

**“NIVELES DE CORTISOL EN EL NEONATO EQUINO, EN SUS PRIMERAS 6
HORAS DE VIDA”**

**INVESTIGADOR
FANNY MORENO ESCOBAR**

**COINVESTIGADORES
KARINA BUILES PALACIO
LAURA MARIA RAMIREZ POSADA
NATALIA GARZÓN RUIZ**

**GRUPO DE INVESTIGACION
INCA-CES**

**FACULTAD
MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

**LÍNEA DE INVESTIGACIÓN
MEDICINA Y CLÍNICA VETERINARIA**

**MEDELLIN
MAYO 2009**

**“NIVELES DE CORTISOL EN EL NEONATO EQUINO, EN SUS PRIMERAS 6
HORAS DE VIDA”**

**INVESTIGADOR
FANNY MORENO ESCOBAR**

**COINVESTIGADORES
KARINA BUILES PALACIO
LAURA MARIA RAMIREZ POSADA
NATALIA GARZÓN RUIZ**

**FACULTAD
MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

**TITULO AL QUE SE ASPIRA
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

**MEDELLIN
MAYO 2009**

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	5
1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
2 JUSTIFICACIÓN	8
3 PREGUNTAS DE INVESTIGACION	9
4 MARCO TEÓRICO	10
4.1 GENERALIDADES DE LAS GLÁNDULAS ADRENALES.	10
4.2 GENERALIDADES DEL CORTISOL	11
4.3 EL CORTISOL Y LA HORMONA ADRENOCORTICOTRÓPICA (ACTH)	12
4.4 CORTISOL FETAL	12
4.5 CAMBIOS POSNATALES DEL CORTISOL PLASMÁTICO	16
4.6 PREMADUREZ, INMADUREZ Y DISMADUREZ DE LOS POTROS	17
5 HIPOTESIS	22
6 OBJETIVOS	23
6.1 OBJETIVO GENERAL	23
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
7 METODOLOGÍA	24
7.1 UBICACIÓN DE LA EXPLOTACIÓN	24
7.2 TIPO DE ESTUDIO	24
7.3 UNIVERSO Y MUESTRA	25

7.4	MÉTODOS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	25
7.5	MÉTODOS ESTADÍSTICOS	26
8	CONSIDERACIONES ÉTICAS	27
9	RESULTADOS	28
9.1	AJUSTE DE DATOS NO CENSURADOS	28
9.2	PRUEBAS DE NORMALIDAD	29
9.3	RESUMEN ESTADÍSTICO	29
9.4	INTERVALOS DE CONFIANZA	31
9.5	RESULTADOS DE LABORATORIO	31
9.6	ANÁLISIS DE LA VARIANZA PARA LOS GRUPOS DIFERENCIADOS POR SEXO U HORA DE NACIMIENTO	33
10	DISCUSIÓN	35
11	CONCLUSIONES	38
12	RECOMENDACIONES	39
13	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
14	ANEXOS	42

RESUMEN

Este estudio estandarizó los niveles de cortisol plasmático en potros neonatos de la raza Criolla Colombiana con 6 horas de nacidos, ubicados en el Valle de Aburrá. Se muestrearon 80 potros, la técnica utilizada fue electroquimioluminiscencia. El análisis de los resultados arrojó una media de 3.42 µg/dl y una desviación estándar de 1,47255; con una confiabilidad del 95 %. En conclusión los potros (hembras y machos), nacidos entre las 6 pm - 6 am y 6:00 am - 6:00pm no mostraron ninguna diferencia según el estudio estadístico al igual que los niveles de cortisol en machos y hembras no arrojaron ninguna diferencia entre sexos.

Palabras claves: Neonatos, cortisol, Raza Criolla Colombiana.

ABSTRACT

This study standardized the levels of cortisol found in plasma in newborn foals born to 6 hours of the Colombian native horse located in the Aburrá Valley. 80 foals were sampled, the technique used was electrochemoluminescence and the analysis of the results threw an average of 3.42 and a standard deviation 1.47255 with a reliability of 95%. In conclusion foals (females and males) born between 6 pm - 6 am and 6:00 am to 6:00 pm showed no statistical difference according to the study as well as cortisol levels in males and females did not show any difference between sexes.

Key words: Neonates, cortisol, Raza Criolla Colombiana.

INTRODUCCIÓN

En la economía colombiana, la producción de equinos de la raza Criolla Colombiana se ha posicionado como un renglón de mucha importancia, no solo en las pistas de competencia nacionales y en el mercado interno, sino a nivel internacional, comercializando animales o material genético representado en embriones o semen equino. Avaladas estas gestiones por las diferentes asociaciones de caballistas reunidas en su ente nacional, Fedequinas (Federación Nacional Colombiana de Asociaciones Equinas) ⁽²⁰⁾, y a nivel nacional e internacional vigiladas y reglamentadas desde el aspecto sanitario por el ICA y la OIE.

Los avances en nuestro país en medicina interna equina se han generado entorno al equino adulto; dejando un poco atrás el manejo de los potros, especialmente en sus primeras horas de vida, período crítico que define la calidad o sobrevivencia del neonato equino. La deficiencia en el desarrollo del potro o su muerte posterior al nacimiento representa pérdidas económicas y genéticas, retrasando en muchos casos programas de mejoramiento de la especie. Aún en muchos criaderos las pérdidas (muertes) de los potros se asumen generalmente como un acto natural.

Son muchas las condiciones que influyen en la viabilidad de un potro neonato, aspectos tales como factores que causan retraso en el crecimiento intrauterino (Intra Uterine Growth Retardation-IUGR) ⁽²¹⁾, que compromete el estado nutricional, infeccioso y hormonal de la yegua y su placenta; tienen efecto directo en la viabilidad del potro: la calidad del parto, las condiciones del medio ambiente, el proceso de adquisición por parte del potro, de inmunidad por transferencia pasiva, la deficiencia de los niveles de cortisol anterior al parto y en el parto, entre otros.

1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Son necesarias las investigaciones que tienden a establecer valores de referencia en laboratorio clínico, en nuestros pacientes y en nuestras condiciones, como una herramienta para un precoz y certero diagnóstico en los equinos. El estandarizar los niveles normales de cortisol en los neonatos de Caballos Criollos Colombianos, nacidos en nuestro medio, es de gran valor clínico y una ayuda al Médico Veterinario para sustentar su diagnóstico de forma rápida e iniciar la terapéutica o procedimientos necesarios que aumenten las expectativas de vida del neonato especialmente inmaduro.

2 JUSTIFICACIÓN

Esta investigación, permite actualizar y estandarizar los niveles de cortisol hallados en los potros neonatos, motivo de esta investigación, aportando una ayuda diagnóstica importante, en la toma de decisiones para evaluar el estado clínico del paciente neonato y que permita instaurar un tratamiento clínico o de manejo adecuado.

