



Simpanorm

Reg. SAGARPA Q-7804-047

MANUAL TÉCNICO PARA MÉDICOS VETERINARIOS



Schütze-Segen

INDICE

EL PRODUCTO	4
EL SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO	4
CATECOLAMINAS: ADRENALINA Y NORADRENALINA	5
RECEPTORES DE CATECOLAMINAS	7
EFECTO DE CATECOLAMINAS	9
CATECOLAMINAS Y LA RESPUESTA DEL ORGANISMO AL ESTRÉS	10
NOTAS FARMACOLOGICAS	14
INTRODUCCIÓN	14
FARMACOCINÉTICA	15
ACCIÓN FARMACOLÓGICA	15
TOLERANCIA Y TOXICIDAD	16
RESIDUOS	18
PRECAUCIONES	18
INDICACIONES CLINICAS	19
TABLA DE RESUMEN	20
ACCION DE SIMPANORM EN EL UTERO, USOS EN REPRODUCCION	21
INTRODUCCIÓN	21
FACILIDAD EN EL PARTO Y EL PUERPERIO EN CERDAS Y VACAS	22
<ul style="list-style-type: none"> • CONTROL HORMONAL DEL PARTO 	22
<ul style="list-style-type: none"> • SIMPANORM Y VACAS 	22
<ul style="list-style-type: none"> • SIMPANORM Y CERDAS 	24
<ul style="list-style-type: none"> • INDUCCIÓN DEL PARTO PROGRAMADA EN CERDAS 	25

PREVENCIÓN DE LA PLACENTA RETENIDA	26
<ul style="list-style-type: none"> • PLACENTACIÓN Y EXPULSIÓN DE LA PLACENTA 	26
<ul style="list-style-type: none"> • RETENCIÓN DE PLACENTA 	30
<ul style="list-style-type: none"> • SIMPANORM Y RETENCIÓN DE PLACENTA 	31
MEJORA EN LA TASA DE CONCEPCIÓN EN BOVINOS	33
ACCION DE SIMPANORM EN EL CORAZON	35
PREVENCIÓN DE MUERTE CARDIACA EN CERDOS	36
TERAPIA DE FIEBRE DE LECHE EN VACAS LECHERAS	36
PREVENCIÓN DE HIPERTERMIA POR ALTAS TEMPERATURAS AMBIENTALES	37
ACCION DE SIMPANORM EN EL METABOLISMO ENERGETICO	38
SÍNDROME DE LA VACA GORDA	38
<ul style="list-style-type: none"> • SIMPANORM Y EL TRATAMIENTO DE LA VACA GORDA CON CETOSIS 	41
<ul style="list-style-type: none"> • ESTRÉS AL EMBARCAR Y CAMBIOS METABÓLICOS 	44
<ul style="list-style-type: none"> • SIMPANORM Y LA PREVENCIÓN DE CAMBIOS METABÓLICOS PRODUCIDOS POR EL EMBARQUE 	45
ACCION DE SIMPANORM EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	45
PREPARACIÓN DE VAQUILLAS PARA LA PRIMERA ORDEÑA	46
PREVENCIÓN DEL ESTRÉS DEBIDO A LA FORMACIÓN DE NUEVOS GRUPOS	47
PRUEBAS COMERCIALES	48
SIMPANORM PRUEBAS COMERCIALES EN VACAS	50
SIMPANORM PRUEBAS COMERCIALES EN CERDAS	54

Características del producto

Composición

Cada ml de Simpanorm contiene:
Carazolol 0.5 mg

Dosis:

Bovinos y Porcinos: 2 ml/100 Kg

**Administración por inyección intramuscular o endovenosa
lenta**

El sistema nervioso autónomo

El Sistema Nervioso Autónomo (SNA) coordina y controla toda actividad involuntaria del organismo el cual toma lugar sin percepción consciente. (Digestión, respiración, secreción glandular, temperatura corporal, tono vagal, actividad cardiovascular, etc.)

El SNA se divide en dos secciones:

- **Sistema Nervioso Simpático.** (Se origina de la medula o cordón espinal en el área torácica y lumbar)
- **Sistema Nervioso Parasimpático.** (Se origina parcialmente en el encéfalo y parcialmente de la medula espinal a nivel del sacro)
- Las vísceras (1) son doblemente inervadas (simpático y parasimpático); estas dos inervaciones tienen efectos opuestos (uno deprime y el otro evita y viceversa)

Ejemplos:

Sistema Nervioso Simpático	Sistema Nervioso Parasimpático
Incrementa el ritmo cardiaco	Disminuye el ritmo cardiaco
Vasodilata las coronarias	Vasoconstruye las coronarias
Disminuye la perístasis intestinal	Incrementa el peristaltismo intestinal

(1) Por víscera se entiende no solo el corazón, pulmones, riñones, etc., sino también toda aquella estructura comprometida con la musculatura, como los vasos sanguíneos, músculos erectores, constrictor del iris y músculos dilatores, glándulas salivales, glándulas sudoríparas, etc.

CATECOLAMINAS: ADRENALINA Y NORADRENALINA

La transmisión de impulsos nerviosos en el Sistema Nervioso Simpático requiere de un liberador químico denominado neurotransmisor el cual determina la respuesta en un órgano clave. **Este neurotransmisor es la noradrenalina.**

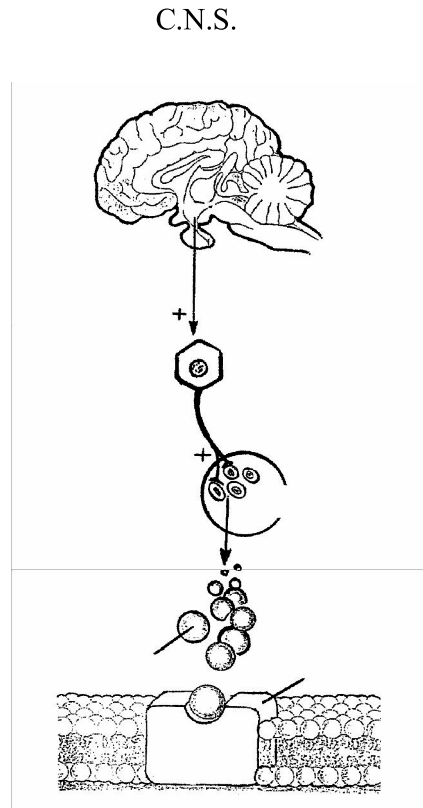
Las terminales nerviosas en la cual se libera la noradrenalina son conocidas como **fibras adrenérgicas**

Ciertas fibras del Sistema Nervioso Simpático inervan las glándulas adrenales (la porción central, por ejemplo la médula) **estas glándulas están estimuladas y por lo tanto liberan adrenalina y noradrenalina; ambas moléculas conocidas como catecolaminas.**

La liberación de las catecolaminas por las glándulas adrenales toma lugar bajo el control del Sistema Nervioso Central (hipotálamo) (Fig. 1)

La adrenalina y la noradrenalina, producidas por las glándulas adrenales, son hormonas. Ellas entran a la circulación sanguínea y alcanzan a todos los órganos clave en pocos segundos. Los efectos en los órganos son importantes.

Figura 1: esquema de la liberación de catecolaminas



La acción biológica esencial de la adrenalina es de tipo simpático mimético ya que la adrenalina produce todos los signos fisiológicos de estimulación del Sistema Nervioso Simpático. La adrenalina es básicamente una hormona de emergencia; es en general más intensa y activa que la noradrenalina e incrementa los efectos de los impulsos nerviosos del Sistema Nervioso Simpático en varias regiones del organismo.

Como también la noradrenalina es un mediador de las terminaciones nerviosas simpáticas, es generalmente aceptado que interviene en el incremento del tono del Sistema Nervioso Simpático.

La noradrenalina es también neurotransmisora del Sistema Nervioso Central (SNC). Las células nerviosas que liberan noradrenalina en el sistema nervioso central tienen un significativo efecto sobre el desarrollo, modificación en la alerta, atención, ansiedad, etc. y están ligadas al hipotálamo el cual estimula y libera TSH, GH, LH y FSH a través de factores de liberación; también inhibe la liberación de ACTH, Oxitocina y probablemente ADH.

Algunas células nerviosas del SNC también liberan adrenalina la cual afecta las funciones endocrinas del hipotálamo el cual es responsable de liberar un factor conocido como CRF (Factor liberador de corticotropina) y de GnRH .

Receptores de catecolamina

Las células de los órganos inervadas por terminaciones nerviosas simpáticas tienen “**sensores**” en su superficie los cuales inmediatamente detectan cualquier incremento en los niveles de catecolaminas y responden.

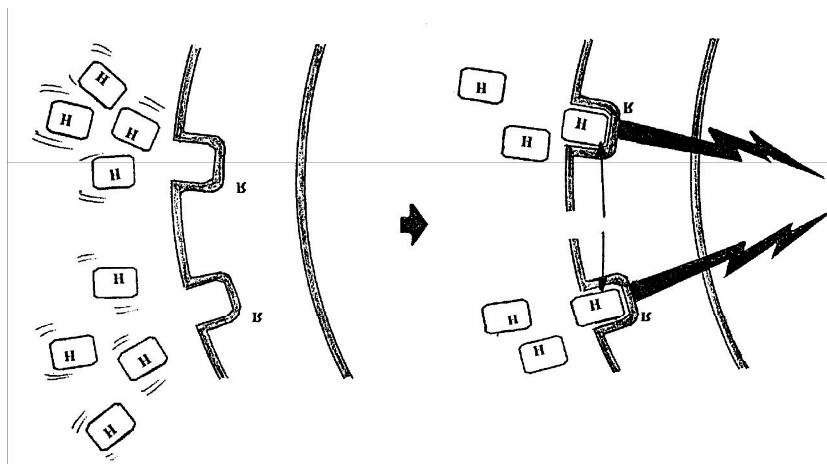
Estos sensores son hormonas receptoras.

En forma general, el hecho de que una hormona actúe en un órgano clave o tejido en forma opuesta a otra tiene que ver con la presencia o ausencia de receptores específicos en la célula clave.

Los receptores (R) son moléculas o grupos proteínicos de moléculas, los cuales se unen con una hormona específica (H) para formar el complejo Hormona-Receptor (H-R). (Fig.2)

El complejo Hormona- Receptor es capaz de activar o inhibir una secuencia específica de reacciones dentro de la célula o células.

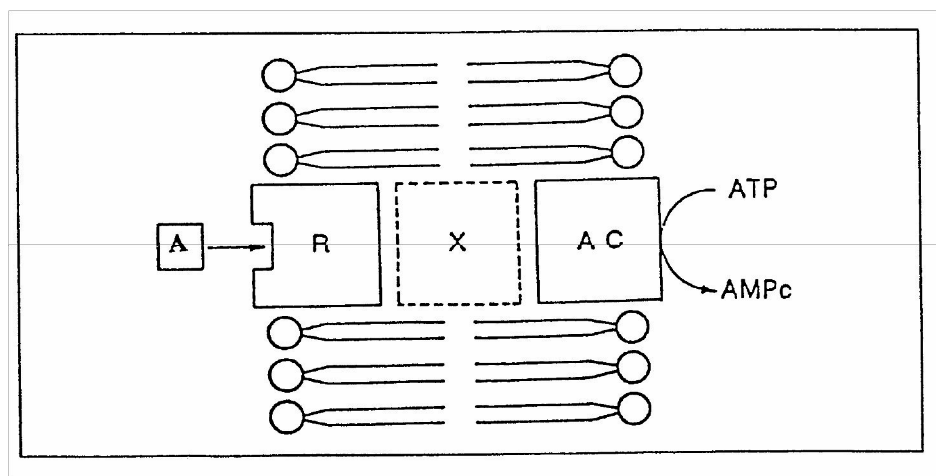
Figura 2: formación del complejo Hormona-Receptor (H-R)



Las catecolaminas son solubles en agua y por lo tanto no pueden traspasar la pared celular y penetrar en la célula. Por lo tanto, ellas se unen a receptores fuera de la célula clave, en la pared celular. La información es transmitida y amplificada en la célula por medio de “segundos mensajeros” una molécula designada como AMP cíclico (AMPc).

Este segundo mensajero interactúa con ciertas proteínas de la célula y activa uno o más procesos bioquímicos que tienen efectos conocidos. Los efectos dentro de la célula son por lo tanto mediados por variaciones en la concentración en el AMPc. (Fig. 3)

Fig. 3 Acciones mediadoras de la adrenalina por el AMP cíclico.
(A= Adrenalina; R= β receptores; AC= Adenil ciclasa; X= Sitio de unión)



En el organismo existen dos tipos de receptores de catecolaminas (estos receptores son conocidos como “adrenérgicos”)

- **α receptores** (Alfa) subdivididos en α_1 y α_2 (sensibles a adrenalina y noradrenalina)
- **β receptores** (beta) subdivididos en β_1 y β_2 particularmente sensibles a adrenalina (sobre todo los β_2); relativamente sensibles a noradrenalina.

La diferencia en la respuesta de varios órganos a las catecolaminas depende del tipo de receptor que es estimulado. (**α ó β**)

Las células de un órgano inervadas por nervios simpáticos pueden tener receptores de una sola clase, o de ambas, las reacciones por lo tanto variaran no solo de órgano a órgano sino respecto a un simple órgano o tejido.

Como ejemplo de lo anterior, los vasos sanguíneos que irrigan el músculo esquelético no solo presentan β receptores lo cuales están estimulados por la adrenalina para producir vaso dilatación, pero también los receptores α están presentes los cuales determinan un inducción adrenalinica de vasoconstricción. En estos vasos, el nivel de adrenalina activada por receptores β es menor que la necesaria para una α recepción por

lo que no se da la activación, por lo que cuando los dos receptores son activados los receptores α dominan por lo que se presenta una vasoconstricción.

En la Tabla 1 se observa un resumen de los efectos asociados con la estimulación de los receptores del Sistema Nervioso Simpático.

Tabla 1 – Efectos de la estimulación de los α y β receptores

ORGANO CLAVE	RESPUESTA RECEPTOR ALFA
Ojo	Dilatación pupilar ($\alpha 1$) ++
Corazón	Incremento de la fuerza contráctil del miocardio
Vasos sanguíneos	Vasoconstricción ($\alpha 1$) de + hasta +++
Pulmones	Bronco-constricción (después del bloqueo total de β -receptores); secreciones disminuidas de las glándulas bronquiales ($\alpha 1$)
Estomago e intestino	Tono y motilidad gástrica disminuida ($\alpha 2$) + Disminución de la motilidad intestinal ($\alpha 1$) + Incremento en el tono del esfínter ($\alpha 1$) + Disminución de secreciones ($\alpha 2$)
Vesícula biliar	Relajación
Riñones	Inhibición de la producción de renina
Uréter	Incremento en el tono y motilidad
Útero	Inducción de las contracciones ($\alpha 1$)
Piel	Contracción de los músculos pilo motores ++ secreción de las glándulas sudoríparas +
Bazo	Contracción de la capsula esplénica +++
Hígado	Glicogenolisis y gluconeogenolisis +++
Páncreas	secreción reducida pancreática (α) + y reducción en la liberación de insulina ($\alpha 2$) +++ (*)
Tejido adiposo	Disminución de la lipólisis ($\alpha 2$) +
Neurohipofisis	Disminución en la liberación de ADH ($\alpha 2$) +
hipotálamo	Incremento en la liberación de GH-RH ($\alpha 2$)
ORGANOS CLAVE	RESPUESTA RECEPTOR BETA
corazón	Incremento en el pulso cardíaco ++, incremento en la fuerza contráctil del miocardio+++ y velocidad de conducción ($\beta 1$) desde + hasta +++
Vasos sanguíneos	vaso dilatación ($\beta 2$) +, ++
Pulmones	Bronco dilatación ($\beta 2$) + Incremento en la secreción de glándulas bronquiales ($\beta 2$)
Estomago e intestinos	Reducción de tono en la motilidad gástrica ($\beta 2$) + Reducción en la motilidad intestinal ($\beta 1$) + Inhibición de las secreciones gástricas
Vesícula biliar	Relajamiento ($\beta 2$) +
Riñones	activación de la liberación de renina ($\beta 1$) ++
Vejiga urinaria	Relajamiento del músculo extrusor de la vejiga + Contracción del esfínter y de la uretra ++
Útero	Relajamiento de la musculatura ($\beta 2$)
Bazo	Relajamiento de la capsula esplénica ($\beta 2$) +
Músculo esquelético	Incremento en la contractibilidad; glicogenolisis ($\beta 2$) +
Hígado	estimulación de la glicogenolisis y de la gluconeogenesis ($\beta 2$) +++ \Leftarrow hiperglicemia
Páncreas	Incremento en la liberación de insulina y del glucagón ($\beta 2$) +
Tejido adiposo	estimulación de la lipólisis ($\beta 1$) +++
Neurohipofisis	Incremento en la liberación de ADH ($\beta 1$) +

N.B.

