

Efecto del tratamiento con acetonida de triamcinolona sobre la glucemia en gatos

Effect of triamcinolone acetonide treatment on glycemia in cats

Colla, C.¹; Rabe, G.¹; Patalano, C.¹; Perassi, M.E.¹; Albarello, G.²; Cerrutti, J.¹

¹Cátedra de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNR. Ruta 33 y Av. Ovidio Lagos, Casilda. ²Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad de Buenos Aires.

RESUMEN

El gato ha demostrado ser más resistente a la presentación de reacciones adversas a los glucocorticoides aunque su particular sensibilidad a desarrollar hiperglucemia podría significar un mayor efecto diabético en esta especie, principalmente durante tratamientos prolongados. Los datos bibliográficos en esta área son escasos, por lo que nos propusimos estudiar las modificaciones en la glucemia de gatos (n=8) tratados con una dosis (0,22 mg/kg) por vía subcutánea de acetonida de triamcinolona. Los niveles de glucemia se valoraron indirectamente a través de la medición de fructosamina en plasma inmediatamente antes de la administración del preparado y luego a los 15 días. No se detectaron diferencias significativas entre los valores pre y post administración, sugiriendo este hallazgo un control normal de la glucemia luego de una sola dosis parenteral del glucocorticoide de depósito.

Palabras clave: (acetonida), (triamcinolona), (gatos), (glucemia), (glucocorticoides)

SUMMARY

Cats have shown to be more resistant to the presentation of adverse reactions to glucocorticoids, although their particular sensibility to develop hyperglycemia could mean a greater diabetogenic effect on this species mainly during prolonged treatments. As bibliography on this area is scarce it was proposed to study the modifications on glycemia in cats (n=8) treated with a SC dose of triamcinolone acetonide (0.22 mg/kg). Glycemia levels were indirectly measured by plasma fructosamine immediately before the administration of the drug and on the 15th day. No significant differences were detected between pre and post administration values; this finding suggests a normal control of glycemia after a parenteral single dose of the depot glucocorticoid.

Key words: (triamcinolone), (acetonide), (glycemia), (cats), (glucocorticoids)

Correspondencia *e-mail*: Jorgelina Andrea Cerrutti jorcerrutti@yahoo.com.ar

Recibido: 24-05-2011

Aceptado: 25-08-2011

INTRODUCCIÓN

Los glucocorticoides (GC) son drogas utilizadas ampliamente en medicina felina para el tratamiento de variadas patologías⁵. Se consideran, en general, menos tóxicos que en otras especies, siendo común que los veterinarios clínicos utilicen dosis más altas de GC en gatos. Sin embargo, ocasionalmente pueden aparecer signos clínicos adversos importantes, como marcada atrofia cutánea y fragmentación de la piel, insuficiencia cardíaca congestiva y aumento de la susceptibilidad a la diabetes^{5,9}. Con respecto a este último efecto, los gatos tratados con GC desarrollan intolerancia a la glucosa con mayor rapidez que los perros, asociándose entonces la corticoterapia con hiperglucemia^{5,6}. La hiperglucemia crónica afecta la secreción de insulina y favorece la insulino-resistencia periférica al inducir disminución de los sistemas de transporte de glucosa y alterar la acción insulínica post transporte. Este fenómeno, conocido como toxicidad a la glucosa, se suma a la acción insulino-antagónica propia de los GC en variadas vías, generando un círculo vicioso que puede desenmascarar y aún exacerbar una diabetes preexistente^{1,3}.

En general, los estudios sobre efectos adversos de derivados sintéticos de GC en felinos son escasos⁵. Se ha reportado intolerancia a la glucosa en terapias de corta duración con prednisolona y acetato de megestrol en gatos⁸. En un estudio reciente, en el que se comparó el efecto de la dexametasona (DXA) con el de la prednisolona empleando dosis orales diarias inmunosupresoras durante 56 días, se demostró que la DXA provocó mayor aumento de la concentración sanguínea de fructosamina, mayor disminución de la sensibilidad a la insulina, menor secreción de insulina por células pancreáticas y mayor prevalencia de glucosuria⁶. Los GC de depósito administrados por vía parenteral son considerados como última alternativa por su mayor toxicidad, sin embargo en nuestro medio está ampliamente aceptada la aplicación en gatos con patologías crónicas. En particular, acerca del efecto