Los hallazgos se analizaron con métodos estadísticos significativos en la población del estudio, que pueden servir como soporte a otras investigaciones.

3 PREGUNTAS DE INVESTIGACION

¿Es viable estandarizar los niveles de cortisol plasmático en las primeras 6 horas de nacimiento en un potro de Raza Criolla Colombiana?

4 MARCO TEÓRICO

4.1 GENERALIDADES DE LAS GLÁNDULAS ADRENALES.

Las glándulas adrenales de los equinos tienen una localización retroperitoneal y están embebidas en la grasa del polo medial craneal de cada riñón. Tienen una coloración rojo amarronada, una longitud entre 7 Y 8 centímetros, de ancho miden entre 3 a 3.5 centímetros y un peso de 15 a 20 gramos cada uno. La irrigación de estas es a través de la arteria adrenal, la cual proviene de la arteria aorta y de las arterias renales. Esta inervada por fibras simpáticas correspondientes al nervio esplénico. ⁽⁷⁾

La glándula adrenal está dividida en dos partes que difieren en su origen embriológico, tipo de secreción y función, estas son la médula y la corteza. ⁽⁷⁾

La médula está relacionada, desde un punto de vista funcional, con el sistema nervioso simpático y cuando éste es estimulado segrega epinefrina y norepinefrina como respuesta. ⁽⁷⁾

La corteza adrenal segrega un grupo completamente diferente de hormonas: los corticosteroides, los cuales son sintetizados a partir del colesterol. Esta presenta tres zonas: la zona glomerular (la más externa), que segrega mineralocorticoides (aldosterona) en respuesta al sistema renina-angiotensina y a los cambios de la osmolalidad del líquido extracelular; la zona fasciculada, segrega glucocorticoides (cortisol) en respuesta a la estimulación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y la zona reticular que segrega andrógenos. La corteza adrenal está involucrada en varias funciones corporales, incluyendo el mantenimiento del equilibrio de líquidos y electrolitos, la inmunidad, y el metabolismo energético. ⁽⁷⁾

4.2 GENERALIDADES DEL CORTISOL

Todas las hormonas corticosuprarrenales tienen su origen metabólico en el poli ciclo pentanoperhidrofenantreno. Los Compuestos C₂₁ comprenden los corticoides o corticosteroides incluidos los glucocorticoides y los mineralocorticoides. El cortisol pertenece al grupo de los glucocorticoides, siendo el más importante. ⁽¹⁵⁾

El colesterol suprarrenal se transforma en el esteroide C-21 denominado pregnenolona por una serie de reacciones en las que intervienen oxidasas de función mixta; luego, la pregnenolona se convierte en 17 α -hidroxipregnenolona y en progesterona. El cortisol se sintetiza a partir de estos dos precursores mediante una serie de reacciones de oxidación. No se ha resuelto el problema de la importancia cuantitativa de la ruta, que incluye la progesterona y de la que sigue la vía de la 17 α -hidroxipregnenolona en la formación del cortisol. ⁽¹⁵⁾

La vida media del cortisol plasmático es de 60 a 90 minutos. Durante su catabolismo el núcleo esteroide no experimenta ninguna destrucción. ^{(15) (6)}

4.2.1 FUNCIONES DEL CORTISOL

El cortisol incrementa la gluconeogénesis por medio de la estimulación de las enzimas necesarias, para convertir los aminoácidos en glucosa en el hígado. También provoca la movilización de los aminoácidos de tejidos extrahepáticos, para ingresar en la gluconeogénesis. Además, disminuye la tasa de utilización de la glucosa. ⁽⁷⁾

El cortisol favorece la movilización de ácidos grasos, aparentemente a partir de la disminución del transporte de glucosa hacia dentro de los adipositos. Este también es importante en el estrés y por medio del aumento de la movilización de la grasa y los aminoácidos puede hacer que estas sustancias queden inmediatamente

disponibles para obtener energía. Además, en traumas donde estén involucrados los mecanismos de la inflamación, el cortisol endógeno es antiinflamatorio. ⁽⁷⁾

4.3 EL CORTISOL Y LA HORMONA ADRENOCORTICOTRÓPICA (ACTH)

La producción de cortisol está mediada por las glándulas suprarrenales y es controlada por la secreción de la hormona adenocorticotropina (ACTH). Esta hormona que se produce en la hipófisis (una glándula localizada en la base del cerebro), estimula la secreción de cortisol y es por tanto necesaria para que las glándulas suprarrenales funcionen. A su vez, la secreción de ACTH por la hipófisis está regulada por la acción del factor liberador de corticotropina (CRH), una hormona hipotalámica que se ve estimulada por situaciones de estrés. ⁽¹⁵⁾

Cuando el nivel de cortisol de la sangre aumenta desproporcionadamente, la secreción de la hormona adrenocorticotrópica disminuye, para así ayudar a que el sistema recobre la actividad normal. Si, por el contrario, la concentración de cortisol disminuye, la producción de ésta hormona aumenta para estimular la fabricación de cortisol por las glándulas suprarrenales. ⁽¹⁵⁾

4.4 CORTISOL FETAL

Los corticoides parecen tener un papel importante durante la gestación. Pueden inducir el desarrollo y la maduración de múltiples sistemas enzimáticos en el hígado, incluyendo enzimas relacionadas con la síntesis de glucógeno hepático, tirosina-amino-transferasa, aspartato-amino-transferasa, arginina-sintetasa y fosfoenol-piruvato-carboxilasa. La evidencia experimental en animales muestra que también pueden estimular la maduración de las células β del páncreas, inducir la maduración del epitelio y la actividad de la fosfatasa alcalina en el intestino delgado, actuar en el cambio de la hemoglobina fetal a la del adulto. En los pulmones inducen la diferenciación de las células alveolares tipo II y estimulan la

síntesis de surfactante pulmonar. El cortisol, el glucocorticoide predominante, estimula la glucogenólisis, la proteólisis y la lipólisis, e induce la expresión genética de varias proteínas reguladoras y secretoras. ⁽¹⁵⁾

La glándula suprarrenal tiene gran tamaño durante la preñez, los dos principales esteroides producidos son: el sulfato de dehydroepiandrosterona (DHEAS) y el cortisol. ⁽¹⁵⁾

Se postula que las glándulas suprarrenales también pueden tener un papel en la iniciación del trabajo de parto, el cual se inicia por medio de una señal que proviene del feto; esta señal bioquímica consiste en un aumento de la secreción suprarrenal fetal de cortisol. Se sabe que antes del trabajo de parto hay cambios importantes en la tasa de secreción de estrógenos y progesterona, papel mediado posiblemente por el cortisol fetal. Algunos investigadores han sugerido que el aumento del cortisol fetal, que se aprecia durante el parto, es consecuencia del estrés producido por éste. ⁽¹⁵⁾