1. No siempre se ha establecido claramente el subtipo (1 o 2).
 2. La respuesta varía de débil (+) a fuerte (+++); esto proporciona una fuerte indicación del grado de actividad adrenérgica liberada en términos de control de varios órganos y funciones mencionados.
- * Este efecto prevalece "in vivo" sobre el efecto estimulativo mediado por β -receptores, y refuerza el estado de hiperglicemia producido por la liberación de catecolaminas.

Efectos de la catecolaminas

La liberación de cantidades considerables de catecolaminas de la glándula adrenal como resultado de una actividad incrementada en el Sistema Nervioso Simpático, y la unión de receptores, tienen una gran variedad de efectos los cuales son básicamente aquellos que se ven en el Sistema Nervioso Simpático.

Efectos en el músculo liso:

El efecto de la adrenalina en el músculo liso varía. (Ver Tabla 1) En forma general, la contracción es mediada por α receptores. La estimulación por β receptores, en contraste, induce a la relajación.

Efectos en el sistema cardiovascular:

La adrenalina y la noradrenalina incrementan la actividad cardíaca incrementando tanto la frecuencia cardíaca como la contracción.

Las catecolaminas producen una evidente vasoconstricción cutánea periférica a través de la estimulación de los α receptores. El incremento en la resistencia periférica incrementa sustancialmente la presión sistólica y diastólica.

La adrenalina también acarrea una dilatación coronaria y una vaso dilatación en los músculos esqueléticos y en las vísceras (a través de la estimulación de los receptores β) Mientras el flujo sanguíneo en esta áreas se incrementa, se ha notado una marcada vasoconstricción de las arterias renal y mesentérica (en donde los α receptores son mas numerosos que los β receptores)

Efectos en el metabolismo:

El efecto metabólico mas asociado es con la adrenalina, ya que los β receptores están involucrados. Estos efectos se incrementan por la acción de los glucocorticoides sobre las catecolaminas (Ver "Efectos en otras Hormonas")

La acción metabólica de la adrenalina responde a las necesidades –cuando se presentan– de una movilización rápida de azúcar y de la reserva de grasa y de otras reservas de energía en orden de enfrentar una emergencia en situaciones de estrés.

- **Metabolismo de glúcidos- Efecto de hiperglicemia**

La adrenalina favorece la demolición de glicógeno en el músculo y en hígado; ésta glucosa es liberada a la sangre y facilita la formación de glucosa hepática.

Esta doble acción es mediada por los receptores β y en menor medida por los receptores α .

- **Metabolismo Lípido- efecto lipolítico**

La adrenalina estimula la demolición de grasa (lipólisis) en el tejido adiposo; esto libera grasa en forma rápida de los depósitos de grasa a la sangre; el uso de grasas en el hígado y otros tejidos como fuente de energía también se ve favorecido.

- **Efecto Térmico**

La adrenalina básicamente estimula todos los procesos catabólico a nivel molecular y trae un considerable incremento en la producción de energía (incluyendo calor)

Efectos en el Sistema Nervioso Central:

La actividad cerebral esta influenciada por las catecolaminas, el o los estímulos que activan las glándulas adrenales también activa sitios cerebrales sensibles a las catecolaminas. La adrenalina liberada por estos estímulos trae una activación cortical conllevando a una sensibilidad aumentada a los estímulos internos y externos y a una intensificación de reacciones. Las consecuencia del comportamiento, como el miedo, ansiedad, irritación o angustia, dependiendo del estímulo, involucran siempre al cerebro.

Efectos en otras hormonas:

La adrenalina es altamente antagónica de la insulina, inhibe la secreción pancreática y el efecto metabólico en el hígado y en el músculo respecto al ingreso de glucosa.

Por otro lado la liberación de glucagón se limita.

La adrenalina está asociada con la liberación de CRF y ACTH

Los glucocorticoides permiten la expresión de los efectos de las catecolaminas e incrementan los efectos de los β receptores.

Los glucocorticoides favorecen la transformación de noradrenalina a adrenalina, por lo que los animales que están bajo estrés crónico liberan mayores cantidades de glucocorticoides y por lo tanto producen más adrenalina y noradrenalina enfrentando un círculo vicioso.

Las catecolaminas estimulan la liberaron de la hormona tiroidea, y estas hormonas son parte esencial para el control en la producción del calor como para el control de ciertos efectos en el corazón.

Las Catecolaminas y la respuesta del organismo al estrés

El estrés es producido cuando el sujeto enfrenta condiciones adversas lo que produce una dramática alteración del equilibrio del sistema nerviosos y del sistema hormonal.

La granja o rancho, como parte del medio ambiente, es generalmente una fuente constante de estímulo-estrés. Existen diversas variedades de este estímulo y de diversos orígenes (físico, químico, psicológico)

El reto de la alimentación automática, instalaciones no satisfactorias, competencia social y nutricional, sobrepoblación, regímenes forzados de alimentación, embarques, movimientos dentro de los corrales, tratos rudos y violentos, alteraciones en los biorritmos, ordeñas, etc., son algunos de los factores de estrés constantes.

Sin embargo, se debe de recordar que las maniobras más usuales como el acomodo en maternidades y destetes producen un alto estrés en los animales, estas maniobras de rutina e inevitables pueden producir estrés crónico.

Si estas condiciones se encuentran en la granja o rancho los animales responderán hormonalmente a dicho desafío. Estas reacciones y respuestas dependerán del estímulo externo en cuestión.

Por ejemplo, si un animal está expuesto a una corriente de aire frío, el mismo tratará de buscar mover su posición y una protección al mismo (reacción instintiva) Sin embargo si no se puede mover, se empiezan a mover mecanismos de termorregulación apropiados (reducción de pérdida de calor e incremento en la producción de calor) por medio de una respuesta hormonal que siempre acarrea una consecuencia también hormonal.

Siguiendo este ejemplo, se liberan mecanismos de termorregulación que consumen energía y se inhiben factores de liberación y de hormonas que provocarían un mayor gasto energético, algunas de éstas están las relacionadas con la reproducción y producción.

Activación de la respuesta al estrés:

En situaciones estresantes, el organismo moviliza toda la energía disponible a través de la activación del Sistema Nervioso simpático y a través de la liberación hacia la circulación de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) desde las glándulas adrenales. Las catecolaminas liberadas por el Sistema Nervioso simpático y por las adrenales preparan al organismo para la acción, estas sustancias “preparan” al organismo para las reacciones automáticas, como el incremento en la frecuencia cardíaca y la sudoración y regulan la repuesta de la CRH, una hormona hipotalámica la cual dirige y controla varias respuestas del organismo.

El estímulo externo, por ejemplo, exceso de calor, alcanza al cerebro y activa varias áreas del CNS y en este sitio es donde se inicia la respuesta primaria, esta respuesta, vía los neurotransmisores como la noradrenalina, alcanza el hipotálamo el cual libera CRF o CRH (Factor liberador de corticotropina o liberador de hormona corticotropina) La CRH activa varias áreas del cerebro. La CRH es responsable de una número de eventos bioquímicos involucrados en numerosos sistemas, todos ellos intercomunicados y condicionados entre cada uno.

La activación del axis glandular hipotálamo-Hipófisis-Adrenales conlleva a una liberación de glucocorticoides (hidrocortisona y corticoesterona). Los glucocorticoides ayudan a la actividad catabólica y son opuestas a la actividad anabólica, porque aseguran que el animal obtenga el total de energía a través de sus fuentes naturales en presencia de situaciones de estrés.

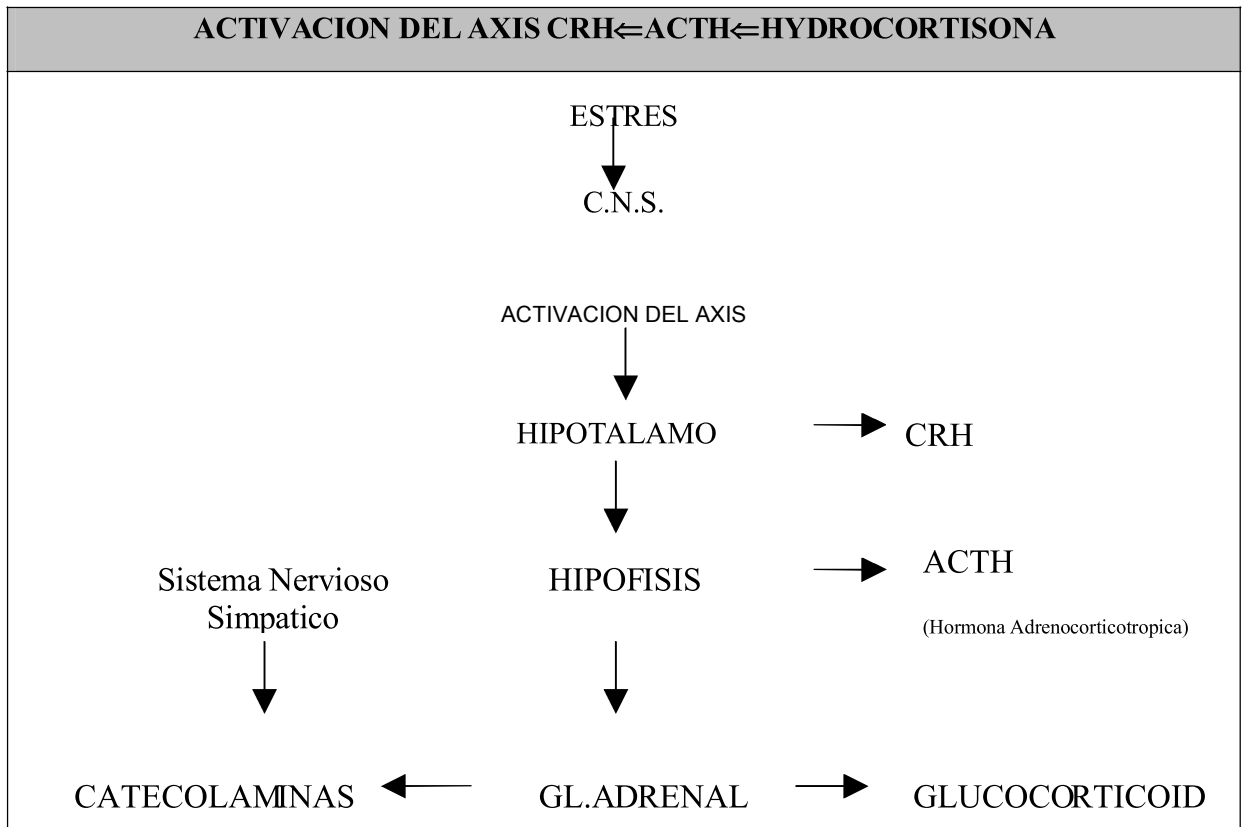
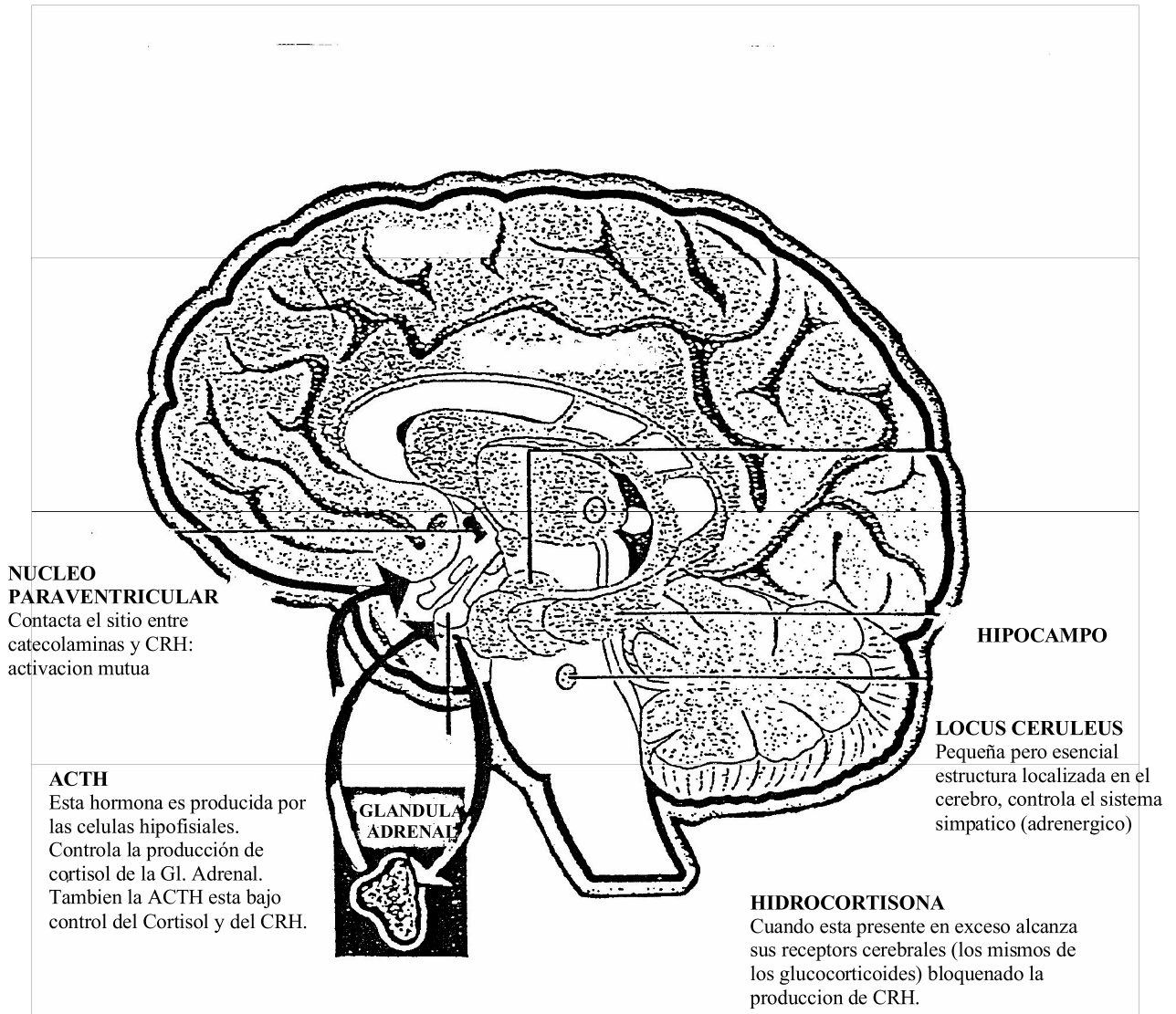


Figura 4- El circuito del estrés

La CRH o la CRF (hormona liberadora de corticotropina) y los neurotransmisores envían mensajes al hipotálamo para que se produzca esta hormona que determina varias actitudes durante el estrés,



La respuesta inicial involucra la movilización de todas las actividades nerviosas para crear una respuesta (cautela, atención) advirtiéndole al sujeto que evite el encuentro de la fuente de estrés.

