



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**“EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE
UN β -AGONISTA (ZILPATEROL) SOBRE
LA INCIDENCIA DEL SÍNDROME
ASCÍTICO EN POLLOS DE ENGORDA”.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS VETERINARIAS:
ÁREA MEDICINA PREVENTIVA**

P R E S E N T A

ORBELÍN SOBERANIS RAMOS

ASESOR:

MSc. LUIS OCAMPO CAMBEROS



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DECLARACIÓN

El autor da consentimiento a la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México para que esta tesis esté disponible para cualquier tipo de reproducción e intercambio bibliotecario.

MVZ. Orbelín Soberanis Ramos

AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México, lo que soy se lo debo a esta noble institución.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y al Gobierno del Estado de Guerrero por el apoyo económico que me permitió realizar estos estudios de posgrado.

A las Autoridades y Académicos de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la FMVZ, tanto que agradecer, su apoyo, transmisión de conocimientos y experiencias profesionales.

A los integrantes del Jurado: Dr. Ernesto Ávila González, Dr. Carlos López Cuello, MSc. René Rosiles Martínez, MSc. Luis Ocampo Camberos y MPA. Arturo Cortés Cuevas, por su tiempo y enriquecedores comentarios para el presente trabajo.

Al Dr. Luis Ocampo Camberos, gracias por su confianza, por brindarme esta oportunidad y sobre todo su valiosa asesoría.

Al Dr. José Juan Martínez Maya, Tutor Académico y Jefe del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, gracias por su apoyo incondicional, sin su ayuda no lo hubiera logrado

A mis amigos y compañeros del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, gracias por sus palabras de aliento y respaldo.

A la Dra. Frida Salmerón Sosa, por su amabilidad y apoyo en la parte estadística y a la MVZ. Tatiana Chávez Heres por enseñarme SPSS.

A los alumnos: Héctor E. Neve Linerio, A. Julieta Martínez Santillán y Gerardo García Hernández, mucha gracias y a todos aquellos estudiantes que dedicaron su tiempo y ayuda desinteresada.

Al personal Académico y Administrativo del Centro de Enseñanza, Investigación y Extensión en Producción Avícola (CEIEPAv), por su aportación y trabajo.

RESUMEN

SOBERANIS RAMOS ORBELÍN, “Evaluación de la efectividad de un β -agonista (zilpaterol) sobre la incidencia del Síndrome ascítico en pollos de engorda”. (Bajo la asesoría del MSc. Luis Ocampo Camberos).

Los objetivos del presente trabajo fueron evaluar un β -agonista (zilpaterol), a dosis de 2, 4 y 6 ppm, sobre la incidencia del Síndrome ascítico (SA), determinar si tiene efecto como promotor de crecimiento, y diferenciar la cantidad de grasa abdominal depositada en las canales de los pollos de engorda; además de comparar las diferencias en la sobrevivencia de estos pollos, con respecto a la presentación del SA de los diferentes tratamientos a partir de un análisis de supervivencia. Se utilizaron 952 pollos de engorda mixtos de la estirpe Ross. El experimento duró 49 días, se formaron 4 tratamientos con 7 réplicas distribuidos al azar, las dietas basales fueron a base de sorgo y pasta de soya en forma de harina con libre acceso al alimento y al agua. Se registró semanalmente (por periodo y en forma acumulada): el peso corporal, el consumo de alimento, la ganancia de peso, la conversión alimenticia, la mortalidad general, la mortalidad por SA; el criterio de inclusión fue que a la necropsia los pollos tuvieran líquido en la cavidad abdominal, hidropericardio e hipertrofia cardíaca derecha. También se evaluó la relación grasa abdominal/peso de la canal. A las variables se les realizó un análisis de varianza (ANDEVA) de un factor con medidas repetidas, comparando las medias por la prueba de Tukey y de la Mínima Diferencia Significativa (MDS). Se determinó el riesgo relativo entre los individuos expuestos al riesgo (Testigo) y los no expuestos (dieta baja, media y alta), y se realizó un análisis de supervivencia. En los resultados en los parámetros productivos no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos ($p < 0.05$). No hubo efecto entre la mortalidad general y los tratamientos, al igual que la mortalidad por SA y los tratamientos ($p < 0.05$); sin embargo, en las dietas media y alta la mortalidad por SA fue menor, en comparación con la dieta baja y el grupo testigo. La relación grasa abdominal/peso de la canal fue menor en la dieta alta que en el testigo ($p < 0.038$), se observó que en la dieta alta fue menor el peso de la grasa abdominal y el peso de la canal con respecto a la dieta media ($p < 0.032$), dieta baja ($p < 0.043$) y el testigo ($p < 0.003$). El riesgo relativo demostró que las aves del grupo testigo tuvieron 4.3 veces el riesgo de enfermar por SA en comparación con las aves que recibieron la dieta media y la dieta alta ($p < 0.05$). La probabilidad de supervivencia de la dieta alta fue constante y cercana a 1, que con respecto a las otras dietas ($p < 0.0006$).