La estimulación prematura del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal fetal, puede ser el resultado de estrés fisiológico del feto (por ejemplo, cuando hay flujo de sangre uteroplacentaria insuficiente). Este mecanismo puede representar hasta un tercio de nacimientos prematuros. ^{(10) (4)}

El mediador fundamental de la prematuridad inducida por estrés, parece ser la hormona liberadora de corticotropina, un péptido de 41 aminoácidos inicialmente localizado en el hipotálamo, pero también encontrado en las células de la placenta, el corión, el amnios y la decidua uterina. ^{(10) (4)}

La concentración plasmática materna de hormona liberadora de corticotropina, aumenta durante la segunda mitad de la gestación y alcanza los niveles máximos durante el trabajo de parto. ⁽¹³⁾ Esta hormona estimula la producción de prostaglandinas por las células del amnios, el corión y la decidua. Las prostaglandinas, estimulan directamente las contracciones uterinas y producen la

maduración cervical, mientras que los glucocorticoides inhiben la liberación de la hormona liberadora de corticotrofina hipotalámica. La producción de cortisol fetal o materno inducido por el estrés, aumenta la producción placentaria de esta hormona que estimula la liberación de la hormona adrenocorticotrofina de la glándula pituitaria fetal, que, a su vez, estimula la producción de cortisol adrenal fetal. El cortisol también aumenta directamente la producción de hormona liberadora de corticotropina por la placenta y las membranas fetales y tiene efectos locales que estimulan la síntesis de prostaglandinas en las membranas fetales. La producción elevada de dehidroepiandrosterona acompaña el aumento de la producción de cortisol suprarrenal fetal. Éste y el subsecuente aumento de andrógenos, son convertidos por la placenta en estrógenos que activan el miometrio por medio del aumento de proteínas activadoras de la contracción uterina, como son los receptores de conectinas y oxitocina. ^{(10) (4)}

La corteza adrenal fetal es el sistema orgánico clave responsable del inicio del proceso de parto, mientras que el hipotálamo y la adenohipófisis intervienen realizando funciones esenciales de respaldo. Más adelante, los cambios críticos en la secreción de cortisol por el feto, permite la síntesis de $\text{PGF}_{2\alpha}$ en el útero, lo que produce la contracción muscular y la relajación del cérvix. ⁽⁶⁾

La maduración de la corteza adrenal fetal es de importancia crítica en el inicio del parto. Es muy probable que la corteza adrenal se vuelva progresivamente sensible a la hormona adrenocorticotrópica fetal (ACTH). ⁽⁶⁾

El cortisol fetal induce las enzimas placentarias (17-hidroxilasa y C17-20 liasa) que dirige la síntesis de esteroides, alejándola de la producción de progesterona a estrógenos. El resultado final del aumento en la secreción de estrógenos, es la secreción de prostaglandinas, particularmente la $\text{PGF}_{2\alpha}$; ésta es la hormona central para el inicio del parto. Una vez que se inicia su secreción se activa la fase aguda de expulsión. ⁽⁶⁾

La fase de madurez del pulmón al nacimiento, por lo general, se conjuga con la madurez del feto, lo que coincide con un incremento de cortisol sérico en el feto. ⁽⁶⁾

En un estudio realizado por Rossdale et al (1978), se habla de los niveles de cortisol en plasma, durante la última etapa fetal y neonatal temprana, en el que se encontró que los fetos entre 280 y 319 días tenían un rango de cortisol plasmático de 0,7 – 5,3 microgramos / 100 ml; los fetos un día antes del nacimiento presentaron niveles entre 4.7 – 4.2 microgramos/100 ml, se le hizo seguimiento por una semana a un potro y mostró un rango de 3.5 a 5 microgramos / 100 ml. Cuando la glándula adrenal presenta bajos niveles de cortisol, el neonato puede presentar convulsiones. ⁽¹²⁾

El potro puede nacer con niveles basales de cortisol, pero si se consideran como potros nacidos a término y no hay manifestaciones negativas, esto suele considerarse como normal, pues se ha demostrado que estos pacientes están en capacidad de regularse en un corto lapso de tiempo. ⁽¹²⁾

Otro estudio realizado por Marian Silver et al (1984) donde se analizó la función adrenocortical y medular, durante el período natal en potros prematuros y a término, mostró que las altas concentraciones de cortisol en el plasma, fueron características de los potros a término en las primeras 2 horas pos nacimiento y éstas fueron acompañadas por diferencias arteriovenosas significativas, en el cortisol plasmático a través de la circulación umbilical al nacimiento, indicando una actividad suprarrenal aumentada antes del parto. No se detectó ninguna diferencia arteriovenosa en el grupo prematuro y los cambios natales de cortisol plasmático fueron mínimos. La inhabilidad evidente de la glándula suprarrenal del potro prematuro para secretar el cortisol no fue debido a la carencia de la hormona adrenocorticotrópica endógena, porque los altos niveles de ésta fueron encontrados inmediatamente después del nacimiento en ambos grupos de potros ⁽¹⁷⁾. Las pruebas de sensibilidad de la glándula suprarrenal a ACTH1-24 exógena,

demonstraron que se puede obtener una respuesta máxima a esta hormona en potros a término en la fecha de nacimiento. Los niveles basales de cortisol y la respuesta de la glándula suprarrenal a ACTH1-24 declinaron. Por el contrario, solamente una respuesta leve fue observada después de la misma dosis de ACTH1-24 en el grupo prematuro. La exposición a la administración de ACTH1-24 sobre 24 horas, incrementó la secreción basal de cortisol en potros prematuros y a término, pero ninguna respuesta fue constante a la misma dosis de la prueba de las hormonas adrenocorticotróficas. ⁽¹⁷⁾

4.5 CAMBIOS POSNATALES DEL CORTISOL PLASMÁTICO

La presencia significativa arteriovenosa difiere en cortisol plasmático a través del cordón umbilical, en estos animales se sugiere un alza en la secreción de cortisol empezando antes del parto y continuando después de éste. ⁽¹⁷⁾

En vista de una clara distinción entre los niveles de cortisol plasmático en potros a término y prematuros, se ve como la maduración ocurre relativamente en un corto periodo en el útero. Esto podría ser consistente con la rara apariencia de los potros mostrando una actividad adrenocortical intermedia. ⁽¹⁷⁾

El sistema adrenopituitario fetal es potencialmente responsable de la inducción de la labor del parto. ⁽¹⁷⁾