En términos de actividad del cerebro, el estrés también provoca una liberación local de neurohormonas hipotálamicas y extra hipotálamicas (como ejemplo, inhibición de la oxitocina y de la Ngr. Reduciendo la actividad de la gonadotropina)

Simpanorm Notas Farmacológicas

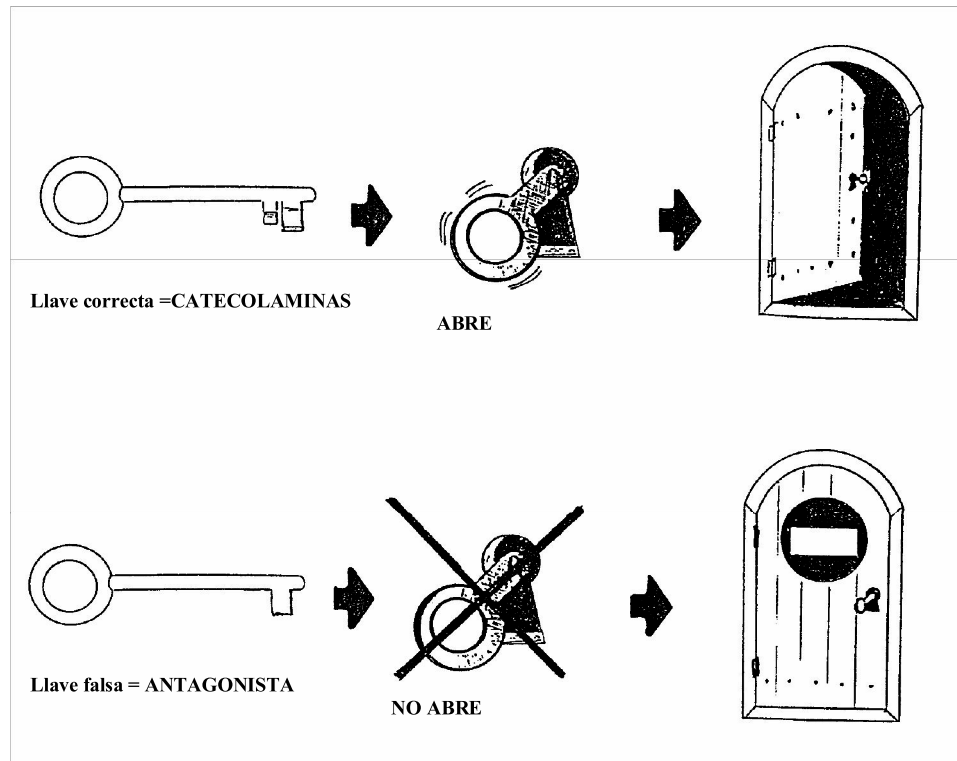
Introducción:

Se han examinado las características de la relación entre las catecolaminas y sus receptores específicos.

Existen drogas que son capaces de interferir con las catecolaminas y sus receptores, pero las cuales no interfieren con la actividad de la catecolamina. Estas sustancias que evitan la respuesta son conocidas como “antagonistas”.

En otras palabras, los antagonistas no presentan eficacia alguna, no tienen el efecto de las catecolaminas y por lo tanto no están capacitadas para tener ninguna reacción hacia las catecolaminas.

Un antagonista puede ser comparado a una falsa llave de una cerradura de una puerta (receptor) la cual no cierra la puerta, así que cuando la llave correcta se presenta (catecolamina) no puede ser utilizada.



Las sustancias que son antagonistas de las catecolaminas respecto a los β receptores se denominan beta bloqueadores (sinónimos; beta-antagonistas, beta-adrenergicos, agentes bloqueadores beta-receptores, agentes beta-simpaticolíticos)

Simpanorm contiene Carazolol, un β - bloqueador diseñado con una gran afinidad hacia los β - receptores por lo que es muy activo a dosis muy bajas.

Simpanorm se une en forma reversible a las uniones del β -receptor del Sistema Nervioso Simpático; por lo que inhibe la acción de la adrenalina y la noradrenalina.

En general la administración de Simpanorm en cualquier momento en el que exista una hiperactivación del Sistema Nervioso Simpático, bloquea los efectos negativos producidos por la excesiva liberación de catecolaminas. Como actúa sobre el Sistema Nervioso Simpático, Simpanorm puede ser definido como un “**normalizador del Simpático**” ya que **elimina la excitación y no presenta ningún efecto sedante en el SNC.**

Farmacocinética:

Posterior a la aplicación intramuscular de Simpanorm, la sustancia se distribuye rápidamente dentro del organismo y se acumula en los compartimentos extravasculares. El Carazolol alcanza más altas concentraciones en el corazón, hígado y pulmón que en el plasma.

Una administración oral de Carazolol es absorbida rápidamente en una cantidad considerable en el tracto gastrointestinal. La biodisposición de la administración oral es de aproximadamente 10% por lo que se requiere 10 veces más dosis por vía oral que por vía parenteral.

La eficacia clínica de Simpanorm a la dosis recomendada perdura por 10 a 12 horas y la administración puede repetirse como dosis total nuevamente a las 8 horas después del primer tratamiento.

El Carazolol se metaboliza de manera rápida formando siete metabolitos de los cuales uno es capaz de bloquear la actividad beta, pero su actividad es un décimo de la del Carazolol.

La eliminación de la sustancia sin cambio y de sus metabolitos es primariamente renal (85-90%) durante las 24 horas. Parte es eliminado por la bilis y las heces. Sin embargo en presencia de daño renal y/o hepático la eliminación es mucho más lenta.

Acción farmacológica:

Las propiedades farmacológicas del Simpanorm están asociadas con la unión de Carazolol- β - receptor. El Carazolol es una estructura análoga a las catecolaminas y por lo tanto se une en forma reversible a los β receptores. Sin embargo, no se presentan ninguno de los efectos adrenérgicos en la estimulación de catecolamina. De hecho estos efectos no pueden ser manifestados ya que las catecolaminas liberadas encuentran a los receptores ya saturados y por lo tanto no pueden manifestar su actividad. (Fig. 6)

Más adelante se describen las actividades del Carazolol en Usos Clínicos del Simpanorm.

Tolerancia y Toxicidad

Durante el estudio que involucró 16 β -bloqueadores, el Carazolol fue el de mayor índice terapéutico.

El margen entre la dosis eficiente y la toxicidad es considerable seguro, ya que la dosis toxica es de 1,000 veces la dosis terapéutica. Por lo consiguiente no existe problema de toxicidad con Simpanorm.

Toxicidad aguda: LD₅₀

<i>Especie</i>	<i>Dosis mg/Kg</i>	<i>Ruta de administración</i>	<i>Equivalente a ml/Kg SIMPANORM</i>
Ratón	70	Parenteral	140
	350	Oral	700
Rata	14	Intravenosa	28
	30	Parenteral	60
	307	Oral	614
Conejo	5.2	Intravenosa	10.4

Toxicidad subaguda:

Dosis de más de → 10 mg/Kg por 4 semanas (rata) (20 ml/Kg SIMPANORM)
→ 4.5 mg/Kg por 4 semanas (perro) (9 ml/Kg SIMPANORM)

No presentaron ningún efecto macro o microscópico de daño anatómico o patológico. Tampoco hubo cambios en la química sanguínea por lo que el Simpanorm no presenta toxicidad subaguda a estas dosis.

Toxicidad química:

Dosis mayores de → 30 mg/Kg oral (rata) (60 ml/Kg SIMPANORM)
→ 6 mg/Kg oral (perro) (12 ml/Kg SIMPANORM)

En periodos largos no presentó ningún efecto negativo.

Dosis mayores de → 100 mg/Kg parenteral (rata y conejo) (200 ml/Kg SIMPANORM)

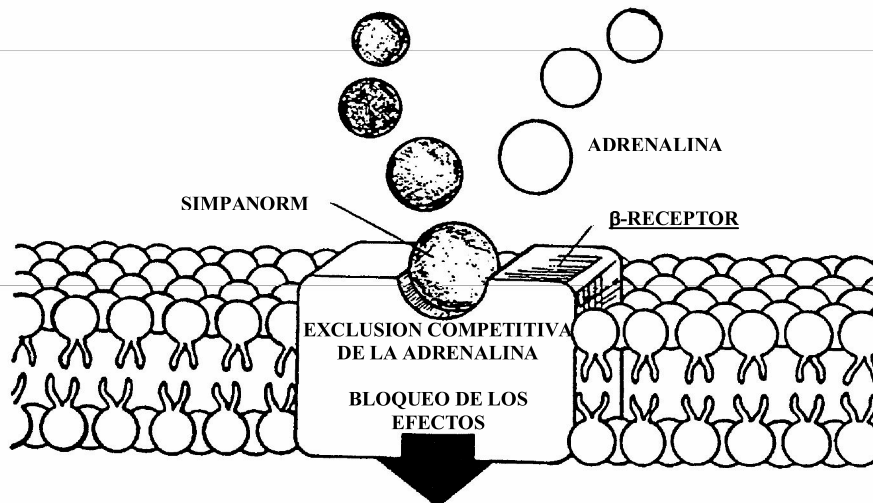
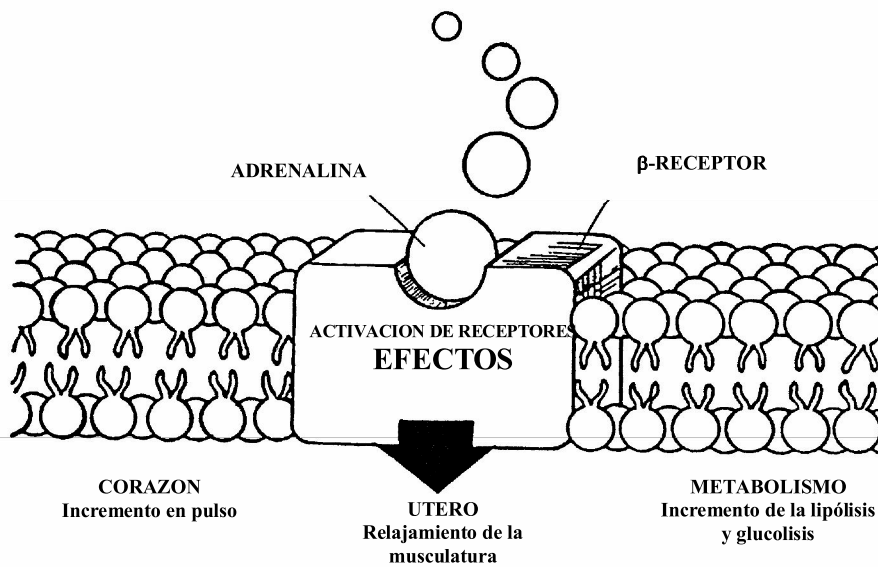
No presentó ningún efecto teratológico o mutagénico así como tampoco hubo ningún efecto negativo sobre la fertilidad.

La tolerancia es óptima, ya que tampoco se presentaron problemas de reacciones sistémicas en ninguno de los animales tratados.

INCREMENTO DE ACTIVIDAD

ESTIMULACION GLS ADRENALES

LIBERACION DE ADRENALINA



Residuos

- Utilizando el HPLC (con limite de cuantificación de 0.125 ng/ml (0.125 partes por millardo (billón USA) para determinar el nivel de residuos en leche, se notaron cantidades significantes a los 30 minutos después del tratamiento con Carazolol las cuales fueron decreciendo. No se detectaron residuos a las 24 horas después del tratamiento.
- Todas las pruebas que involucraron a bovinos y porcinos se realizaron para determinar si existían residuos en leche y carne en los animales tratados, por lo cual se utilizaron los métodos más modernos y actualizados los cuales señalaron que no existían residuos o estaban perfectamente dentro de los límites de la MRL.

Precauciones

Las contraindicaciones son como cualquier otro β -bloqueador.

Simpanorm está por lo tanto contraindicado en animales que presentan:

- Falla cardiaca o bradicardia manifiesta.
- Presión sanguínea baja.
- Enfermedad obstructiva bronquial.

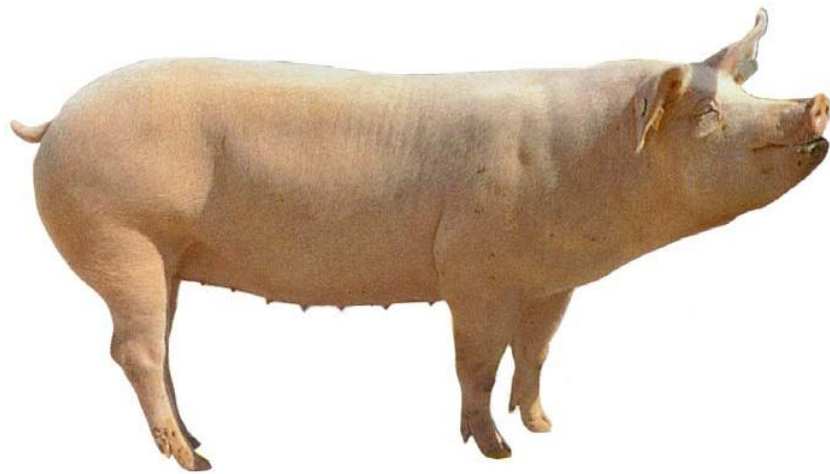
No se recomienda el uso de Simpanorm en animales preñados.

Como la relación de agonista/antagonista es competitiva, la baja presión puede ser tratada con isoprenalina (endovenosa a lenta infusión $10\mu/\text{min}$), la isoprenalina es el antagonista del Carazolol mas eficiente.

La bradicardia es el efecto secundario mas notado cuando se usan β bloqueadores, esto puede ser tratado con la administración endovenosa de 1-2 mg de atropina.

SIMPANORM

INDICACIONES CLINICAS



INDICACIONES Y DIRECCIONES RESUMEN

DOSIS = 2 ml/100 Kg peso vivo

ESPECIES	INDICACIONES	DIRECCIONES
Vacas	Facilidad para el parto y expulsión de la placenta	Aplicar al observar los primeros signos del parto (nerviosismo, relajación de los ligamentos pélvicos, etc.)
	Preventivo para la retención de placenta	Administrar al final del parto o en la revisión obstétrica
	Ayuda en la involución uterina	Administrar cada 24 horas por tres veces empezando la 2 ^a - 3 ^a semana post parto
	Prevención de shock hipocalcémico y arritmia	Administrar en conjunto con las sales de calcio
	Cetosis/ terapia del síndrome de la vaca gorda	Administrar cada 12 h por 2-3 días
	Preparación de animales a primera vez en ordeño	Administrar media hora antes del ordeño por 2-3 ordeñas
	Mejora en el índice de concepción	Administrar por vía endovenosa antes de la inseminación artificial (I.A.)
	Estrés debido al transporte o al cambio de corrales	Administrar media hora antes del embarque o del cambio de corrales
Cerdas	Estrés debido a la entrada de la cerda a maternidad	Administrar media hora antes de la entrada a maternidad
	Para facilitar el parto	Administrar al observar los primeros signos del parto
	Para sincronizar el parto	Administrar 20 h después de la primera administración de la PGF2 α
	Estrés debido al embarque o cambio de corral	Administrar media hora antes del embarque o del cambio del corral

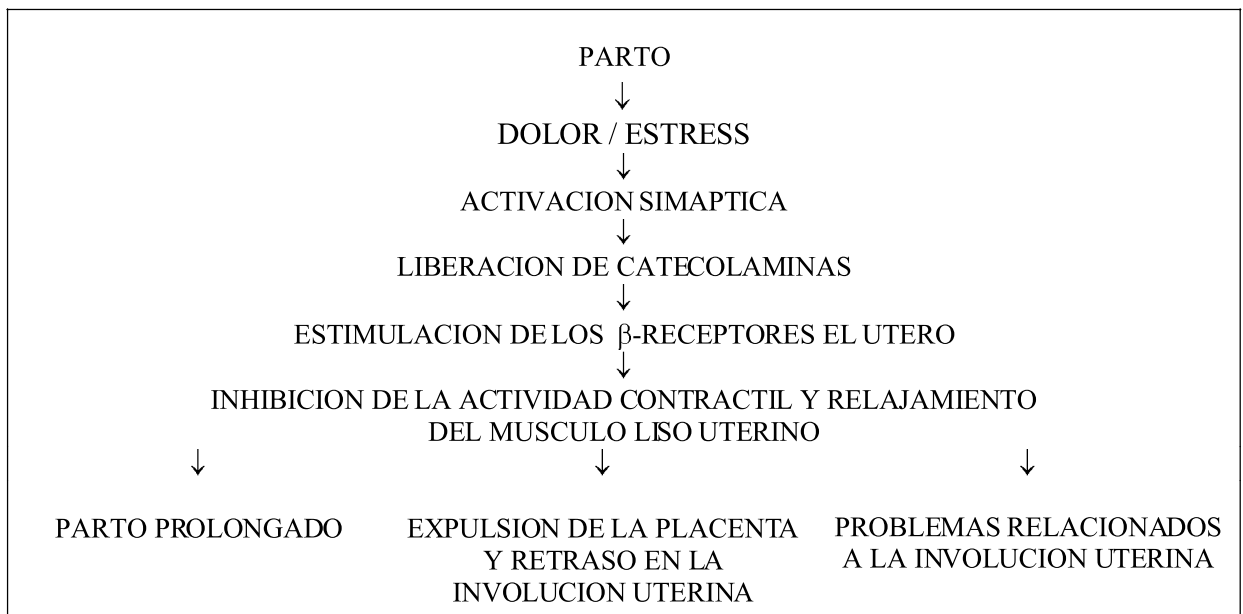
USOS DE SIMPANORM EN REPRODUCCION Y ACCION EN EL UTERO

INTRODUCCION

El útero tiene receptores α y β . El primero incrementa la contractibilidad del músculo y el segundo en contrario, produce la relajación del músculo.

