 1984.** Formation and actions of leukotrienes. *Physiol Rev.* 64:744-61.
 19. **Robbins S.L. y Cotran. 1988.** Patología Estructural y Funcional. 3° ed. México. Oficina Sanitaria Panamericana. Nueva Editorial Interamericana. 50-62.
 20. **Scheele, C.W. 1997.** Pathological changes in metabolism of poultry related to increasing production levels. Institute for Animal Science and Health (ID-DLO), Lelystad. *Vet-Q.* 19(3):127-30.
 21. **Snyder, D.W. y J.H. Fleisch. 1989.** Leukotriene receptor antagonists as potential therapeutic agents. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 29:123-43.
 22. **Stryer L. 1995.** Bioquímica. (4ta. Ed.) Editorial Reverté. 22, 23, 634, 640, 732.
 23. **Voelkel, N.F.; R.M. Tuder; K. Wade; M. Hoper; R.A. Lepley; J.L. Goulet; B.H. Koller y F. Fitzpatrick. 1996.** Inhibition of 5-lipoxygenase-activating protein (FLAP) reduces pulmonary vascular reactivity and pulmonary hypertension in hypoxic rats. *J Clin Invest.* 97(11): 2491-98.
 24. **Wideman R.F. y W.G. Bottje. 1993.** Current understanding of the ascitis syndrome and future research directions. *Nutrición and Technical Symposium Proceedings.* Novus International. Inc. St. Louis; MO. 1-20.