El aumento de la producción de ACTH en el parto es probablemente consecuencia del estrés del nacimiento y en retrospectiva puede ser una consecuencia para el aumento de la concentración de cortisol durante el periodo a término. La rápida baja de ACTH inmediatamente después, es un típico efecto de la retroalimentación negativa entre una hormona trópica y la glándula endocrina. ⁽¹⁷⁾

En los potros prematuros los niveles de ACTH parecen ser mucho más altos y se mantienen altos al menos 15 a 30 días posparto, esto puede ser debido a la continua secreción de ACTH que fue causada por la inhabilidad de la glándula adrenal para producir cortisol y por ende no haber un mecanismo de retroalimentación para parar la producción de ACTH. ⁽¹⁷⁾

La fase de madurez del pulmón al nacimiento, por lo general, se conjuga con la madurez del feto, lo que coincide con un incremento del cortisol sérico en el feto. ⁽¹⁷⁾

4.6 PREMADUREZ, INMADUREZ Y DISMADUREZ DE LOS POTROS

Eventos adversos que ocurren en la yegua durante el periodo de gestación tardía, son el resultado de anomalías en el potro, principalmente patologías de la placenta, que interfieren con la habilidad del feto. Se ha reportado una variabilidad en la duración de la gestación, oscilando entre los 320 – 360 días (promedio 340). ⁽¹⁰⁾
⁽⁸⁾

Para evaluar el estado reproductivo, existen muchos medios diagnósticos como lo son la palpación transrectal, la ultrasonografía, la determinación de electrolitos en la leche materna. La ecografía a tiempo real es una herramienta diagnóstica que permite visualizar directamente el tracto reproductivo y su contenido. Con un simple examen se puede obtener una cantidad importante de información sobre el estado reproductivo de la yegua, la salud del tracto reproductivo y la viabilidad del embrión o feto ^{(8) (14)}.

Unas semanas antes del parto se produce una actividad adrenocortical, facilitando la maduración fetal combinada con procesos fisiológicos, que aseguran la supervivencia después del nacimiento. Al momento del parto, es importante el

desarrollo de la glándula mamaria y la producción de calostro, que son indicadores confiables de la madurez fetal.⁽¹⁴⁾

Los potros prematuros son aquellos nacidos entre los 300 y 320 días de gestación. Se caracterizan clínicamente por presentar bajo peso al nacimiento, debilidad muscular generalizada con dificultad para pararse, laxitud de los tendones flexores, reflejo de succión débil o ausente, dificultad respiratoria, pelo sedoso y corto, aumento de la amplitud pasiva de los movimientos de las extremidades y eje de la cuartilla inclinado; las orejas y labios son flexibles. Al nacer varios de sus parámetros fisiológicos están alterados; nacen neutropénicos y leucopénicos y presentan una relación estrecha entre neutrófilos y linfocitos con bajos niveles plasmáticos de glucosa y cortisol y con un pH sanguíneo inferior a 7.25.^{(14) (16) (5)}

Los potros que nacen a término, después de los 320 días de gestación, pero que presentan signos de premadurez se denominan inmaduros. Si existen signos de disfunción placentaria o retraso del crecimiento intrauterino, el potro afectado se denomina dismaturo.^{(16) (5)}

4.6.1 VARIABLES DE MADUREZ EN POTROS RECIÉN NACIDOS⁽¹⁴⁾

Tabla 1. Variables de madurez en potros recién nacidos

HALLAZGOS FÍSICOS	PREMATUROS	A TÉRMINO
Edad Gestacional	Menor de 320 días	Normalmente mayor de 320 días
Tamaño	Pequeño	Normal o grande
Pelaje	Corto y sedoso	Largo
Articulaciones de las extremidades	Hiperextendidas	Extensión normal
CONDUCTA	PREMATUROS	A TÉRMINO

Primera parada	Mayor a 120 minutos	Menor a 120 minutos
Primera mamada	Mayor a 3 horas	Menor a 3 horas
Reflejo de succión	Pobre	Bueno
Reflejo de alerta	Pobre	Bueno
ACTIVIDAD ADRENAL	PREMATUROS	A TÉRMINO
Niveles de cortisol 2 horas posparto	Bajos menores de 30 ng/ml	Niveles incrementando hasta un pico 120-140 ng/ml a los 30-60 minutos posparto
ACTH 2 horas posparto	Valores picos (652 pg/ml) a los 30 minutos posparto y luego descienden	Valores menores del pico (300 pg/ml) al nacimiento
HALLAZGOS FÍSICOS	PREMATUROS	A TÉRMINO
Respuesta a la ACTH ₁₋₂₄ sintética	Mala respuesta demostrada por un aumento del 28% en el cortisol plasmático y ningún cambio en la relación neutrófilos linfocitos	Buena respuesta mostrada por un aumento del 208% en el cortisol plasmático y una amplia relación neutrófilos linfocitos
HEMATOLOGÍA	PREMATUROS	A TÉRMINO
Volumen celular medio (fl)	Mayor a 39	Menor a 39
Conteo total de glóbulos blancos (10⁹/litro)	6	8

Relación neutrófilos linfocitos	Menor a 1	Mayor a 2
--	-----------	-----------

La insuficiencia respiratoria es común en estos potros, aunque la causa no es en la mayoría de los casos, una deficiencia del surfactante. La inmadurez del tracto respiratorio, el deficiente control del tono de los vasos del aparato respiratorio, y la debilidad en los músculos respiratorios, se combinan con una pobre expansión pulmonar y una gran expansión de la caja torácica lo que en estos casos, contribuye a la insuficiencia respiratoria. ⁽²⁾

La función renal, reflejada por una baja producción de orina suele ser deficiente en un primer momento debido al retraso en la transición desde una filtración glomerular renal a una neonatal. ⁽²⁾

El sistema gastrointestinal de estos potros no está, en la mayoría de los casos, maduro desde un punto de vista funcional, lo que puede ser el resultado de la falla primaria de madurez o por hipoxia. La dismotilidad y un grado variable de enterocolitis necrotizante son hallazgos comunes; con frecuencia se observa hiper o hipoglicemia. En general, la hiperglicemia está relacionada con el estrés, con el aumento de los niveles de catecolaminas circulantes y una rápida progresión hacia la gluconeogénesis, mientras que la hipoglicemia se asocia con una disminución del almacenamiento de glucógeno y la incapacidad para ajustar la gluconeogénesis. ⁽¹⁹⁾

La función endocrina inmadura se presenta en muchos de estos potros, en particular en relación con el eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal, y contribuye a los desordenes metabólicos. ^{(3) (18)}

Con frecuencia se encuentran problemas músculo esquelético en particular en los potros prematuros, que incluyen una importante laxitud flexora y un disminuido

tono muscular. Con frecuencia, estos potros presentan una disminución de la osificación de los huesos cuboides.⁽⁹⁾

5 HIPOTESIS

Estandarizar los niveles de cortisol en el neonato equino de Raza Criolla Colombiana, una herramienta que permite establecer de manera precoz un diagnóstico.