Durante el estro y al principio de la preñez, los receptores presentes en la musculatura uterina en general son principalmente α receptores, como la preñez avanza, la relación entre los receptores cambia y en general se encuentran más β receptores al tiempo del parto.

Si al momento del parto se presenta dolor o alteraciones del mismo, se libera adrenalina como resultado de la estimulación del Sistema Nervioso Simpático. Esta liberación de adrenalina inhibe la contractibilidad uterina y conlleva a una relajación del músculo liso.



Simpanorm, a través del bloqueo de los β -receptores, evita un relajamiento excesivo de los músculos uterinos y al ser un antagonista de la adrenalina ayuda al establecimiento de la actividad contráctil.

PARA FACILITAR EL PARTO Y MEJORAR EL PUERPERIO EN VACAS Y CERDAS

CONTROL HORMONAL DEL PARTO

Los factores del parto son diversos: nervioso, hormonal y mecánico.

El factor hormonal más marcado es la variación en la concentración de la progesterona y los estrógenos circulantes. 3-4 días antes del parto, el animal pasa de un estado caracterizado por la prevalencia de progesterona a uno caracterizado por la prevalencia de estrógenos (esto se debe a la maduración glandular del axis glandular hipotálamo-hipófisis-adrenales).

EFFECTOS DEL INCREMENTO EN LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE ESTRÓGENOS AL MOMENTO DEL PARTO:

1. INCREMENTO EN LA CAPACIDAD DE CONTRACCIÓN DE LOS MUSCULOS UTERINOS
2. ESTIMULACIÓN EN LA SÍNTESIS DE PGF_{2α} EN EL ÚTERO
3. INCREMENTO EN EL NUMERO DE RECEPTORES UTERINOS PARA OXITOCINA



INCREMENTO EN LA ACTIVIDAD CONTRACTIL DEL MIOMETRIO

SIMPANORM EN VACAS

Al momento del parto, durante la fase de dilatación y expulsión, **se libera la acción tocolítica por la adrenalina (por ej. Bloqueo de las contracciones uterinas)** debido al estado de agitación del animal, y esto puede comprometer o eliminar la fuerza de contracción y expulsión de la musculatura uterina. (Inercia uterina primaria o secundaria)

Los cambios esenciales en la falla uterina son cambios en el Sistema Nervioso Simpático, esto es, una alta liberación de adrenalina para el proceso del parto, pero al mismo tiempo se estimulan los β-receptores los cuales prevalecen sobre los α-receptores en este momento. Esto conlleva a la inhibición en la contracción y por lo consiguiente a la disminución en el tono uterino de la musculatura del útero.

La inercia primaria uterina puede estar asociada con deficiencia de oxitocina. Como se ha establecido anteriormente, los factores ambientales alteran la regulación hipotalámica de la secreción hipofisial alterando la producción de oxitocina lo que conlleva a una deficiencia en la oxitocina circulante.

Esto provocará grandes problemas durante el proceso y duración del parto.

La inercia secundaria se debe a un cansancio y es esencialmente debido a una distocia. Esta inercia es a menudo acompañada de retención de placenta y a una involución uterina deficiente. Estos son factores desencadenantes de metritis puerperal.

En casos de inercia debido a cansancio, en vacas, la ausencia de movimientos de expulsión se acompaña por lo general de desplazamiento del feto.

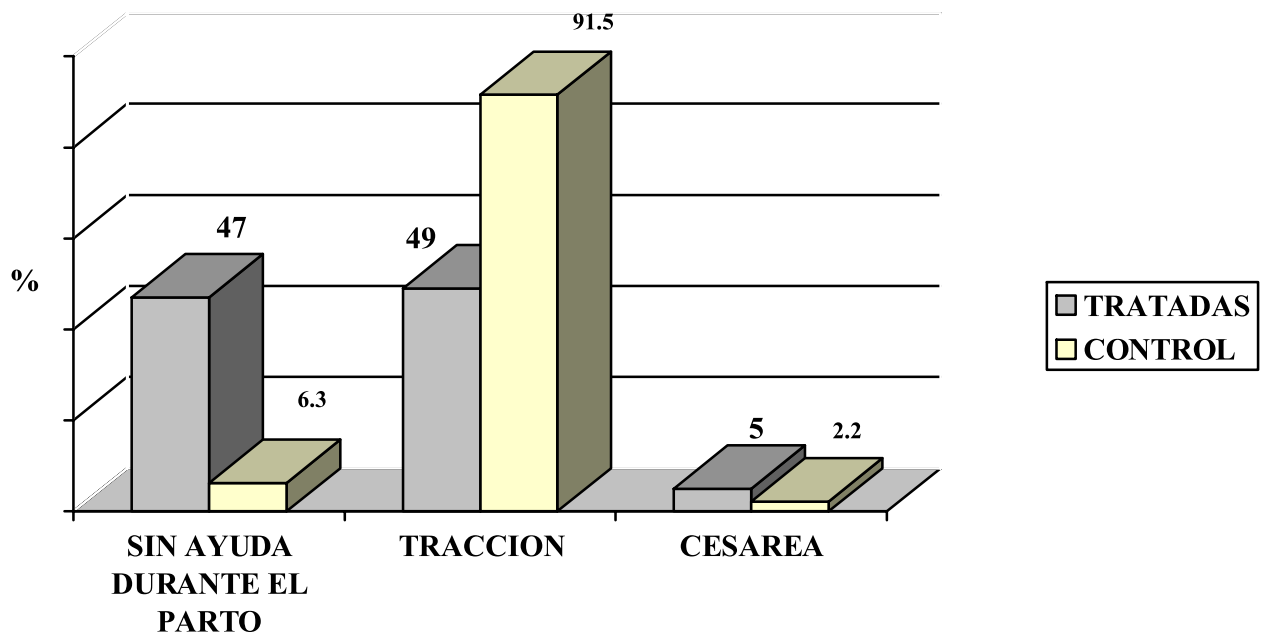
La administración de SIMPANORM al momento de los primeros signos del parto (después de observar la relajación de los ligamentos pélvicos) da a la oxitocina liberada por la neurohipofisis la capacidad de inducir contracciones fuertes y regulares como las presentadas en un parto normal. En vacas que tengan contracciones insuficientes, la oxitocina regresa a una actividad contráctil en el músculo liso y por consecuencia a un parto exitoso. (Grafica 1)

Además se obtienen las siguientes ventajas:

- Un parto mas breve
- El desplazamiento del feto es correcto; no se requiere de ayuda durante el proceso del parto.
- Menos intervención obstétrica
- Un parto exitoso, con una menor incidencia de retención de placenta y de metritis puerperal.

La observación de Hilgert's en 1988 es valida actualmente, la administración de Carazolol (Simpanorm) al momento del parto mejora la tasa de concepción a primera inseminación por un 12.5%.

Grafica 1.- Efecto de la administración de Carazolol como ayuda en el proceso del parto. (Hilgert, 1988)



SIMPANORM EN CERDAS

Los problemas al y durante el parto se incrementan en forma mas frecuente en animales primíparas que en los múltiparos.

El dolor al momento del parto en cerdas múltiparas, el cansancio y el estrés en cerdas primíparas transferidas a la sala de maternidad por primera vez, y el estrés de la cerda por mantener vivos a sus crías son algunos de los factores determinantes en los que se libera adrenalina de la glándula adrenal lo que conlleva a una inhibición en las contracciones uterinas.

Un parto largo y doloroso produce problemas al tracto reproductivo, agresividad y hasta canibalismo.

Mas aun, entre mayor es la duración del parto, mayores las perdidas de nacidos muertos y la cerda presenta una mayor incidencia de enfermedades puerperales y se incrementa la posibilidad de presentar MMA

La administración preventiva de SIMPANORM en las cerdas una vez empezado el parto bloqueará el círculo de estrés-dolor con una duración mas corta del parto lo que ayudará al proceso normal el mismo.

Los efectos positivos del SIMPANORM en cerdas pueden ser resumidos como sigue:

- Parto mas breve
- Reducción de nacidos muertos
- Reducción en la agresividad y canibalismo de la cerda
- Reducción en la incidencia de MMA
- Reducción en la mortalidad de los lechones durante al primera semana de vida

Tabla 2.- efecto del Carazolol (1 mg/100kg) administrado por vía I.M. para facilitar el parto. (Bostedt et.al., 1983, modificado)

	PRIMERIZAS		MULTIPARAS	
	CARAZOLOL	PLACEBO	CARAZOLOL	PLACEBO
Duración del parto > 6 h (%)	9.6	17.5	11.4	13.2
Ayuda obstétrica manual (%)	10.4	11.2	4.9	6.4
Incidencia de problemas puerperales (%)	9.9	20.5	17.4	19.1
Mortalidad de lechones durante la primera semana de vida (%)	6.3	7.2	8.8	8.9

INDUCCION PROGRAMADA DEL PARTO

Es conocido que para la sincronización del parto se administran prostaglandinas al día 112 de la preñez (una o dos aplicaciones). Esto puede acompañarse de una administración de oxitocina. El tratamiento difiere en:

- a) PGF2 α aplicada dos veces con intervalo de 6 horas
- b) PGF2 α mas oxitocina después de 20-22 horas

La sincronización del parto en el grupo de las cerdas ocurre después de 30 horas post-aplicación de la prostaglandina.

Las ventajas del programa de planeación del parto deben de llenar los siguientes criterios:

- Que el parto tenga lugar durante las horas de trabajo (8:00-18:00)
- Que se tengan mas posibilidades de ayudar a la cerda y a los becerras
- Recuperación de los animales débiles y de bajo peso produciendo una menor mortalidad perinatal y neonatal
- Una reducción general de MMA en cerdas
- Incrementar el numero de becerras destetados
- Obtener mas peso y mas uniforme en los destetados

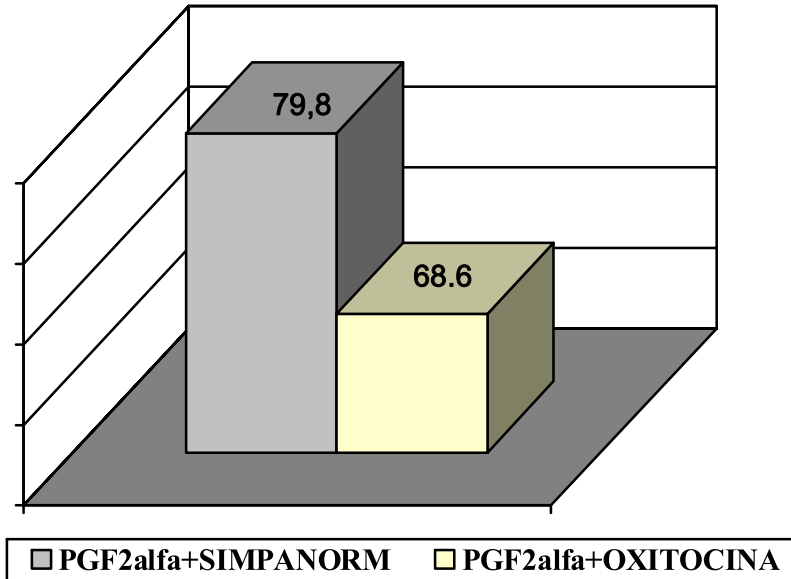
SIMPANORM puede ser administrado en asociación con las PGF2 α de acuerdo al siguiente plan:

- **PGF2 α (Dalmaprost-D en el día 112 de la preñez)**
- **Aplicar SIMPANORM 20 horas después de la administración de la PGF2 α**

Utilizando este sistema, el parto se produce en aproximadamente de 2 a 3 horas después de la aplicación del SIMPANORM por lo que la gran mayoría de los partos serán en horas hábiles y durante el día.

Grafica 2.- Efecto de la administración del Carazolol como inductor del parto (Fatro pruebas técnicas)

PRESENTACION DEL PARTO EN HORAS HABLES



SIMPANORM EN VACAS

PREVENCIÓN DE RETENCIÓN DE PLACENTA

IMPLANTACION Y EXPULSION DE LA PLACENTA

En las vacas, la placenta es de tipo cotiledonaria; el sistema vascular está organizado en estructuras ramificadas llamadas “vellos” las cuales están circunscritas en áreas llamadas cotiledones; los cotiledones se introducen en invaginaciones de la mucosa uterina (criptas) con prominencias ovoides pedunculadas llamadas carunculas

CARUNCULAS MAS COTILEDONES = PLACENTOMA

Figura 7.- Representación esquemática de la organización y disposición del placentoma