Palabras clave: Síndrome ascítico, zilpaterol, pollos de engorda, parámetros productivos, análisis de supervivencia, riesgo relativo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La avicultura ha tenido un gran desarrollo tecnológico sobre todo en las áreas de genética y nutrición, lo que ha permitido obtener estirpes especializadas con importantes rendimientos técnicos comerciales (índice de conversión, porcentaje de viabilidad y ganancia diaria de peso) que hasta hace pocos años parecían inalcanzables ^{3, 8}. Las aves de engorda en los años 50's requerían de 14 semanas para alcanzar su peso de venta al mercado, en cambio, las aves en la actualidad tienen el potencial de alcanzar un peso de 2.6 kgs alrededor de las 6 semanas de edad ⁹. Sin embargo, este beneficio ha tenido que pagar un alto costo metabólico, que se refleja en nuevos problemas que causan elevada mortandad en las parvadas, como es el caso del Síndrome ascítico ⁸.

ÍNDICE GENERAL

DECLARACIÓN	ii
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTOS	iv
RESUMEN	v
SUMMARY	vi
ÍNDICE GENERAL	7
ÍNDICE DE CUADROS	9
ÍNDICE DE FIGURAS	10
CAPÍTULO PRIMERO	
INTRODUCCIÓN	11
Importancia del Sector Avícola	11
ASCÍTIS	16
SÍNDROME ASCÍTICO	16
Sinonimias	17
Etiología	17
Epidemiología	18
Repercusión económica	18
Patogenia	19
Signos	21
Lesiones	23
Diagnóstico	23
Prevención y Control	23
CAPÍTULO SEGUNDO	
AGONISTAS β -ADRENÉRGICOS	27
Características generales	27
Estructura básica	29
Mecanismo de acción	31
Efectos farmacológicos	33
Farmacocinética y metabolismo	34
Toxicidad	36
ZILPATEROL	36
CAPÍTULO TERCERO	
ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	41
Características generales	41
Estudios de cohorte	41
Individuos censurados	42
Tabla de vida	43
Probabilidades de supervivencia	43

CAPÍTULO CUARTO	
JUSTIFICACIÓN	45
HIPÓTESIS	45
OBJETIVO GENERAL	46
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	46
CAPÍTULO QUINTO	
MATERIAL Y MÉTODOS	47
Tipo de estudio	47
Localización del experimento	47
Características de la caseta	47
Experimento	48
Medición de las variables y análisis estadístico	50
CAPÍTULO SEXTO	
RESULTADOS	54
Parámetros productivos	54
Mortalidad general y por Síndrome ascítico	58
Relación grasa abdominal / peso de la canal	61
Riesgo relativo (RR)	62
Análisis de supervivencia	64
CAPÍTULO SÉPTIMO	
DISCUSIÓN	73
Parámetros productivos	73
Relación grasa abdominal/peso de la canal	74
Mortalidad general y por Síndrome ascítico	75
Riesgo relativo (RR)	75
Análisis de supervivencia	76
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	77
BIBLIOGRAFÍA	79

ÍNDICE DE CUADROS

1. Producción de la industria avícola mexicana 2004.	12
2. Participación porcentual de la avicultura en el PIB 2002.	15
3. β -agonistas registrados y comercializados en el mundo de uso en medicina humana (hasta 1989).	28
4. Programa de alimentación	49
5. Determinación del riesgo relativo (RR).	52
6. Resultados semanales de los parámetros productivos a los 49 días de experimentación.	55
7. Ganancia de peso acumulada.	56
8. Consumo de alimento acumulado.	57
9. Mortalidad general y por Síndrome ascítico.	58
10. Relación grasa abdominal / peso de la canal	61
11. Resultados del riesgo relativo	63
12. Tabla de vida global de pollos con SA.	64
13. Tabla de vida de pollos con SA del grupo testigo.	68
14. Tabla de vida de pollos con SA que recibieron la dieta baja.	69
15. Tabla de vida de pollos con SA que recibieron la dieta media.	70
16. Tabla de vida de pollos con SA que recibieron la dieta alta.	71