6 OBJETIVO

6.1 OBJETIVO GENERAL

- Evaluar los niveles de cortisol en el neonato equino Criollo Colombiano en el Valle de Aburrá

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer en sangre los niveles de cortisol en un neonato clínicamente aparentemente normal en sus primeras 6 horas de vida en el Caballo Criollo Colombiano en el Valle de Aburrá.
- Determinar la diferencia entre el macho y la hembra de los valores de cortisol en sangre en neonatos equinos de la Raza Criolla Colombiana en el Valle de Aburrá.

7 METODOLOGÍA

Se realizaron muestreos a los neonatos hasta 6 horas después del nacimiento. Previo a éste, se llevo a cabo la antisepsia correspondiente para el procedimiento, en el cual se extrajo sangre de la vena yugular con **vacuteiner** individual, y se almacenó en tubos tapa amarilla, el cual permite separar los elementos formes de la parte líquida de la sangre. Seguidamente se envió al laboratorio en un periodo máximo de 6 horas para ser analizada.

7.1 UBICACIÓN DE LA EXPLOTACIÓN

El análisis se llevó a cabo en diferentes criaderos y pesebreras del Área Metropolitana del Valle de Aburrá, ubicado en la cordillera central de Antioquia, comprendida por nueve ciudades del departamento de Antioquia (Medellín, Caldas, La Estrella, Sabaneta, Itagüí, Bello, Copacabana, Girardota, Barbosa y Envigado).

Asciende a una latitud promedio de 1538 msnm, una T° de 15 – 30°C y una superficie de 1152 Km².

7.2 TIPO DE ESTUDIO

Experimental de tipo analítico con un nivel de confianza del 95% y una estandarización normal de los datos.

7.3 UNIVERSO Y MUESTRA

Se trabajó con potros neonatos hasta 6 horas de vida. Se contó con una población de 80 potros de la Raza Criolla Colombiana con un muestreo del 100% de ésta población.

7.4 MÉTODOS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Para el desarrollo del trabajo, las autoras se desplazaron a los diversos sitios donde se encontraron los potros neonatos.

Las madres de los potros que se muestrearon, fueron madres libres de Anemia Infecciosa Equina y con un estado de salud aparentemente normal.

Una vez obtenido el resultado del laboratorio, éstos fueron tabulados y se realizó el análisis estadístico anteriormente mencionado.

Los formularios que se utilizaron para la recolección de la información fueron los siguientes:

- Cuadro 1: Información general de la muestra.
- Cuadro 2: Resultados de laboratorio.

7.5 MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Para cada una de las variables cuantitativas se determinaron medidas de tendencia central (media, mediana, moda y desviación estándar), también intervalos de confianza y valor de p. Para encontrar los límites de confianza de la variable, se hizo una regresión logística, sobre los datos normalizados ya que son tanto cualitativas, como cuantitativas.

8 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los resultados y las manipulaciones realizadas a los animales involucrados en el estudio no implicaron la aplicación de métodos violentos, ni de procedimientos que fueran en contra del bienestar animal, razón por la cual las consideraciones éticas son todas de carácter positivo.

9 RESULTADOS

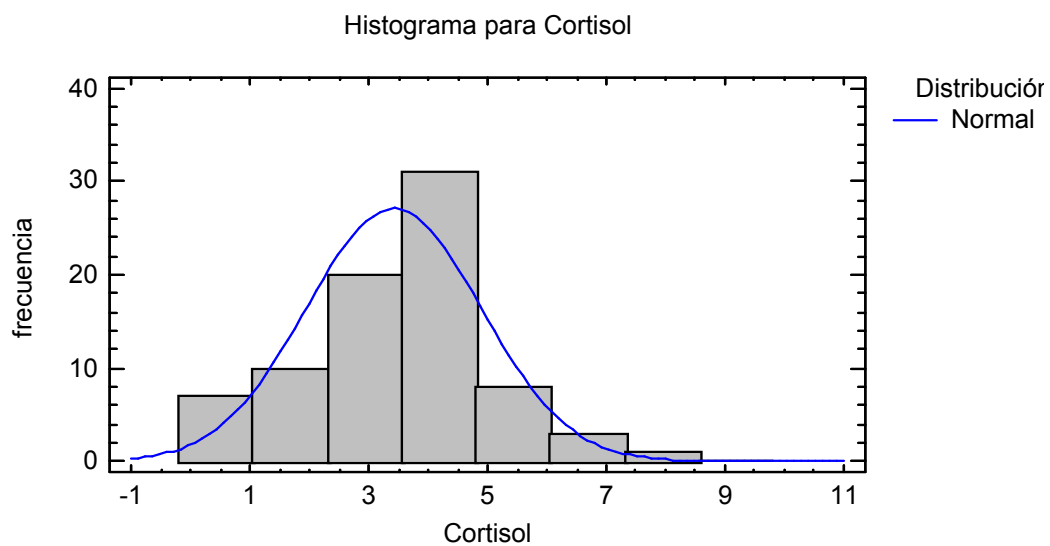
9.1 AJUSTE DE DATOS NO CENSURADOS

Datos/Variable: Cortisol

80 valores con rango desde 0,3 a 8,41

Este análisis muestra los resultados de ajustar una distribución normal a los datos de Cortisol. Los parámetros estimados para la distribución ajustada fueron una Media = 3,4253 y una Desviación estándar = 1,47255. Se puede evaluar si la distribución normal ajusta los datos adecuadamente.

FIGURA 1. Histograma para la concentración de cortisol



9.2 PRUEBAS DE NORMALIDAD

TABLA 3. Pruebas de normalidad

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Valor-P</i>
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0,96459	0,0969264

La tabla 3 muestra los resultados de diversas pruebas realizadas para determinar si el cortisol puede modelarse adecuadamente con una distribución normal. La prueba de Shapiro-Wilk está basada en la comparación de los cuartiles de la distribución normal ajustada a los datos.

Debido a que el valor-P más pequeño de las pruebas realizadas es mayor ó igual a 0,05, no se puede rechazar la idea de que cortisol proviene de una distribución normal con 95% de confianza.