hiperglucemiante provocado por esta medicación en felinos, no se hallaron datos bibliográficos. Por lo tanto, nos propusimos evaluar el nivel de glucemia posterior a la administración parenteral de una dosis terapéutica de acetona de triamcinolona (ATMC) en gatos clínicamente sanos a través de la medición de fructosamina en plasma. Las fructosaminas son proteínas glucosiladas presentes en sangre como resultado de la unión irreversible no enzimática e insulino independiente de la glucosa con varias proteínas séricas, principalmente, la albúmina³. Este método, muy utilizado para el control clínico de pacientes diabéticos, es adecuado para valorar en forma retrospectiva la media de las fluctuaciones de la concentración de glucosa sanguínea en felinos durante las dos o tres semanas previas a la realización del análisis³.

MATERIALES Y MÉTODOS

Animales

Los animales utilizados fueron 8 felinos adultos castrados, mestizos, con un peso corporal promedio de 5,2 kg (rango entre 1,5 y 6 kg) y clínicamente sanos. Durante los 15 días posteriores al tratamiento, recibieron el mismo alimento balanceado para felinos que venían consumiendo y permanecieron en su hábitat.

Tratamiento

Los animales recibieron una dosis terapéutica (0,22 mg/kg de p.c.) de ATMC (ATRIBEN®, Holliday Scott S.A. Int. Neyer 924 B1643GAT Beccar - San Isidro, Argentina) por vía subcutánea (SC) y se les extrajo sangre inmediatamente antes de la administración de la droga y luego a los 15 días de iniciado el tratamiento. La sangre fue colocada en tubos con heparina y luego centrifugada para la obtención del plasma. Las muestras de plasma se guardaron a -25°C hasta su procesamiento. Los niveles de fructosamina se determinaron por colorimetría con cloruro de tetrazolio nitroazul utilizando un analizador clínico semiautomático (Metrolab 1600 DR) cedido por Wiener Laboratorios S.A.I.C

(Riobamba 2944, Rosario, Argentina) a nuestra Facultad⁷. Los animales fueron controlados clínicamente.

Análisis estadístico

Los niveles de fructosamina antes y después del GC se analizaron mediante una prueba de comparaciones por parejas (GraphPad Prism 4). El nivel de significancia se estableció como $p < 0,05$. La hipótesis planteada fue si los valores de fructosamina después del tratamiento se modificaban significativamente con respecto a los basales, es decir la $H_0: \mu_d = 0$; $H_a: \mu_d \neq 0$.

RESULTADOS

Los niveles séricos de fructosamina antes y después de 15 días de una dosis de ATMC ($n=8$) se presentan en la tabla.

Todos los animales presentaron valores de fructosamina dentro del rango normal para la especie (190 a 365 $\mu\text{mol/L}$)³. En gatos diabéticos pueden hallarse valores entre 350 y 730 $\mu\text{mol/L}$ ^{3,2}. El t test para muestras apareadas determinó que la media de las diferencias entre los valores de fructosamina antes y después del GC no difieren significativamente de 0 ($P = 0,7888$).

Los animales no mostraron signos anormales, a excepción de una de las gatas (H) que presentó poliuria y polidipsia la primera semana post corticoide.

DISCUSIÓN

La ATMC es un compuesto de liberación lenta que si bien se considera más tóxico que los GC de menor duración, su uso sistémico en gatos se ha incorporado en la clínica cuando hay patologías crónicas como el granuloma eosinofílico felino y en procesos inflamatorios o alérgicos de la piel o vías aéreas². Esto es debido a lo problemático de la administración oral por la falta de docilidad de la especie, a la que se suman los hábitos callejeros de algunos ejemplares. A pesar de la mayor resistencia al tratamiento con GC, los felinos son considerados más sensibles al efecto diabetogénico de estos fármacos⁴. En este estudio, la administración parenteral de una dosis terapéutica máxima de ATMC en felinos clínicamente sanos no desencadenó intolerancia a la glucosa y su consecuente hiperglucemia persistente durante los 15 días posteriores al inicio del tratamiento. No obstante, esta afirmación está basada en la valoración de un solo parámetro como es el nivel de fructosamina, que indica el buen funcionamiento del mecanismo de control de la glucemia en 2 o 3 semanas previas al análisis. No se determinó la glucosuria ni se realizaron pruebas que permitan evaluar la sensibilidad tisular a la insulina o la habilidad del páncreas para secretar dicha hormona³. Otro factor que no permite sacar conclusiones extensivas a la especie es la homogeneidad de la población de gatos utilizada