ÍNDICE DE FIGURAS

1. Producción de pollo en México (1994-2005*).	11
2. Consumo per-cápita de pollo en México (1994-2005).	13
3. Principales países consumidores de carne de pollo 2004.	14
4. Circulación pulmonar bajo condiciones normales.	20
5. Factores de riesgo involucrados en la presentación del Síndrome ascítico.	22
6. Estructura general de las fenetanolaminas agonistas β -adrenérgicos.	30
7. Estructura de las catecolaminas naturales: norepinefrina y epinefrina.	30
8. Estructura general de los agonistas β -adrenérgicos.	31
9. Ganancia de peso acumulada.	56
10. Consumo de alimento acumulado.	57
11. Mortalidad general.	59
12. Mortalidad por Síndrome ascítico.	60
13. Relación grasa abdominal / peso de la canal	62
14. Función de mortalidad por SA.	65
15. Curva de supervivencia global por SA.	66
16. Tasa de riesgo acumulado o densidad de incidencia por SA.	67
17. Comparación entre tratamientos de la función de supervivencia.	72

CAPÍTULO PRIMERO

INTRODUCCIÓN

Importancia del Sector Avícola Mexicano

La industria de la carne de pollo es la rama de la ganadería en México, que en mayor medida ha expandido sus sistemas productivos y su oferta. La producción de pollo durante el periodo de 1994 a 2004 presentó una tasa media de crecimiento anual (TMCA) del 5.6%. Entre 2002 y el 2003 la producción se incrementó en un 6%; en el 2004 se incrementó en un 4% lo que representa 2,389 millones de toneladas. En el 2005 se estimó un incremento en la producción del 6% ^{1, 2, 3, 4} (Figura 1).

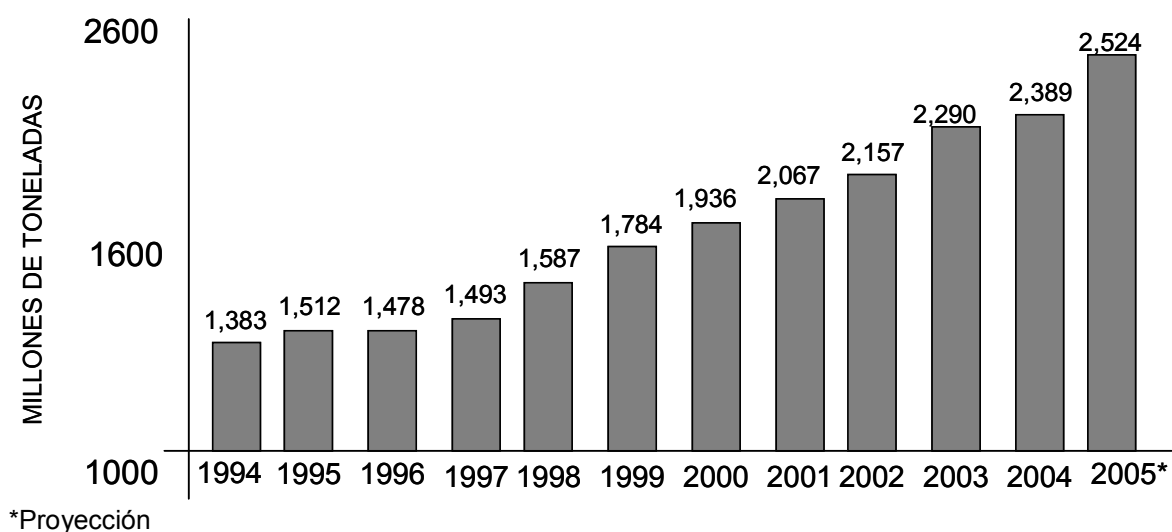


Figura 1. Producción de pollo en México (1994-2005*) ¹.

Esta tasa de crecimiento anual sostenido, le ha permitido a la Industria Avícola Mexicana consolidarse a lo largo del último decenio, a tal grado que la producción para 2004 registra un valor superior a los 54 mil millones de pesos debido a la producción de 2.3 millones de toneladas de carne, 2.1 millones de toneladas de

huevo y 12 mil toneladas de pavo; situando a México como el cuarto productor mundial de carne de pollo y el sexto productor mundial de huevo para plato ^{1, 3, 6} (Cuadro 1).