9.3 RESUMEN ESTADÍSTICO

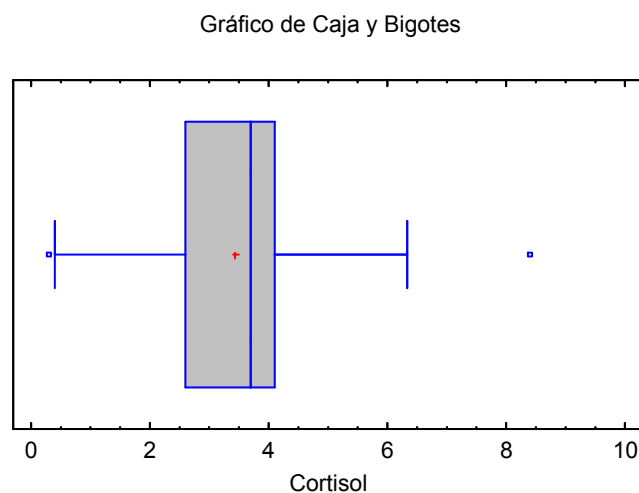
TABLA 4. Resumen estadístico de los parámetros de la concentración de cortisol

Recuento	80 potros
Promedio	3,4253 µg/dl
Desviación Estándar	1,47255 µg/dl
Coeficiente de Variación	42,9904%
Mínimo	0,3 µg/dl
Máximo	8,41 µg/dl

Rango	8,11 $\mu\text{g/dl}$
Sesgo Estandarizado	0,63097 $\mu\text{g/dl}$
Curtosis Estandarizada	1,83248 $\mu\text{g/dl}$

La tabla 4 muestra los estadísticos resumidos para el cortisol. Incluye medidas de tendencia central, medidas de variabilidad y medidas de forma. De particular interés son el sesgo estandarizado y la curtosis estandarizada, las cuales pueden utilizarse para determinar si la muestra proviene de una distribución normal. Estadísticos fuera del rango de -2 a +2 indican desviaciones significativas de la normalidad, lo que tendería a invalidar cualquier prueba estadística con referencia a la desviación estándar. En este caso, el valor del sesgo estandarizado se encuentra dentro del rango esperado para datos provenientes de una distribución normal. El valor de curtosis estandarizada se encuentra dentro del rango esperado para datos provenientes de una distribución normal.

FIGURA 4. Gráfico de Caja y Bigotes de la concentración de cortisol



9.4 INTERVALOS DE CONFIANZA

Intervalos de confianza del 95,0% para la media de la concentración de cortisol:
3,4253 +/- 0,3277 [3,0976, 3,753]

Intervalos de confianza del 95,0% para la desviación estándar de la concentración de cortisol: [1,27442, 1,74419]

El panel muestra los intervalos de confianza del 95,0% para la media y la desviación estándar del cortisol. La interpretación clásica de estos intervalos en muestreos repetidos, contendrán la media verdadera o la desviación estándar verdadera de la población de donde fueron extraídas las muestras, el 95,0% de las veces. En términos prácticos, puede establecerse con 95,0% de confianza, que la media verdadera del cortisol se encuentra en algún lugar entre 3,0976 y 3,753, en tanto que la desviación estándar verdadera está en algún lugar entre 1,27442 y 1,74419.

Ambos intervalos asumen que la población, de la cual proviene la muestra puede representarse por la distribución normal, mientras que el intervalo de confianza para la media es bastante robusto y no muy sensible a violaciones de este supuesto. Los intervalos de confianza para la desviación estándar son muy sensibles.

9.5 RESULTADOS DE LABORATORIO

TABLA 6. Resultados de laboratorio

Nº de muestra	Concentración de cortisol µg/dl
5	0,789
8	0,55

42	3,88
48	2,76
44	6,33
46	3,52
46	5,06
42	4,88
48	54,17
40	51,63
56	3,9
56	63,33
52	4,92
58	3,13
50	3,55
26	4,23
26	3,14
22	4,14
28	3,92
20	2,62
26	6,28
26	2,72
22	3,78
28	3,67
20	2,67
66	3,06
66	3,96
62	3,99
68	4,92
60	3,76
36	2,86
36	3,8
32	3,90
38	3,52
30	3,65
46	12,99
46	3,41

77	3,93
78	2,02
79	4,35
80	4,42

9.6 ANALISIS DE LA VARIANZA PARA LOS GRUPOS DIFERENCIADOS POR SEXO U HORA DE NACIMIENTO

Este procedimiento ejecuta un análisis de varianza de sexo y hora para la concentración de cortisol.

FIGURA 5. Concentración de cortisol según el sexo

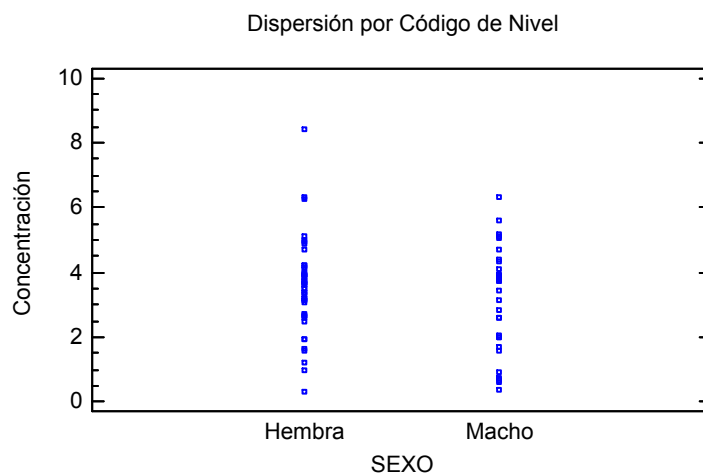
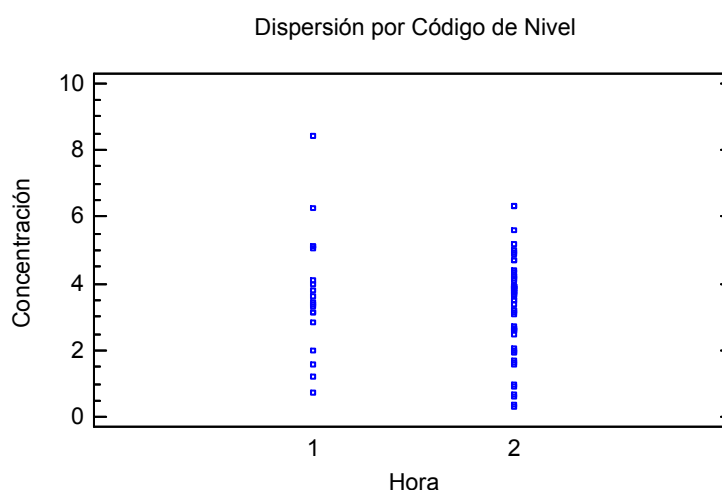


TABLA 7. Análisis de varianza para la concentración de cortisol

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
EFFECTOS PRINCIPALES					
A:SEXO	1.63704	1	1.63704	0.75	0.3889
B:HORA	1.59481	1	1.59481	0.73	0.3950
RESIDUOS	167.851	77	2.17989		
TOTAL (CORREGIDO)	171.304	79			

La tabla 7 descompone la variabilidad de la concentración de cortisol en contribuciones debidas a la hora y el sexo. Los valores-P prueban la significancia estadística de cada uno de los factores. Puesto que ningún valor-P es menor que 0.05, ninguno de los factores tiene un efecto estadísticamente significativo sobre la concentración de cortisol con un 95.0% de nivel de confianza.