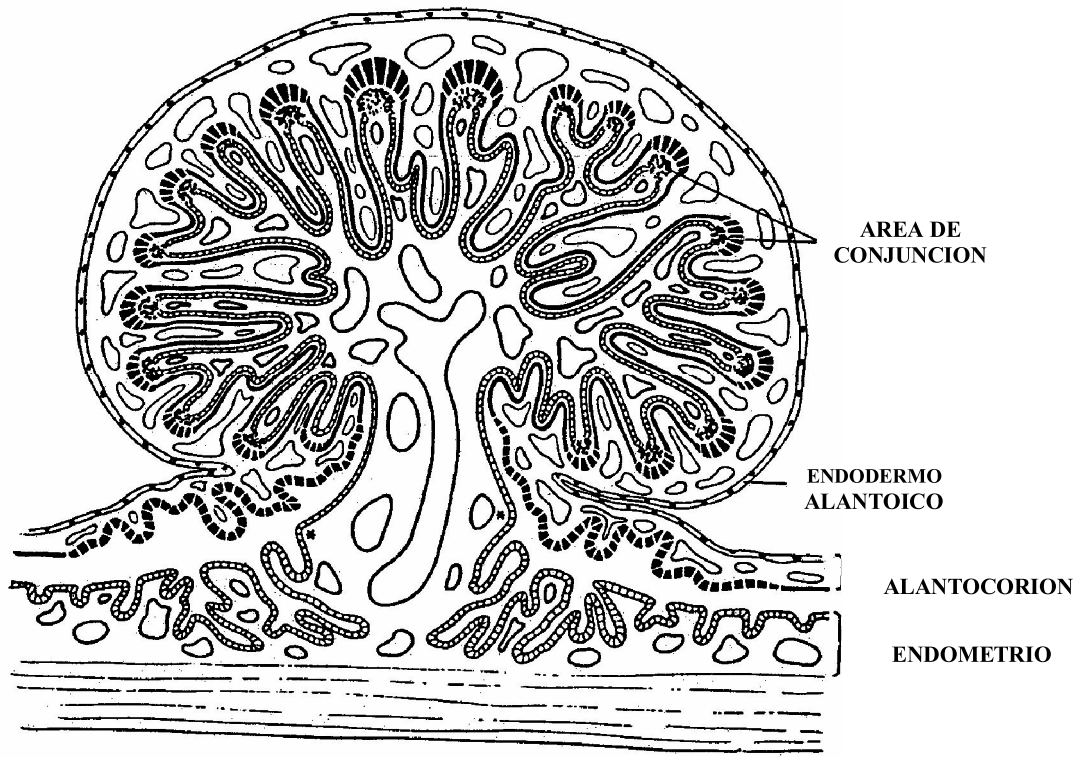


Fig.8.- Placentomas bovinos



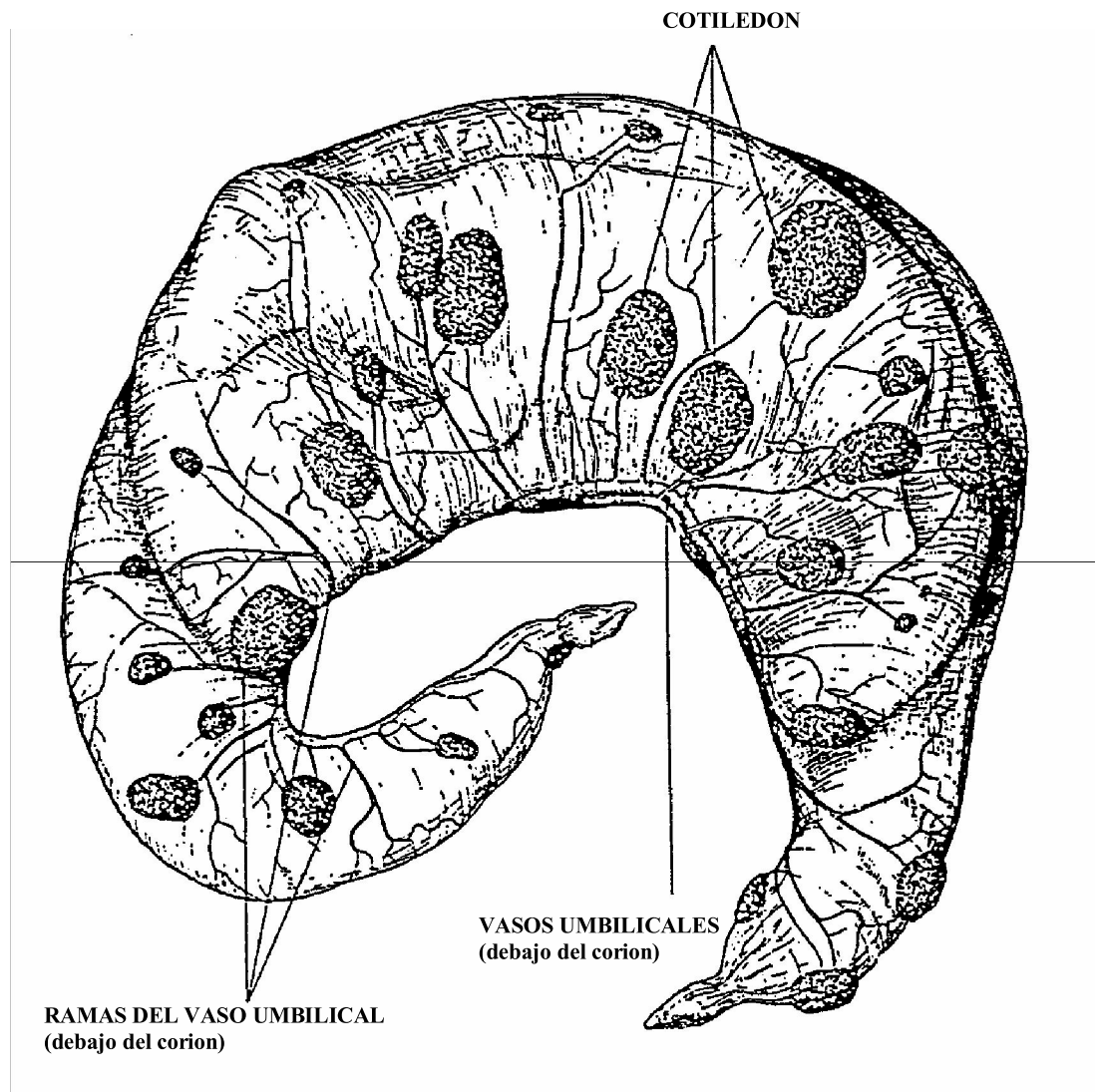
Retiro manual del placentoma
Obsérvese los numerosos microcotiledones que sobresalen de la cripta de las carúnculas uterinas.

Los placentomas están distribuidos en 3-4 hileras sobretodo en todo la parte superior del útero, y alcanzan su máximo desarrollo cuando están más cerca del cuerno gestante. Los más pequeños se encuentran en el ápice hacia la cerviz.

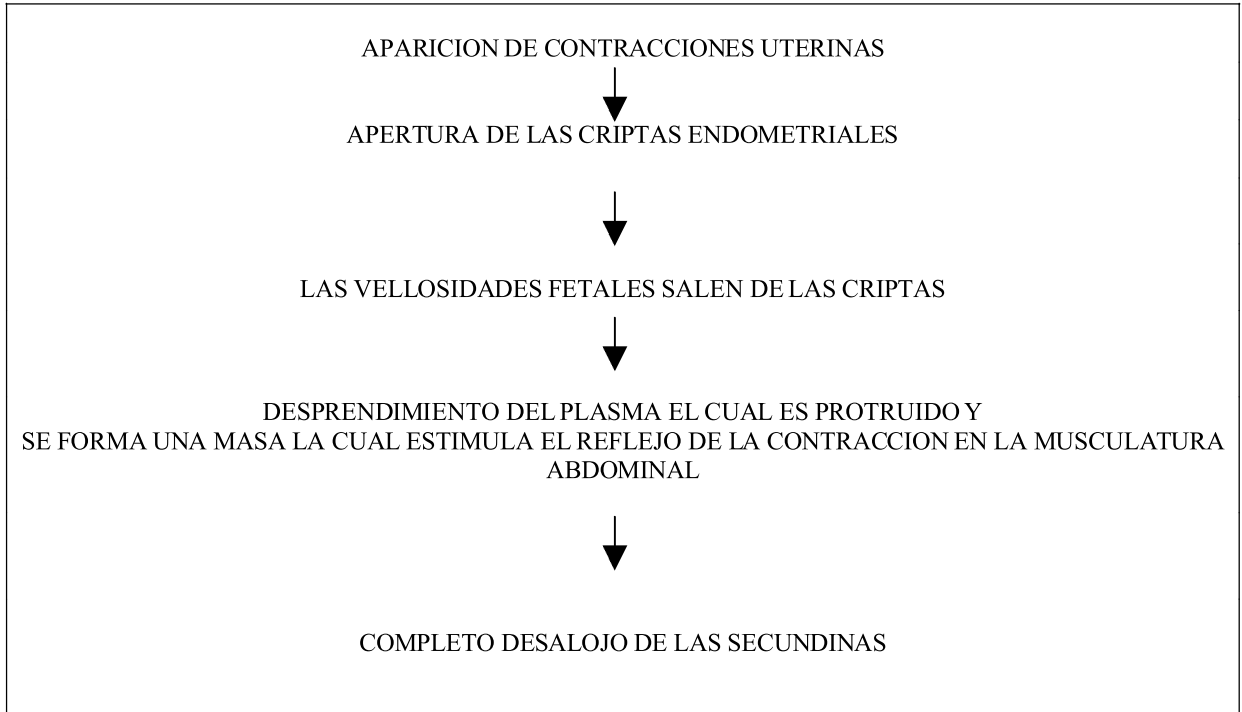
Durante la preñez, los cotiledones se vuelven cada vez más en fibrosos debido a la acumulación del colágeno. Al filo de las criptas, pocos días antes del parto, los vellos se separan de la parte materna de la placenta y dejan un espacio libre que favorece la separación posteriormente.

Las modificaciones hormonales al final de la preñez, como el incremento de los estrógenos y glucocorticoides, en conjunto con otros factores, contribuyen al desprendimiento de la placenta del útero.

Fig. 9.- Esquema de placenta al octavo mes de preñez.



Después del parto, los movimientos expulsivos terminan y las contracciones uterinas se vuelven débiles. Sin embargo, la musculatura uterina vuelve a retomar las contracciones y es la forma en que se expulsan las membranas fetales.



RETENCION DE PLACENTA

Se define en general como una retención de placenta cuando no es expulsada ésta después de un periodo normal de expulsión.

El periodo normal entre la salida del feto y la expulsión de la placenta varía pero no debe de ser mayor a 12 horas. Si las condiciones son normales la expulsión de la placenta debe de ocurrir en las primeras 6 horas después del parto. Aunque no existe un límite de tiempo específico, si la placenta es retenida por más de 12 horas se considera patológico.

La retención de la placenta es común en vacas. La incidencia es de 10% con un máximo de 30%. Esta condición conlleva a pérdidas económicas considerables en los ranchos y aunque pueden ser diversos factores desencadenantes no siempre son fácilmente identificables.

El incremento de la actividad del Sistema Nervioso Simpático posterior al estrés, sin importar el origen, libera adrenalina durante el proceso del parto inhibiendo las contracciones y produciendo una probable retención de la placenta.

Consecuencias de la retención de la placenta:

A las 24 horas después de la separación de la placenta del feto, la masa de membranas fetales empieza un proceso de putrefacción. De esta manera los vellos fetales gradualmente liberan las criptas.

La retención de la placenta es generalmente asociada con una falla en la involución uterina y metritis de diversa intensidad.

La extracción manual de la placenta puede producir inflamación de las estructuras uterinas o exacerbarlas, de cualquier forma, y tomando en cuenta la posibilidad de la metritis, los desechos tóxicos de la putrefacción se acumularan en el útero produciendo mas daño.

De esta forma el útero se convierte en un factor de infección y puede perdura por varios días o semanas lo que conlleva a un periodo mayor de de días abiertos.

SIMPANORM Y LA PREVENCIÓN DE LA RETENCIÓN DE LA PLACENTA

La administración de SIMPANORM al final del parto o antes de la práctica obstétrica manual llevará a una rápida recuperación del útero facilitando un desprendimiento de la placenta en la mayoría de los casos en 10 a 12 horas.

SIMPANORM es un producto preventivo para inducir un parto normal y para expulsar las secundinas en forma normal. Si es aplicado en forma preventiva la expulsión de la placenta es mucho mas sencillo, y en su caso la remoción manual se facilita mucho más.

Tabla 3.- Eficacia de SIMPANORM para la prevención de la retención placentaria y la involución uterina en vacas (Parmigiani et al. 1995)

	PARTO UNICO		PARTO GEMELAR	
	Tratado	Control	Tratado	Control
NUMERO DE ANIMALES	250	150	80	35
MEMBRANAS FETALES:				
Expulsadas	235 (94%)	112 (74.6%)	58 (72.5%)	16 (45.7%)
No expulsadas	15 (6%)	38 (25.3%)	22 (27.5%)	19 (54.3%)
CONTROL POSPARTO:				
Positivo	225 (90%)	90 (60%)	52 (65%)	12 (34.2%)
Negativo	25 (10%)	60 (40%)	28 (35%)	23 (66.0%)

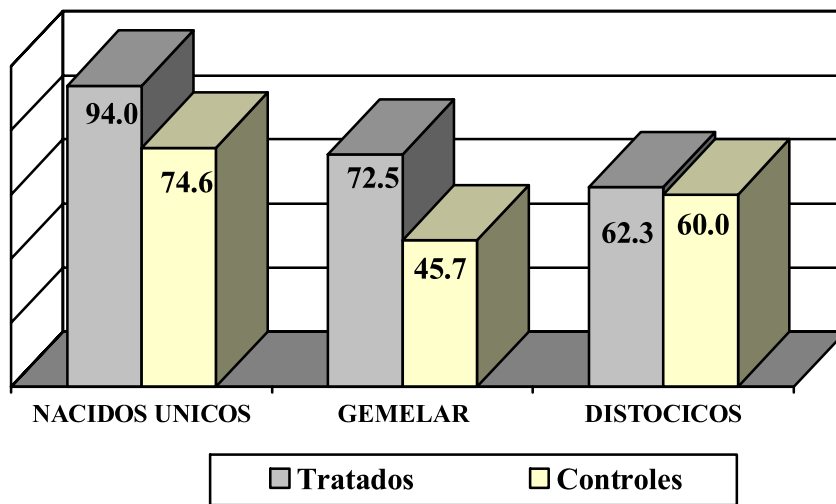
Nota:

Control Positivo = La involución uterina toma el tiempo normal y no se presenta ninguna enfermedad

Control Negativo = La involución uterina es no satisfactoria o se ha presentado alguna enfermedad como endometritis o piometra

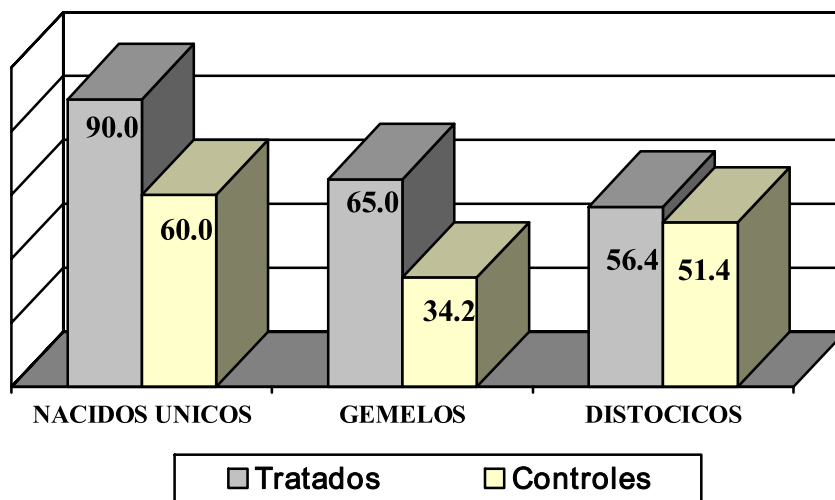
Comparación (%) entre grupos tratados y control es estadísticamente significativa ($X^2 P < 0.01$).

Grafica 3.- Eficacia de SIMPANORM (% de placenta expulsada) como preventivo de retención de placenta en vacas (*Parmigiani et al. 1995*)



Generalmente la revisión por el medico veterinario no se realiza antes de las primeras 24 horas posparto por lo que si se presenta la retención es útil el aplicar combinado el SIMPANORM mas oxitocina o carbetocina para poder desprender manualmente la placenta y expulsar los residuos.

Grafica 4.- Eficacia de SIMPANORM (% controles positivos) en la involución uterina posparto en vacas (*Parmigiani et al. 1995*)



También se puede comentar que la aplicación de SIMPANORM al inicio o durante el puerperio (por ejemplo 3 semanas después del parto) es benéfico, aplicando durante 3-4 días con un intervalo de 24 horas reduce la incidencia de problemas, la expulsión de las secundinas y desechos y tiene un efecto positivo sobre la involución uterina.

INCREMENTO EN LA TASA DE CONCEPCION EN BOVINOS

Durante la inseminación artificial (I.A.) al momento de la palpación, el útero está por lo general flácido (hipotonía de la musculatura uterina)

Existen diversas circunstancias como malas instalaciones, mal manejo de los corrales, dieta mal balanceada (déficit de energía, aflatoxinas, deficiencias de minerales como calcio, fósforo, etc.) o la presencia de problemas durante el puerperio (distocias u otras anomalías durante el parto como retención de placenta o parto muy prolongado, etc.,) provocando una prolongada involución uterina con repercusiones negativas para lograr un tono uterino óptimo.

Más aun, en vacas con un tono uterino normal, la manipulación manual durante la IA produce una activación del Sistema Nervioso Simpático liberándose catecolaminas.

El relajamiento del miometrio y la consecuente hipotonía se hace presente debido a la liberación de adrenalina a la circulación sanguínea posterior a una activación tipo β receptores.

La hipotonía antes y después de la IA es un factor negativo para los niveles de fertilidad ya que las contracciones uterinas son un factor muy importante para el transporte del esperma hacia el tracto genital.

Por lo mismo, el alcance de los espermatozoides hacia el oviducto es demasiado rápido, ya que el aparato reproductivo de la vaca mide aproximadamente 65 cm. de largo y se cree que los espermatozoides necesitan 30 minutos para alcanzar en forma normal el ámpula del oviducto presentando una capacitación normal. Sin embargo, en presencia de una hipotonía, los espermatozoides se pueden encontrar en el oviducto en 2.5 minutos después de la administración intracervical.

Se puede por lo tanto deducir que la hipotonía puede retrasar el progreso de los espermatozoides en la trompa de Falopio y esto repercute negativamente en la tasa de concepción.

La oxitocina cuando es liberada incrementa las contracciones uterinas y también juega un factor importante en el transporte del esperma en las vacas, pero la adrenalina inhibe el efecto de la oxitocina.

La administración de SIMPANORM por la vía endovenosa antes de la IA incrementa el tono de la musculatura uterina en forma rápida en vacas y se previene la presencia de una hipotonía.

De esta forma, los espermatozoides logran una capacitación en el tracto genital y la fertilidad mejora así como los parámetros respectivos, evitando mas vacas regresando al estro.