CUADRO 1 PRODUCCIÓN DE LA INDUSTRIA AVÍCOLA MEXICANA 2004 ¹		
PRODUCTO	VOLUMEN (TONELADAS)	VALOR DE LA PRODUCCIÓN (MILLONES DE PESOS)
Huevo	2,198,276	\$20,597,846.00
Pollo	2,389,715	\$33,240,935.00
Pavo	12,967	\$427,911.00
Total	4,600,958	\$54,266,692.00

Además, este sector juega un papel importante en la alimentación del mexicano, se estima que en años recientes, el 62.6% de los ciudadanos incluyen en su dieta productos como huevo y pollo^{1, 3, 4}. Por lo que en México el consumo *per-cápita* de carne de pollo ha aumentado de 19.86 Kgs en el 2000 a 23.4 Kgs durante 2004, lo que representa un incremento del 17%; para el 2005 se proyecta un consumo de 24.44 Kgs ⁵ (Figura 2). A nivel mundial, el mayor consumidor de carne de pollo en el 2004 fue Estados Unidos de Norteamérica con un consumo per-cápita de 44.7 kgs, destacando otros países como: Arabia Saudita con 36.3 kgs, Malasia con 35.6 kgs, Brasil con 32.4 kgs, Canadá con 30.7 kgs y México con 23.4 kgs ¹ (Figura 3).

Entre los diversos factores que favorecen el consumo de este producto por la población mexicana, se destacan: a) puntos de venta más cercanos del consumidor, b) mayor confianza por parte del consumidor en la calidad del producto (frescura), c) aumento de restaurantes de comida rápida, d) percepción del consumidor de un producto de alta calidad a precios accesibles, e) tendencia

del consumo hacia carnes con bajo contenido de grasa y, f) un tipo de carne que permite diferentes variedades de preparación ^{1, 2, 3, 5}.

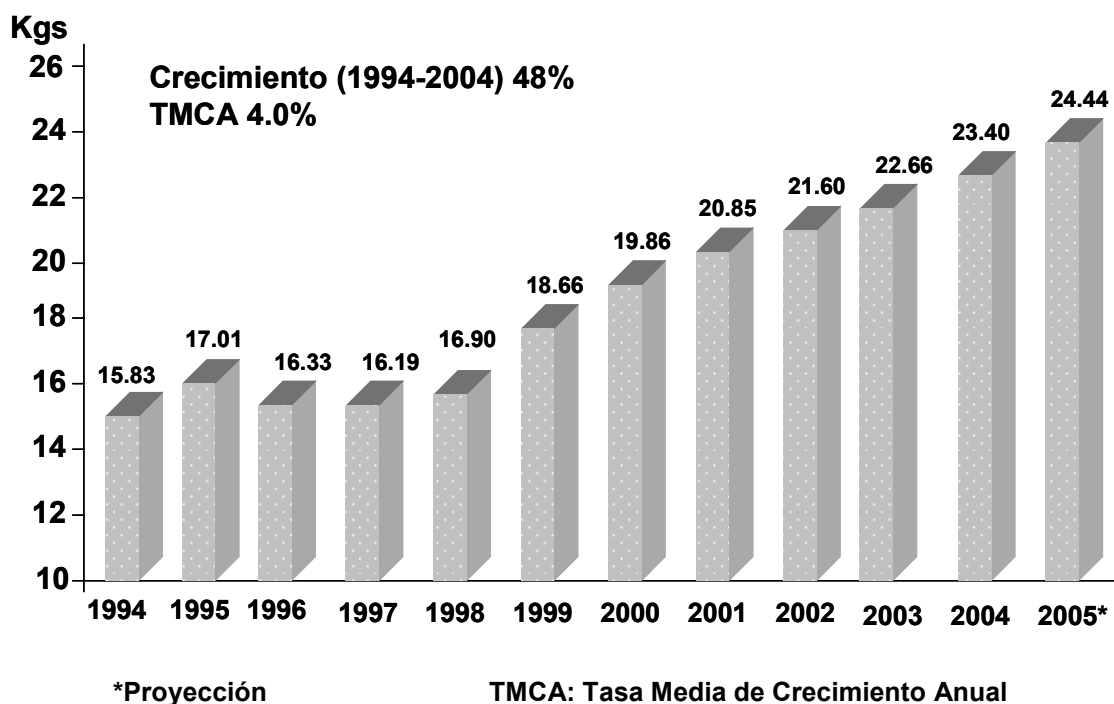
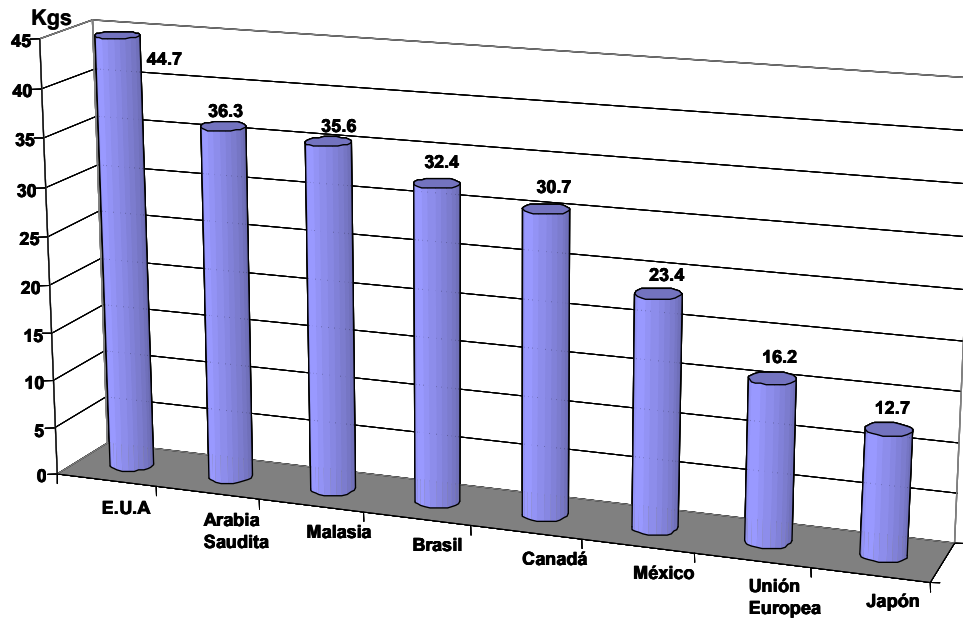