FIGURA 6. Concentración de cortisol según la hora de nacimiento.



10 DISCUSIÓN

En este estudio se tuvo como prioridad medir los valores de los niveles de cortisol en neonatos con menos de 6 horas de nacidos, debido a la dificultad en la recolección de la muestra por factores como las distancias, las horas en las que nacen los potros, la manipulación, el transporte, y depender de quien la toma; se sugiere para estudios posteriores recomendar al personal ser más estrictos en la manipulación y almacenaje de la muestra.

Los resultados obtenidos en esta investigación se asemejan a los encontrados en el estudio realizado por Rosedale et al (1978), en la cual se habla de los niveles de cortisol en plasma durante la última etapa fetal y neonatal temprana, donde potros entre los 280 y 319 días de edad gestacional presentaron niveles de 0.7 a 5.3 $\mu\text{g}/100$ mililitros. En este trabajo se obtuvieron niveles que se encuentran en un rango de 0,3 a 8,41 μg /dl en potros con una edad gestacional de 310 a 330 días. Una explicación del porque fue más amplio el rango de los niveles del cortisol plasmático puede ser por tener una edad gestacional más avanzada donde se ven disparados los niveles por el estrés fetal, el cual es el causante de la liberación de este para darle el último toque de madurez al potro. Otra causa de este aumento, posiblemente es que se muestrearon tanto animales a termino aparentemente sanos y potros nacidos antes de cumplir todo su tiempo de gestación; se encontró que los animales que presentaron los resultados más bajos, eran los potros nacidos antes de cumplir la edad gestacional (prematuros) y también animales que cumplieron con la edad gestacional, los cuales tenían características de potros débiles.

Los bajos niveles de cortisol están asociados con el síndrome de mala adaptación que también incluye alteraciones asociadas a estados de inmadurez (potros prematuros). Estos cuadros son poco descritos en la bibliografía (Ayala et al.

2001). Una característica de estos estados es la hipoactividad adrenocortical; el diagnóstico se hace en base al hallazgo de valores bajos de cortisol plasmático y a la ausencia de la respuesta al estímulo con ACTH. (Rossdale et al., 1982). Lo cual, se recomienda hacer un estudio mas afondo evaluando el cortisol en potros que presentan estas condiciones tomando como niveles estándar los niveles logrados en este trabajo.

Los niveles plasmáticos de cortisol en los potros estudiados demostraron que, aun en los de menor edad gestacional, se produce un aumento del cortisol plasmático después del parto, con valores máximos hasta las 6 horas. A partir de entonces disminuyen gradualmente. (Marian Silver et al)

Como se muestra en la figura 1 la mayoría de los datos se concentran alrededor de la media en una distribución normal.

La cuartosis y el sesgo $+2 -2$ comprueba la hipótesis de que proviene de una distribución normal.

Debido a que el valor-P más pequeño de las pruebas realizadas es mayor ó igual a 0,05, no se puede rechazar la idea de que cortisol proviene de una distribución normal con 95% de confianza.

Los niveles de cortisol no se asociaron ni con el sexo ni con la hora del nacimiento; tampoco se encontraron estudios donde se reportara diferencia entre estos dos factores.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en este estudio, donde se estandarizo los niveles de cortisol plasmático en neonatos de raza Criolla Colombiana hasta con 6 horas de vida, se sugiere una nueva investigación donde se evalúen los niveles de cortisol plasmático en neonatos que muestren inmadurez o debilidad al nacimiento y poder así demostrar sus niveles bajos y de esta forma confirmar la importancia de la estandarización de esta hormona; de esta manera

aportar una prueba diagnóstica que pueda ayudar a los Médicos Veterinarios a establecer un diagnóstico acertado y un plan terapéutico adecuado.

La falta de colaboración, por parte de los dueños de los potros aptos para el muestreo del estudio, dificultó la investigación debido al temor que la cría se viera afectada por la manipulación y la toma de la muestra a tan corta edad, creyendo que se puede afectar su salud y su comportamiento con la madre.

11 CONCLUSIONES

- El rango de los niveles de cortisol plasmático en potros neonatos de la Raza Criolla Colombia, con un tiempo de vida no mayor a seis horas fue de 0.3 a 8.41 $\mu\text{g /dl}$; con una media de 3.4253 $\mu\text{g /dl}$ muy similar a los reportes encontrados en la literatura con muestreos en otras razas.
- No se encontraron diferencias estadísticamente entre machos y hembras
- No se encontraron diferencias estadísticamente entre las horas de nacimiento (6am-6pm y 6pm-6am)
- El 95% de las veces la concentración de cortisol estuvo entre la media (3.4253 $\mu\text{g /dl}$) $\pm$ 2 desviaciones estándar de la concentración de cortisol ya que proviene de una distribución normal.
- Intervalos de confianza del 95,0% para la media de la concentración de cortisol: 3,4253 $\pm$ 0,3277 [3,0976, 3,753]
- Intervalos de confianza del 95,0% para la desviación estándar de la concentración de cortisol: [1,27442, 1,74419]

12 RECOMENDACIONES

Al realizar este estudio se encontraron muchas situaciones difíciles de controlar ya que se requería la colaboración de terceros para la recolección de las muestras, aunque fueron previamente capacitados fue imposible controlarlos en el tiempo, y manejo de ellas.

Se recomienda que en trabajos posteriores las muestras sean recolectadas por una sola persona altamente capacitada para que sean mucho más confiables.