animales	edad	sexo	peso corporal	Niveles séricos de fructosamina ($\mu\text{mol/L}$)	
				Antes	Después
A*	6 años	macho	5,50 kg	247,78	240,06
B*	6 años	macho	5,60 kg	246,73	251,49
C*	6 años	hembra	4,65 kg	317,82	269,95
D*	6 años	macho	5,45 kg	261,78	249,4
E*	6 años	macho	6,00kg	314,3	336,78
F	9 años	macho	8,00 kg	335,47	300,06
G	1 año	hembra	1,50 kg	347,23	340,35
H	1,5 años	hembra	3,00 kg	279,92	338,33
Media \pm ES				293.88 \pm 14,02	290,63 \pm 15,36

*animales pertenecientes a una misma camada (hermanos)

y su escaso número. En el estudio piloto citado previamente, se demostró la existencia de mayores efectos diabetogénicos de la DXA con respecto a la prednisolona⁶. Es interesante comparar estos resultados con los obtenidos en el presente trabajo con ATMC, aunque resulte difícil establecer la “equipotencia” debido a las diferencias en las dosis y en las formas medicamentosas utilizadas. Aunque la triamcinolona como esteroide base es considerada de acción intermedia, no está bien definido cuánto dura el efecto con los preparados de depósito. Estos se liberan lentamente de los tejidos y se absorben por períodos de días a meses, resultando en concentraciones sanguíneas bajas pero duraderas². Cabe señalar que no se hallaron estudios farmacocinéticos de estos preparados en felinos y que los datos son extrapolados de otras especies. El fabricante recomienda un intervalo entre dosis de 15 días.

CONCLUSIÓN

La ATMC aplicada en felinos a dosis terapéutica por vía parenteral no mostró efectos adversos sobre los mecanismos fisiológicos de control de los niveles de glucosa sanguínea durante los primeros 15 días post-administración. De repetirse este resultado en estudios confirmatorios con mayor número de animales, y cubriendo el espectro de edades de los felinos de interés, podría significar que la ATMC tiene baja probabilidad de desenmascarar o predisponer a una diabetes mellitus en felinos, utilizando las pautas posológicas descriptas. Por lo antedicho, estos resultados ameritan continuar con estudios más profundos y empleando mayor número de animales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andrews, RC; Walker, BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clinical Science*. 1999; 96: 513-23.
2. Cohn, Leah A. Tratamiento glucocorticoideo. En: Ettinger, SJ; Feldman, EC (eds.). *Tratado de Medicina Interna Veterinaria*. Volumen 1. 6ta edición. Elsevier, 2007: 503-508.
3. Feldman, EC y Nelson, RW. *Endocrinología y Reproducción canina y felina*. 3era Edición. Intermédica, Argentina, 2007.
4. Hackendahl, N; Schaer, M. Insulin resistance in diabetic patients: causes and management. *Compend Contin Educ Pract Vet*. 2006; 28:271-284.
5. Lowe, AD; Campbell, KL; Graves, TK. Glucocorticoids in the cat. *Veterinary Dermatology*. 2008; 19: 340-347.
6. Lowe, AD; Graves, TK; Cambell ,KL; Schaeffer, DJ. A comparicion of the diabetogenic effects of dexamethazone and prednisolone in cats. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2009; 45:215-224.
7. Manual de uso: Analizador clínico semiautomático: Metrolab 1600 DR. En <http://www.wiener.lab.com.ar>
8. Middleton, DJ; Watson, ADJ. Glucose intolerance in cats given short-term therapies of prednisolone and megestrol acetate. *American Journal of Veterinary Research*. 1985; 46:2623-5.
9. Ployngam, T; Tobias, AH; Smith, SA; Torres, SM; Ross, SJ. Hemodynamic effects of methylprednisolone acetate administration in cats. *American Journal of Veterinary Research*. 2006; 67: 583-7.