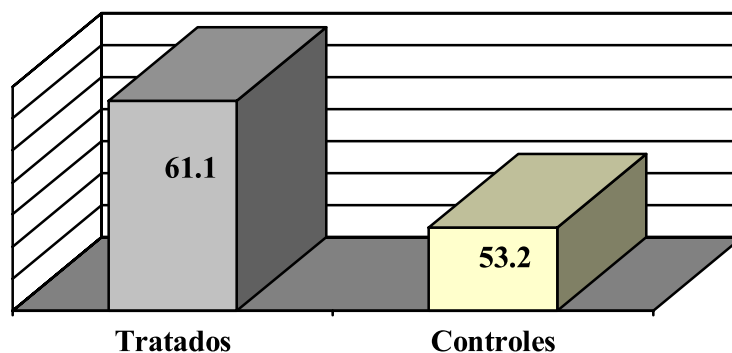
Tabla 4.- Nivel de concepción después de la administración de Carazolol (2.5 mg/animal I.V.) en vacas seleccionadas por un examen clínico. (Hammler et. al, 1990)

ANIMALES TRATADOS		ANIMALES PREÑADOS	
Categoría	Numero	Numero	%
Becerras	99	87	87.8
Vacas	246	173	70.3
Total	345	260	75.3

Tabla 5.- Nivel de concepción después de la administración de Carazolol (2.5 mg/animal I.V.) en vacas no seleccionadas por un examen clínico. (Hammler et. al, 1990)

ANIMALES TRATADOS		ANIMALES PREÑADOS	
Categoría	Numero	Numero	%
Becerras	128	90	70.3
Vacas	372	232	62.4
Total	500	322	64.4

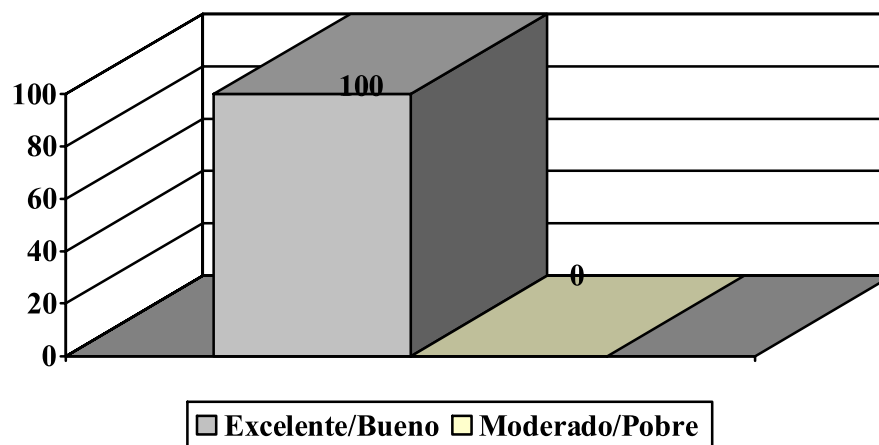
Grafica 5.- Efecto de la administración de Carazolol (5 mg/animal I.V.) antes de la inseminación artificial para mejorar el nivel de concepción. (Hammler et. al, 1990)



Tratados= 140 animales

Controles= 154 animales

Grafica 6.- Efecto de la aplicación de Carazolol (SIMPANORM) para mejorar la tasa de concepción en vacas que tenían una hipotonía uterina (Fatro, prueba de desarrollo comercial)



Hay investigadores que afirman que los efectos positivos en la tasa de concepción pueden ser debidos no solo a la acción favorable del Carazolol sobre el tono uterino sino también sobre la acción de éste sobre el Sistema Nervioso Central respecto al desbalance hormonal producido por el prolongado estrés.

Un estrés prolongado evita una adecuada liberación de GnRH, de gonadotropinas y por lo tanto de un adecuado axis hormonal sexual.

También un estrés prolongado se refleja en una ovulación retardada, ausencia de ovulación, degeneración quística del ovario, calores silenciosos, y muerte embrionaria.

ACCIÓN DEL SIMPANORM SOBRE EL CORAZON

El Simpanorm es altamente recomendado para todas las situaciones que conlleven a un incremento en el ritmo respiratorio y cardiaco (embarque, reagrupamiento, movimientos en la granja, altas temperaturas ambientales, estrés en general) porque 30 minutos después de su aplicación, el Simpanorm previene la taquicardia y el incremento paralelo en el ritmo respiratorio.

Referente a la taquicardia, la acción β -bloqueadora se obtiene con una dosis de 1/87avo comparado al propanolol.

La reducción de la taquicardia dependiente de la estimulación del sistema nervioso simpático es considerable cuando el Carazolol se administra antes del evento que producirá el estrés y la elevación en el ritmo cardiaco.

PREVENCION DE LA “MUERTE CARDIACA” EN CERDOS

En los cerdos que sufren de un estrés prolongado (transporte prolongado) se presenta un incremento en el ritmo cardiaco y la fuerza de contracción cardiaca impedirá la circulación coronaria. **Entre más trabaje el corazón menor respuesta de descanso y menor tiempo de acción trófica en el músculo cardiaco, con la subsecuente necrosis en el miocardio, lo que produce una muerte súbita en cerdos.**

Otras situaciones de estrés conllevan a una muerte súbita en lechones destetados durante el cambio de corrales de destete a engorda.

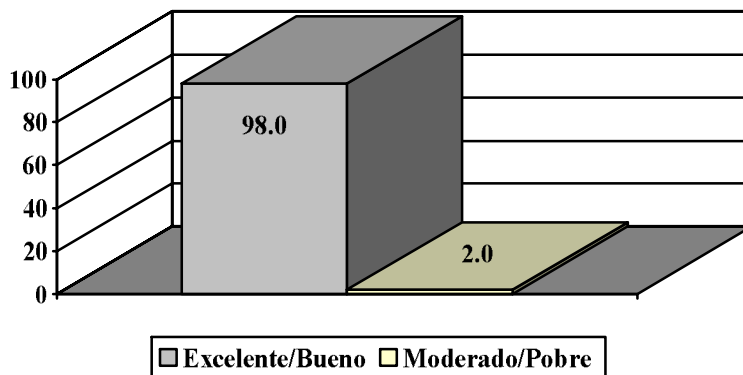
Las pérdidas asociadas con el incremento del ritmo cardio-respiratorio y la muerte cardiaca pueden disminuir en forma significativa si cada animal es inyectado con Simpanorm (2 ml por cada 100 Kg) media hora antes del movimiento o traslado.

TERAPIA AUXILIAR PARA LA FIEBRE DE LECHE EN VACAS LECHERAS

Se conoce que la inyección endovenosa de sales de calcio, sobre todo si se infunde en forma rápida, puede tener repercusiones negativas sobre el trabajo cardiaco como extrasístoles, arritmia, elevación en el ritmo cardiaco y fibrilación.

La acción del Carazolol sobre el corazón ayuda a que durante el tratamiento para la fiebre de leche producida por deficiencia de calcio en vacas se eviten los procesos secundarios producidos por la concentración de calcio. La inyección media hora antes de la aplicación de calcio en las vacas es altamente recomendado para evitar o prevenir los efectos cardiacos.

Grafica 7.- Eficacia del Simpanorm en los tratamientos terapéuticos de la fiebre de leche derivados de la aplicación de calcio. (Fatro pruebas comerciales)



PREVENCION DE HIPERTERMIA PRODUCIDA POR ALTAS TEMPERATURAS AMBIENTALES

Los cerdos, más que otras especies animales, son especialmente sensibles a las altas temperaturas en los corrales.

La secreción de catecolaminas y glucocorticoides de la glándula adrenal se incrementa durante las fases de estrés calórico en cerdos. La circulación elevada de catecolaminas trae cambios sustanciales en la circulación general, sobre todo en los riñones los cuales una vaso-constricción local puede provocar una falla renal aguda.

Esta situación se presenta frecuentemente en los meses de verano y puede ser atenuada por el uso de un β bloqueador como el Carazolol. La administración del Carazolol (SIMPANORM) en cerdos expuestos a altas temperaturas ambientales ha demostrado que la variación sobre la presión sanguínea no varía significativamente y se ha observado que la frecuencia respiratoria y cardiaca disminuyen y regresan a su estado normal. La función renal se mejora significativamente tanto en términos de filtración glomerular como en la circulación sanguínea renal.

ACCION DEL SIMPANORM SOBRE EL METABOLISMO ENERGETICO

En general la adrenalina y la noradrenalina, cuando se liberan en grandes cantidades de la glándula adrenal como resultado del estrés, inmediatamente activan los siguientes mecanismos:

- a) **Reacción cardiovascular:** incremento del ritmo cardiaco e incremento de la contractibilidad del miocardio. Las consecuencias de estas reacciones ya se han comentado en el capítulo “EFECTO DEL SIMPANORM SOBRE EL CORAZON
- b) **Reacción metabólica:** Incremento en la actividad del metabolismo del glicógeno hepático y muscular; la liberación de grandes cantidades de ácidos grasos de las reservas de grasa.

Las catecolaminas que se unen a los β receptores traen un incremento en el metabolismo energético. Esto conlleva a un rápido y excesivo gasto de la reserva de glúcidos y grasas.

El Simpanorm previene la activación del metabolismo energético derivado de las catecolaminas. Simpanorm reduce la lipólisis y el desperdicio energético. Estos son problemas serios que enfrentan las vacas lecheras y los cerdos y que se incrementan con desordenes metabólicos como la cetosis o el síndrome de la vaca gorda. La calidad de la carne también presenta cambios al momento de la matanza como se comentará más adelante.

SINDROME DE LA VACA GORDA

Esta es una condición que se caracteriza en vacas altas productoras durante la lactación temprana y también se conoce como síndrome de lipomobilización, debido al excesivo movimiento de grasa.

Una dieta alta en energía durante el último periodo de lactación y durante el periodo seco produce el síndrome de la vaca gorda. Esta dieta conlleva a:

- Una excesiva acumulación de grasa subcutánea
- Esteatosis (infiltración grasa en hígado) afectando el hígado, riñones y musculatura.

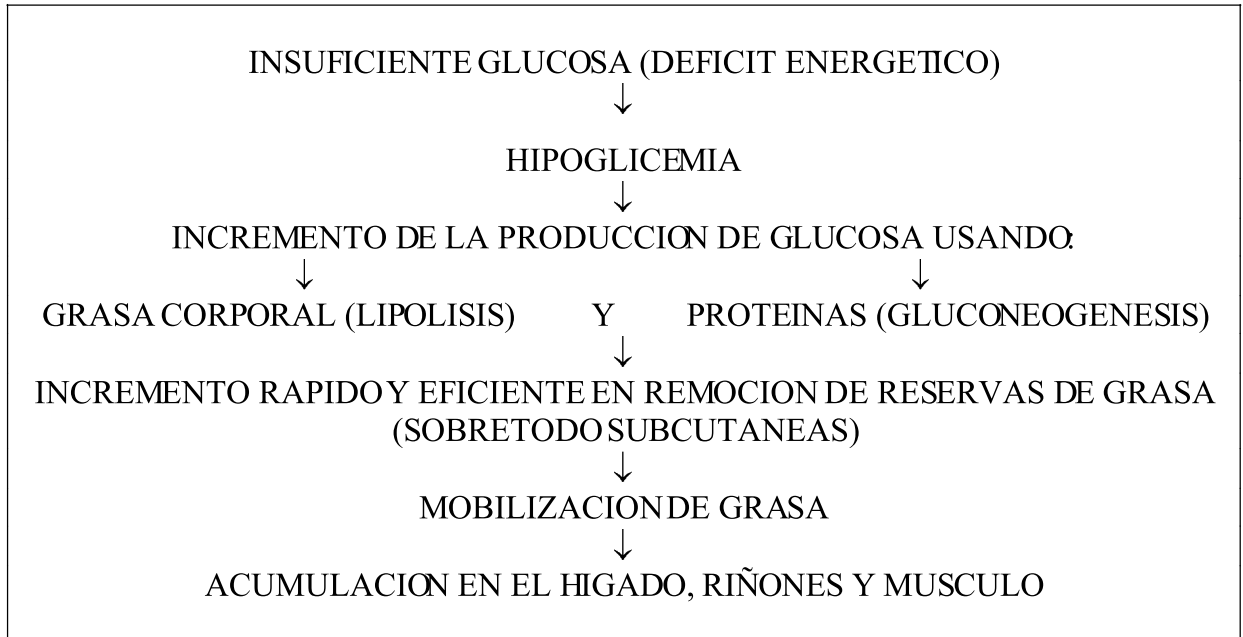
ETIOLOGIA DEL SINDROME DE LA VACA GORDA CONVERGENCIA DE:

- ALTAS RESERVAS DEBIDAS A UNA MALA ALIMENTACION
- ALTA DEMANDA DE ENERGIA
- DEFICIENCIA EN EL CONTENIDO DE ENERGIA EN EL ALIMENTO

Después del parto y sobretodo en vacas altas productoras, se crea un desbalance entre la necesidad de energía necesaria y la energía consumida en el alimento necesaria para la producción de leche.

El pico de lactación se alcanza en la mayoría de las vacas entre la tercera a cuarta semana de lactación, sin embargo al capacidad de ingesta alimenticia no alcanza su pico hasta la sexta u octava semana. Por lo tanto, aun y con el apetito normal de la vaca, la demanda de energía puede ser mayor al ingreso de la misma (durante el periodo entre el parto y el pico de lactación una vaca requiere como ingreso directo 0.5 a 2 kg de glucosa por día solamente para la producción de lactosa en leche.)

En condiciones como esta, el desbalance entre el ingreso y necesidad de energía es frecuente, y se empeora cuando las reservas de glicógeno están vacías.



En estas circunstancias el hígado no es capaz de metabolizar el exceso de grasa y no puede distribuirla hacia otros sitios. Al mismo tiempo, las reservas de glucógeno en el hígado se reducen. El exceso de grasa se acumula inevitablemente en el hígado, incrementando la esteatosis e impidiendo la actividad normal hepática, incluyendo la detoxificación, con consecuencias obvias en el estado de salud y de producción de la vaca.

Las lesiones hepáticas son causa indirecta de fallas electrolíticas y hormonales con consecuencias reproductivas (retención de placenta, metritis, infertilidad), así como también de tipo productivo (perdida o disminución en la producción de leche) y de tipo digestivo (acidosis ruminal, erosión abomasal, úlceras, desplazamiento abomasal) de tipo locomotor y enfermedades metabólicas (degeneración grasa en el riñón e hígado, cetosis, hipomagnesemia, hipocalcemia, mastitis).

Los problemas metabólicos y las enfermedades reducen el apetito (fiebre, hipocalcemia, shock, desplazamiento abomasal, indigestión ruminal, retención de placenta, parto distócico, mastitis, etc.) e incrementan el síndrome y favorecen la presentación de cetosis.

Cetosis:

Las lesiones hepáticas que conlleva el síndrome de la vaca gorda, producen una oxidación* de los ácidos grasos; por ejemplo, el uso de los ácidos grasos como fuente de energía (esta oxidación toma lugar en las células hepáticas) lo que conlleva a una acetonemia o cetosis (incremento en la sangre y en la orina de los cuerpos cetosicos) y por consecuencia a una hiperglucemia.

En otras palabras, si los lípidos se van a utilizar como fuente de energía, el organismo requiere una cantidad conocida de energía (azúcares) para este fin. Si hay poca cantidad de azúcares disponibles los cuerpos cetónicos (acetona, ácido acetoacético, ácido β hidroxibutírico) se forman de los productos de metabolismo lipídico.

Los rumiantes pueden explotar a los cuerpos cetónicos como fuente de energía suplemental con ciertos límites. El metabolismo de estos cuerpos toma lugar generalmente en los músculos, el corazón, los pulmones y los riñones y no en el hígado. El proceso es favorecido por la actividad muscular. Los cuerpos cetónicos pueden ser utilizados también por la glándula mamaria para la síntesis de grasa láctea. Sin embargo, en casos de cetosis, no hay suficiente glucosa para la síntesis del glicerol, sustancia con la cual la glándula mamaria produce grasa.

En cuanto la producción de cuerpos cetónicos es mayor a la capacidad de quemarlos y eliminarlos, por lo que la sangre asimila las cantidades excedentes lo que conlleva a la cetosis.

La cetosis es frecuente y común en los ranchos intensivos. Se presenta desde la primera semana hasta la séptima u octava semana posparto. La incidencia más alta se observa durante el periodo en donde se alcanza el pico de lactación.