13 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) Alcaldía de Medellín (2003), *Medellín, Guía Turística y de Desarrollo Urbano* Medellín (Colombia)
fuentes:http://es.wikipedia.org/wiki/Medell%C3%ADn#Geograf.C3.ADa.2C_.
- 2) Berry LM, Ikegami M, Woods E, et al: Postnatal renal adaptation in preterm and term lambs, *Repeor Fétil Dev* 7 (3): 491-498, 1995.
- 3) Broughton, Pipkin F, Ousey JC, Wallase, CP et al: Studies on equine prematurity 4. Effect of salt and water loss on the rennin-angiotensin-aldosterone system in the newborn foal, *Equine Vet J* 16 (4): 292-297, 1984
- 4) Challis JR, Lye SJ, Gibb W, Whittle W, Patel F, Alfaidy N. Understanding preterm labor. *Ann NY Acad Sci.* 2001; 943:225-34.
- 5) Chavatte, P et al. (1991) *J. Reproil. Fert. Suppl.*, 44, 603.
- 6) CUNNINGHAM, Jams G; *Fisiologia veterinaria*. México: Editorial Mc Graw-Interamericana. Tercera edición 2003
- 7) Guyton AC, Hall JE: The adrenocortical hormones. In Guyton AC, Hall JE, editors: *textbook of medical physiology*, Philadelphia, 2000, EB Saunders.
- 8) Laing JA, Leech FB. The frequency of infertility in Thoroughbred mares. *J Reprod. Fert. Suppl.* 1975; 23: 307-310.
- 9) Livesay-Wilkins PA: Angular limb deformities in premature/ dysmature foals, *Mod Vet Prast* 67: 808-911, Oct-Nov 1986.
- 10) Lockwood CJ, Kuczynski E. Markers of risk for preterm delivery. *J. Perinat Med* 1999; 27:5-20.
- 11) López Marín, Mabel Cristina. Factores de riesgo predisponentes al nacimiento de potros prematuros y potros no viables en yeguas criollas colombianas en cuatro criaderos del norte del área metropolitana del Valle de Aburrá. 2004.
- 12) Marian silver, Jennifer. Ousey, Francoise E. Dudan, Abigal L. Fowden, Jean Knox, R.S.G. ash and .D. Rosedale. Studies on equine prematurity 2: post

- natal adrenocortical activity in relation to plasma adrenocorticotrophic hormone and catecholamine levels in term and premature foals. *Equine vet. J.* (1984) 16 (4), 278-286
- 13)McLean M, Bisits A, Davies J, Bosques R, Lowry P, Smith R. A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nat Med.* 1995; 1:460.
 - 14)Ousey JC, Dudan F, Rossdale PD. Preliminary studies of mammary secretions in the mare to assess foetal readiness for birth. *Equine Vet J* 1984; 16:259-263.
 - 15)Q.C. Cirenía Hernández Trejo. Importancia clínica del cortisol Publicado Wednesday 11 de February de 2004. <http://encolombia.com/fundamentos-endocrino-gine-capitulo11.htm>.
 - 16)Rossdale PD. *J Reprod. Fert. Suppl.* 1991.
 - 17)Rossdale, Marian Silver, R. S, online, L.W. all and .W. Nathanielsz. Plasma cortisol in the Foal during the Late Fetal and Early Neonatal period. *Res. vet. Sci.* 1973. 15. 395-397
 - 18)Webb PD; Leadon DP, Rossdale PD et al: Studies on equine prematurity 5. Histology of the adrenal cortex of the premature newborn foal, *Equine Vet J* 16(4):297-299, 1984.
 - 19)Zanardo V, Caedas S, Golin R et al: Risk factors of hypoglycemia in premature infants, *Fetal Diagn Ther* 14 (2): 63-67, 1999.
 - 20)Regalmento Fedequinas, capítulo 1, artículo 1.
 - 21)Rossdale PD: The maladjusted foal: influences of intrauterine growth retardation and birth trauma. Cottage Stables, High Street, Newmarket, Suffolk.

14 ANEXOS

INFORMACIÓN GENERAL DE LA MUESTRA

13/05/2008	22	11:30pm	5:00am	Macho
20/09/2008	23	1:15am	6:00am	Macho
20/09/2008	24	2:30am	6:00am	Hembra
21/09/2008	25	4:00pm	6:00am	Hembra
21/09/2008	26	5:45pm	6:00am	Macho
19/09/2008	27	3:40pm	6:00pm	Macho
22/09/2008	28	3:45pm	9:00pm	Hembra
23/09/2008	29	11:20pm	11:00pm	Hembra
24/09/2008	30	1:40am	6:00am	Hembra
29/09/2008	31	2:00am	6:00am	Hembra
22/09/2008	32	5:30am	6:00am	Macho
21/09/2008	33	7:00pm	11:00pm	Macho
21/09/2008	34	5:35am	6:00am	Hembra
25/09/2008	35	3:30pm	9:00am	Macho
26/09/2008	36	12:00am	6:00am	Hembra
21/09/2008	37	10:30am	11:00am	Hembra
21/09/2008	38	1:30am	6:00am	Macho
21/09/2008	39	4:30am	6:00am	Hembra
18/09/2008	40	4:45am	6:00am	Macho
18/09/2008	41	11:30am	9:00pm	Hembra
28/09/2008	42	9:00pm	11:00am	Macho
23/09/2008	43	12:30pm	6:00pm	Macho
23/09/2008	44	1:00am	9:00am	Hembra
23/09/2008	45	5:00am	6:00am	Hembra
29/09/2008	46	9:00am	11:00am	Macho
21/09/2008	47	5:30am	7:00am	Hembra

27/09/2008	48	6:00am	8:00am	Macho
27/09/2008	49	6:00am	8:00am	Hembra
26/09/2008	50	11:30pm	8:00am	Hembra
26/09/2008	51	3:00am	8:00am	Macho
21/09/2008	52	1:30am	6:00am	Hembra
29/09/2008	53	4:00am	6:00am	Macho
28/09/2008	54	5:00am	8:00am	Macho
27/09/2008	55	5:40am	7:00am	Hembra
27/09/2008	56	3:00pm	6:00am	Hembra
27/09/2008	57	10:30pm	11:00pm	Hembra
28/09/2008	58	12:00am	5:00am	Hembra
28/09/2008	59	11:30pm	5:00am	Macho
28/09/2008	60	8:00pm	11:00pm	Hembra
29/09/2008	61	12:30am	5:00am	Macho
28/09/2008	62	10:00pm	11:00pm	Macho
27/09/2008	63	4:30am	6:00am	Hembra
27/09/2008	64	6:00am	8:00am	Hembra
27/09/2008	65	8:00am	11:00am	Hembra
28/09/2008	66	11:30pm	5:00am	Hembra
27/09/2008	67	3:30am	6:00am	Hembra
28/09/2008	68	4:30am	6:00am	Hembra
28/09/2008	69	10:30am	11:00pm	Hembra
27/09/2008	70	6:00am	8:00am	Macho
28/09/2008	71	7:00 pm	11:00pm	Macho
27/09/2008	72	4:30am	6:00am	Macho
28/09/2008	73	7:00am	9:00am	Macho
29/09/2008	74	5:00am	7:00am	Macho
28/09/2008	75	6:30am	8:00am	Macho
27/09/2008	76	3:00am	6:00am	Macho