* El uso de los lípidos como fuente de energía transforma a la grasa en ácidos gliceril+grasa; por lo que los ácidos grasos son quemados en una beta-oxidación produciendo dos átomos de carbón (ácido acético)

Hipomagnesemia- Hipocalcemia

Durante la movilización de los cuerpos grasos se presenta una absorción del magnesio en las paredes de las células adiposas (Ej.; en las células grasa de almacenaje) Esto conlleva a una hipomagnesemia la cual desencadena también una hipocalcemia. El shock hipocalcémico también se ha observado en el síndrome de la vaca gorda, el cual no depende mucho de la deficiencia de calcio sino de la deficiencia de magnesio, ya que la deficiencia de magnesio puede afectar la movilización del calcio. Más aun, durante la lipomobilización, la hipocalcemia se agudiza al unirse el calcio al tejido adiposo.

Esto explica el porqué la fiebre de leche también puede presentarse en vacas aún y cuando hallan sido alimentadas con un buen nivel de calcio en el periodo pre-parto.

SIMPANORM Y EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE LA VACA GORDA CON CETOSIS

Los lípidos juegan un papel significativo en el rol del síndrome de la vaca gorda. Es por esto que durante el tratamiento terapéutico, todas las medidas deben de ser impulsadas en orden de incrementar la producción de glucosa para favorecer la

combustión de los cuerpos cetónicos. (como el movimiento muscular) y de esta forma proteger el hígado de los daños secundarios como la esteatosis y lograr mover las reservas de grasa.

Simpanorm puede ser empleado para reducir la lipólisis ya que al ser un β bloqueador, éste bloquea la liberación de ácidos grasos hacia la sangre y por lo tanto reduce la acumulación de los ácidos grasos en el hígado y hace menos probable la formación de cuerpos cetónicos. Un factor muy importante durante el tratamiento de reductor de ácidos grasos es el de ajustar el posible desbalance de electrolitos existente entre magnesio y calcio.

El tratamiento con Simpanorm conlleva a un resultado más tranquilo y rápido comparado a los tratamientos tradicionales en términos de recuperación del apetito y normalización de la producción de leche.

El efecto terapéutico del Carazolol respecto a la cetosis puede ser debido al efecto directo de la liberación de la Hormona del Crecimiento (HC). Esta hormona estimula la movilización y oxidación de los ácidos grasos y favorece el uso y síntesis de los cuerpos cetónicos en la glándula mamaria.

La hiperglicemia temporal es causada por el bloqueo de la liberación de insulina. La glucosa en la sangre no puede ser utilizada por las células hasta que el nivel de la insulina es normal, permitiendo una recuperación rápida de la acetonemia.

Grafica 8.- Eficacia del Simpanorm en el tratamiento de la cetosis/Síndrome de la vaca gorda (Fatro, Información Técnica)

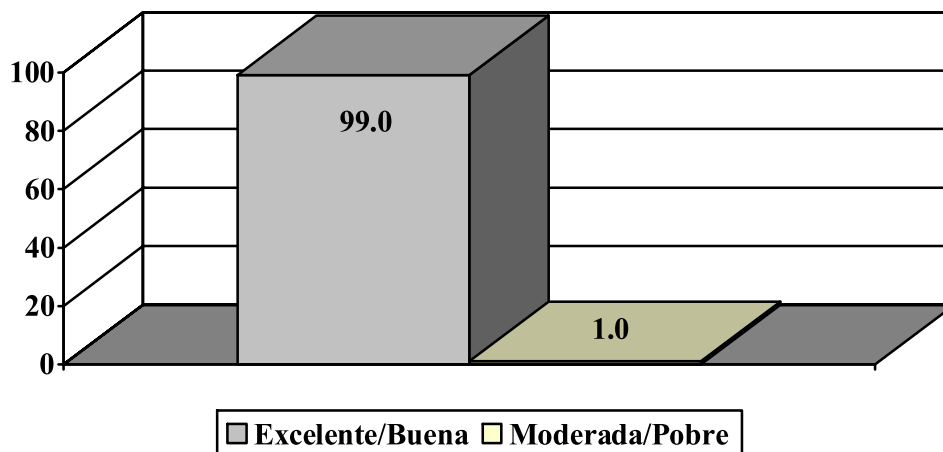
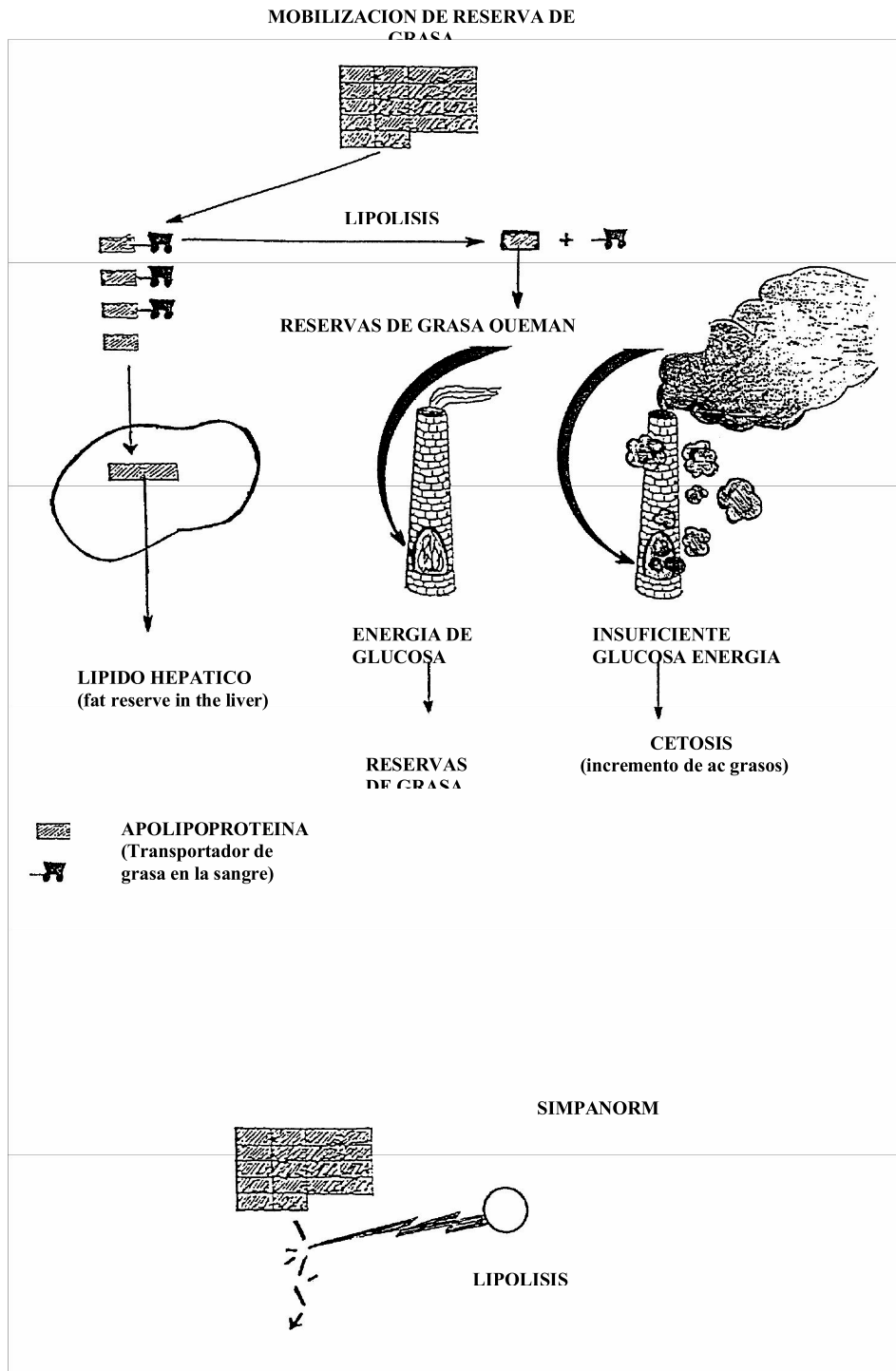


Figura 10.- Consecuencias metabólicas negativas de la lipólisis intensa.
Y acción anti-lipolitica del Simpanorm.



Estrés del embarque y cambios metabólicos

Porcinos

Cualquier traslado dentro o fuera de la granja provocará indudablemente un estrés agudo en los cerdos. Esto conlleva a pérdidas económicas como un incremento en la mortalidad y una reducción en la calidad de la carne.

El incremento en el metabolismo energético producido por el estrés es manifestado a través de un incremento en la necesidad de glucosa, consecuentemente a la liberación aumentada de adrenalina, lo que incrementa la producción de energía y de lactatos (ácido láctico y derivados de la degradación de glucosa)

Consecuencias:

- **La energía liberada no puede ser utilizada en forma productiva por el animal, por lo que se traduce en elevación de calor incrementando la temperatura corporal.**
- **Los lactatos no pueden ser degradados rápidamente por lo que disminuyen el pH sanguíneo y se incrementan los niveles de ácido láctico en los músculos.**

Para aumentar la dispersión del calor y para reducir la hiperacidosis sanguínea, la frecuencia respiratoria aumenta. Esto conlleva a la eliminación de agua y de dióxido de carbono a través de los pulmones con la consecuencia de pérdida de peso.

Un incremento de la frecuencia cardíaca y respiratoria en exceso, acarrea una reducción en el pH sanguíneo y en los tejidos. En la sangre una acidificación muy alta puede producir daños irreversibles y la muerte. Más aun, si el animal es sacrificado inmediatamente después del transporte, la formación del lactato en el músculo produce una disminución posmortem del pH en los músculos. En conjunto con el incremento en la temperatura, la acidificación constituye un factor importante en la degeneración muscular y en el deterioro de la carne. Esto es denominado síndrome **de PSE; (carne con aspecto Pálido, Suave y Exudado)** y también se presenta una necrosis aguda de los músculos lumbares.

En cerdos, la musculatura trasera es particularmente la que mas alta concentración de ácido láctico presenta y es donde se presenta la mayor proporción de necrosis.

Bovinos

El uso de Simpanorm para el transporte en bovinos es idéntico que en cerdos.

La única diferencia es que en lugar de el síndrome de PSE, en bovinos se presenta el síndrome **ODS (carne de aspecto Oscuro, Dura, y Seca)** producida por los mismos factores que en el cerdo.

Los métodos de embarque en los camiones y las desagradables condiciones del transporte y la duración del embarque hacia el rastro o el rancho de recepción contribuye a presentar un estrés agudo el cual produce un agotamiento en la reserva muscular del glicógeno. El nivel del pH pos mortem es insatisfactorio y la carne presenta un color mas oscuro de lo normal.

SIMPANORM COMO PREVENTIVO DE LOS CAMBIOS METABOLICOS PRODUCIDOS POR EL TRANSPORTE

Simpanorm puede prevenir las consecuencias negativas del estrés debido al bloqueo en los efectos de las catecolaminas.

La aplicación de Simpanorm debe de ser media hora antes del embarque de los animales (porcinos y bovinos) de tal forma que el Carazolol pueda ocupar la mayor parte de receptores posibles antes el evento.

Básicamente, las ventajas de Simpanorm son las siguientes:

1. Reducción de la glicólisis y la prevención en la formación de lactato en exceso.
2. Evitar la pérdida de peso.
3. Prevenir la acidificación de la carne y la prevención del PSE y de la necrosis aguda de la musculatura lumbar en los cerdos, y prevención del síndrome de ODS en bovinos.

ACCION DEL SIMPANORM EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los β -receptores se encuentran en áreas muy grandes del Sistema Nervioso Central (SNC) incluyendo el hipotálamo y se ha observado que, aun y para el SNC, estos receptores juegan un papel en la regulación de la actividad cardiovascular (incrementando la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca)

Estos estímulos también determinan la actividad del Sistema Nervioso Simpático (CNS) y el de las glándulas adrenales, y al mismo tiempo ellos activan los centros sensitivos cerebrales a la acción de las catecolaminas con consecuencias muy significativas en términos de conducta. Por ejemplo, la ansiedad, falta de descanso, nerviosismo, miedo, irritación, etc.

Simpanorm actúa sobre el CNS directamente en los impulsos de la transmisión de las células nerviosas las cuales utilizan a la noradrenalina como neurotransmisor.

Simpanorm reduce la liberación de la adrenalina y noradrenalina y su influencia sobre el CNS es similar a la de los agentes antipsicóticos, sin embargo y como diferencia, no produce ningún efecto sedante. Básicamente dado su actividad simpaticolítica, el Simpanorm no inhibe las reacciones normales hacia el estímulo fisiológico.

Simpanorm no es sedante ni tranquilizante, y no altera el estado de alerta ni los reflejos del animal.

Debido a la actividad específica del Carazolol respecto al CNS, la administración preventiva del Simpanorm para cualquier situación en la que el animal podría o esté sin descanso, prevendrá cualquier excitación relacionada a la hiperactividad del Sistema Nervioso Simpático por lo que el animal permanecerá dócil, tranquilo y sin presentar ningún efecto de somnolencia.

PREPARACION DE VAQUILLAS A SU PRIMERA ORDEÑA

Las vaquillas a primera ordeña están siempre inquietas y nerviosas, demuestran signos de dolor y se niegan a la colocación de las pezoneras.

Mas aun, cualquier estímulo constituye una fuente de estrés para el animal lo que estimula el Sistema Nervioso Simpático con la subsiguiente liberación de adrenalina; esto reduce la actividad e la oxitocina en las células mio epiteliales de la ubre.

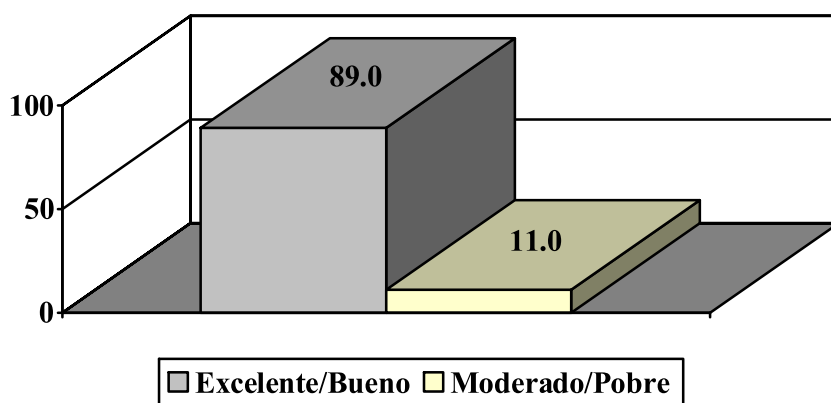
El incremento en la circulación de las catecolaminas reducirá directamente la liberación de la oxitocina y afectará la unión entre la oxitocina y las células mio epiteliales de la ubre. Por lo tanto la vaquilla estará cada vez más nerviosa y producirá menos leche.

Las células epiteliales de la ubre contienen β -receptores y la liberación de adrenalina inhibe la eyeción de la leche inducida por la oxitocina.

El tratamiento con Simpanorm puede ser muy útil como preventivo y para que la vaquilla aprenda lo relacionado a la ordeña mecánica. De esta forma el animal estará calmado pero con plenos reflejos y atención al proceso.

La inyección intramuscular debe de ser aplicada por lo menos media hora antes de entrar a la ordeña, y puede ser repetida por una o más veces en subsecuentes ordeñas.

Grafica 9.- Eficacia de Simpanorm como preventivo para vaquillas de primera ordeña mecánica. (Fatro información técnica)



PREVENCIÓN DEL ESTRÉS DEBIDO A LA FORMACIÓN DE NUEVOS GRUPOS

La transportación de los animales es indudablemente una fuente de estrés agudo. Sin embargo, el estrés se presenta a través de movimientos dentro de la propia explotación, como puede ser el ingreso de las cerdas gestantes al área de maternidad, el destete, el ingreso de la novilla preñada a un corral, etc.

En estas situaciones, la administración del Simpanorm media hora antes de la movilización del animal previene la inducción de adrenalina evitando periodos de agresión y/o miedo durante el periodo de adaptación. **El producto no produce durante este periodo de adaptación del animal ningún efecto secundario como somnolencia o estupor.**

El Carazolol no es un tranquilizante y por lo tanto no produce efectos secundarios como sueño, estupor o indiferencia al medio ambiente.

El hecho de que los animales estén calmados, juntos y a la vez concientes los vuelve más sociables entre ellos mismos, logrando una convivencia pacífica sin agresiones y sin pérdida de peso y apetito. La diferencia al tratar a estos animales con un tranquilizante es que al momento en que el efecto tranquilizante pasa, los animales inician su agresividad en ese momento, situación que no sucede con el uso de Simpanorm.

Las ventajas de usar Simpanorm pueden ser sintetizadas como sigue:

1. Embarque tranquilo pero con el animal consciente
2. Menos problemas sociales
3. Menos mortalidad o lesiones debido a aplastamientos
4. Desembarco mucho más fácil y tranquilo con menos lesiones.

<p style="text-align: center;">SIMPANORM PRUEBAS DE CAMPO</p>
--

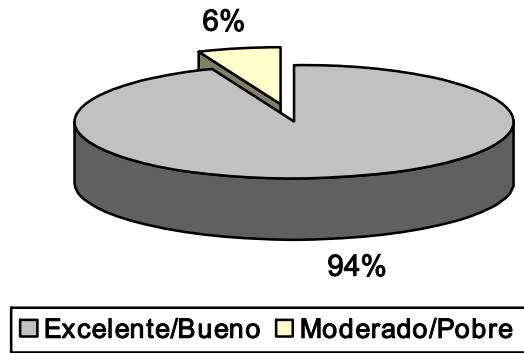
Bovinos
1807 animales

INDICACIONES	ANIMALES TRATADOS
FACILIDAD AL PARTO	19
PREVENCION DE RETENCION PACENTARIA	799
TRATAMIENTO DE RETENCION DE PLACENTA	270
INCREMENTO EN EL INDICE DE CONCEPCION EN VACAS CON UTERO HIPOTONICO	193
TRATAMIENTO DE SHOCK HIPOCALCEMICO	57
SINDROME DE LA VACA GORDA / CETOSIS	108
PREPARACION DE VAQUILLAS A PRIMERA ORDEÑA	91
PREVENCION DE ESTRES EN NUEVOS GRUPOS	270

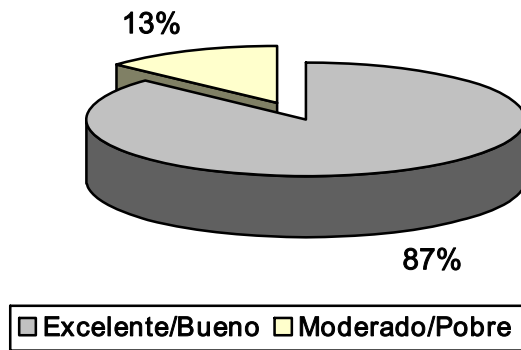
Porcinos
897 animales

INDICACIONES	ANIMALES TRATADOS
PREVENCION DE ESTRÉS AL PARTO	31
INDUCCION AL PARTO EN ASOCIACION CON PGF _{2α}	122
PREVENCION DE ESTRES AL FORMAR NUEVOS GRUPOS	600
PREVENCION DE ESTRES DEBIDO AL EMBARQUE	144

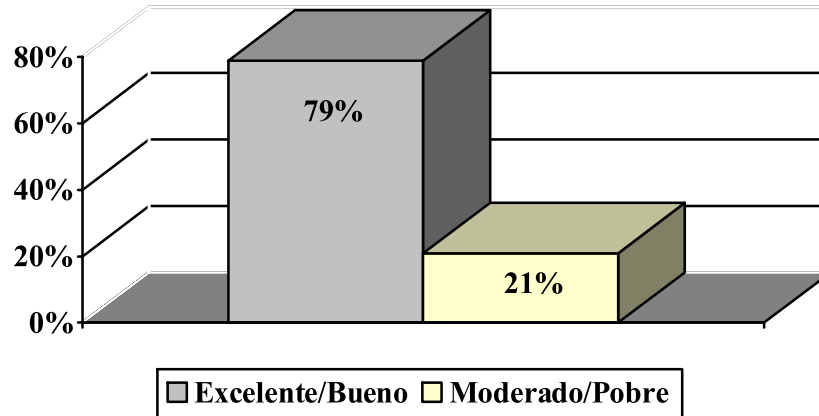
BOVINOS: Resultado global



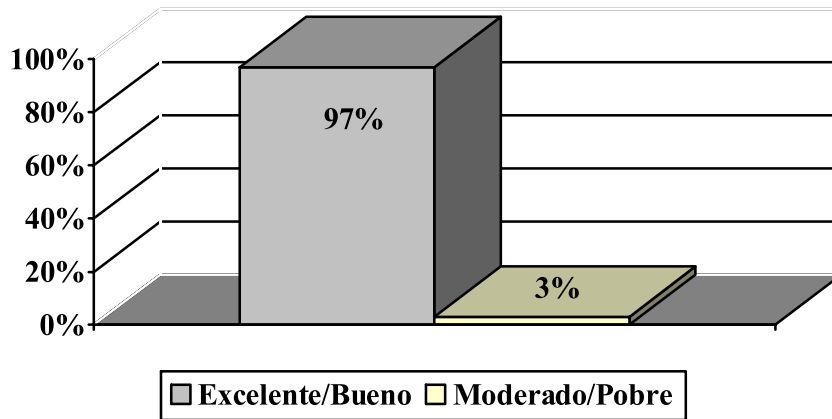
Porcinos: Resultado global



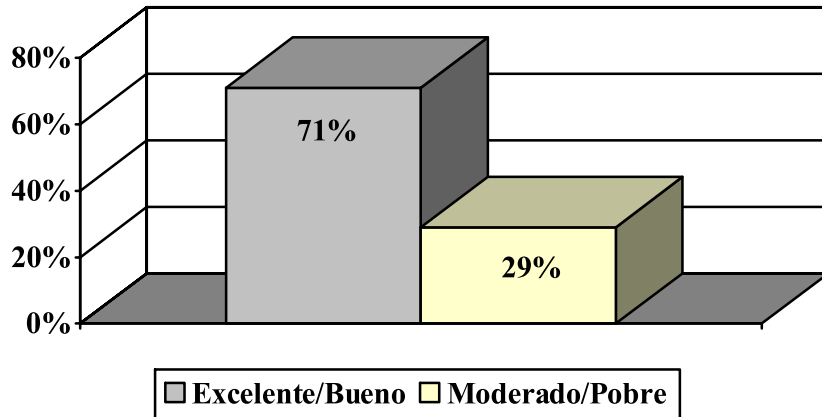
Bovinos
FACILIDAD AL PARTO
19 animales



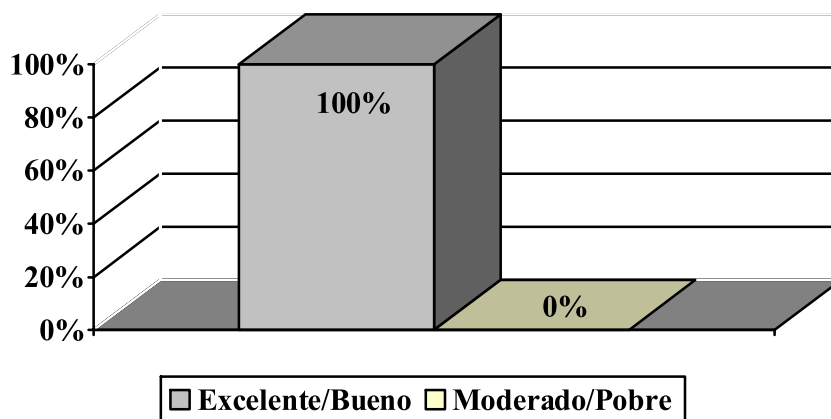
Bovinos
PREVENTIVO EN RETENCIÓN PACENTARIA
799 animales



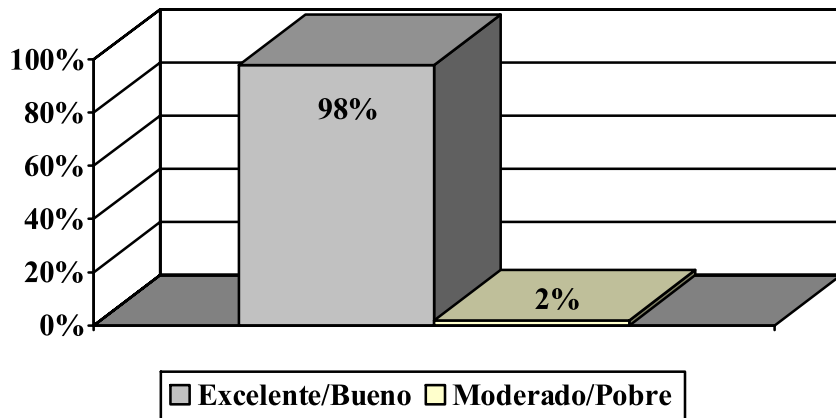
Bovinos
TRATAMIENTO DE RETENCIÓN DE PLACENTA
270 animales



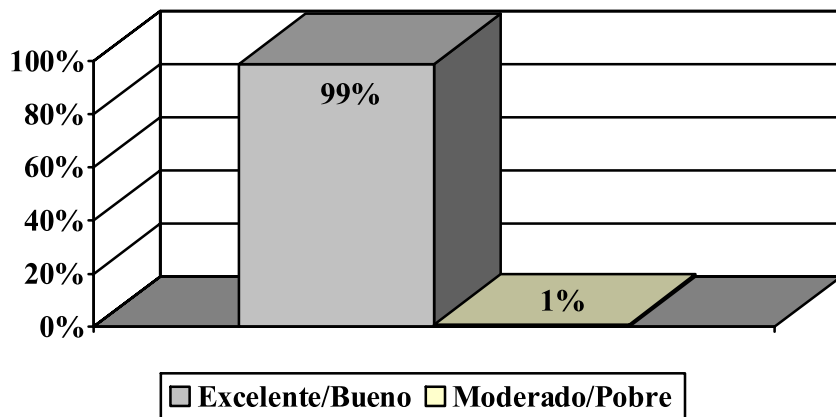
Bovinos
INCREMENTO EN EL ÍNDICE DE CONCEPCIÓN EN VACAS
CON ÚTERO HIPOTÓNICO
193 animales



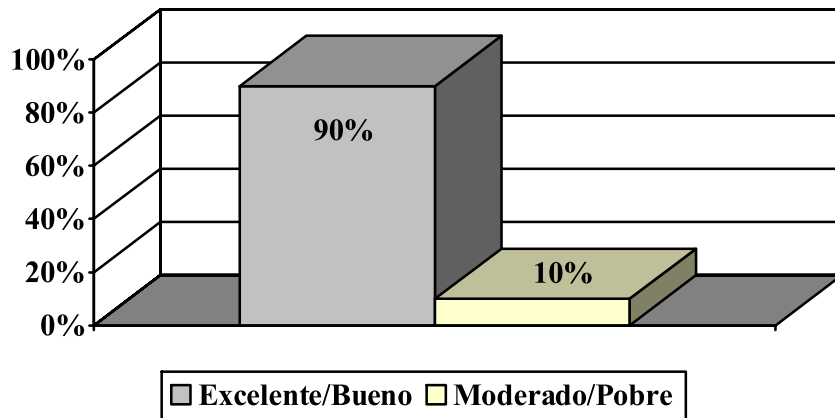
Bovinos
TRATAMIENTO DE SHOCK HIPOCALCEMICO
57 animales



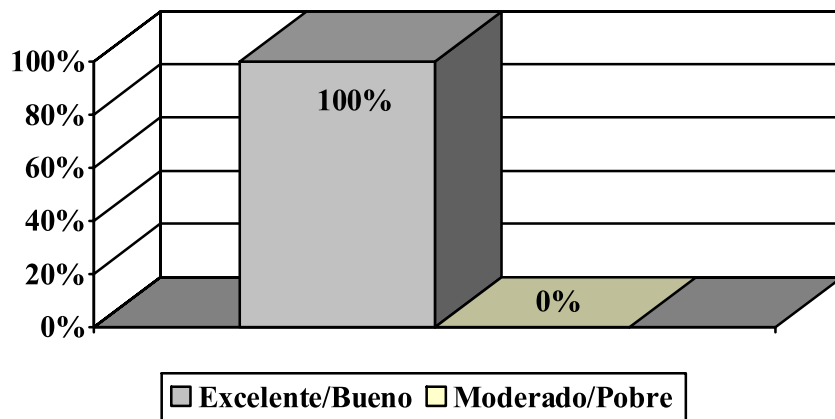
Bovinos
SINDROME DE LA VACA GORDA/CETOSIS
108 animales



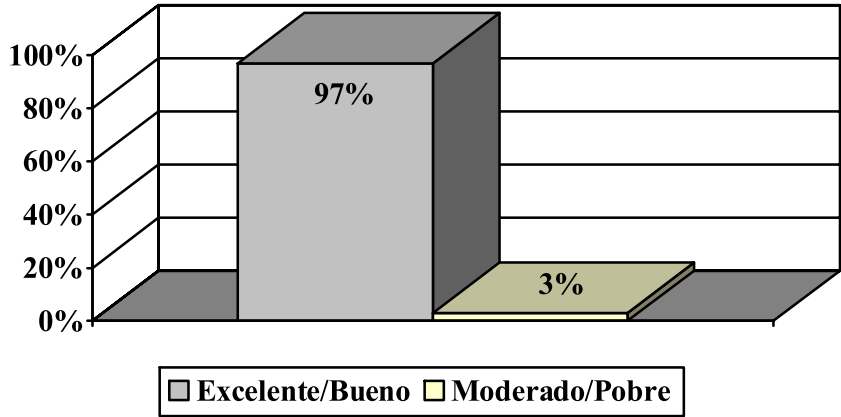
Bovinos
PREPARACIÓN DE VAQUILLAS A PRIMERA ORDEÑA
91 animales



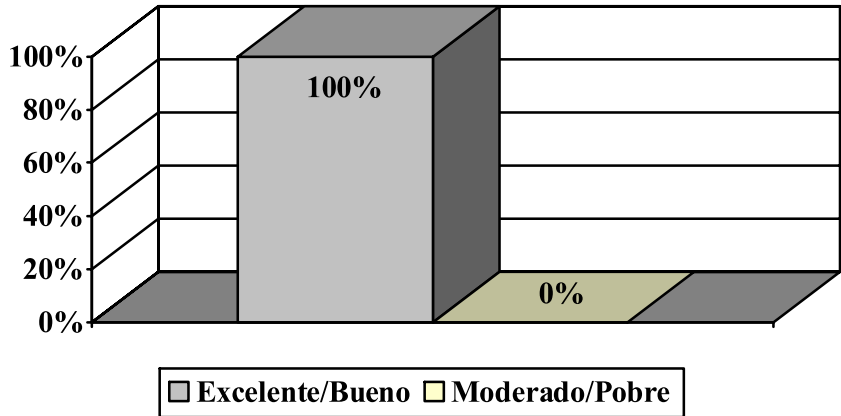
Bovinos
PREVENCIÓN DE ESTRÉS EN NUEVOS GRUPOS
270 animales



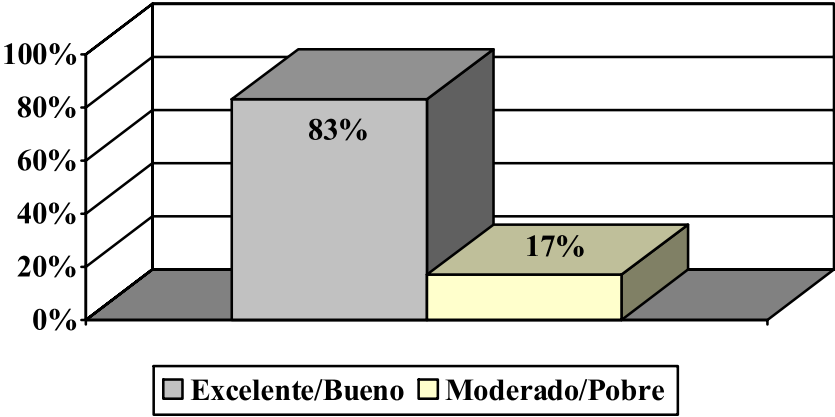
Porcinos
PREVENCIÓN DE ESTRÉS AL PARTO
31 animales



Porcinos
INDUCCIÓN AL PARTO EN ASOCIACIÓN CON PGF2 α
122 animales



Porcinos
PREVENCIÓN DE ESTRÉS AL FORMAR NUEVOS GRUPOS
600 animales



Porcinos
PREVENCIÓN DE ESTRÉS DEBIDO AL EMBARQUE
144 animales