Figura 2. Consumo per-cápita de pollo en México(1994-2005*) ⁵.

En la década de los 90's y en el presente, la avicultura mexicana se ha posicionado como el subsector más dinámico del sector pecuario, mismo que se reflejó en el Producto Interno Bruto (PIB) del subsector pasando del 23.80% en 1994 hasta el 40.27% en el 2002, a un ritmo de crecimiento promedio anual del 6.8%, crecimiento similar al observado por ramas productivas netamente exportadoras ^{1, 3, 6} (Cuadro 2).



*Cifras preliminares

Figura 3. Principales países consumidores de carne de pollo 2004* (Consumo per-cápita) ⁵.

La producción de pollo viene presentando la mayor participación porcentual en mercado de carnes. En 1995 la de bovino participó con 26%, la de porcinos 17%, la de ovicaprinos 1.5% y la de aves 28% (el resto 27.5% correspondió al huevo). Para 2002, esta producción se había modificado pero manteniéndose la carne de pollo en primer lugar con 31.5%, decreciendo la participación de la de res, cerdo y ovicaprino. Así, el porcentaje en este mercado fue: la de res 21.89%, la de cerdo 15.78% y la de ovicaprinos 1.15% (el restante porcentaje 29.65% fue aportado por el huevo) ².

CUADRO 2			
PARTICIPACIÓN PORCENTUAL DE LA AVICULTURA EN EL PIB 2002 ⁵.			
	AVES^{1/} 2002	HUEVO 2002	AVICULTURA 2002
En el PIB Total	0.485	0.234	0.719
En e PIB Agropecuario	9.526	4.596	14.122
En el PIB Pecuario	20.723	19.552	40.275
^{1/} Carne de ave donde el 95% corresponde a pollo Para el cálculo se comparó el PIB contra el valor de la producción deflactado con el INPC (1993=100) Nota: La estimación puede modificarse debido al ajuste que realiza el PIB trimestral con el anual			

Algunas variables que explican este notable comportamiento en los últimos años, son ^{5, 7}:

- Un mercado interno cautivo.
- El poder adquisitivo de la población y los cambios en los hábitos de consumo.
- Barreras de tipo económico y político adoptadas en los últimos años a favor de la agricultura nacional y en contra de las importaciones

Pero también aunado a lo anterior, la avicultura ha tenido un gran desarrollo tecnológico sobre todo en las áreas de genética y nutrición, lo que ha permitido obtener estirpes especializadas con importantes rendimientos técnicos comerciales (índice de conversión, porcentaje de viabilidad y ganancia diaria de peso) que hasta hace pocos años parecían inalcanzables ^{3, 8}. Las aves de engorda en los años 50's requerían de 14 semanas para alcanzar su peso de venta al mercado, en cambio, las aves en la actualidad tienen el potencial de alcanzar un peso de 2.6 kgs alrededor de las 6 semanas de edad ⁹. Sin embargo, este beneficio ha tenido que pagar un alto costo metabólico, que se refleja en nuevos problemas que causan elevada mortandad en las parvadas, como es el caso del Síndrome ascítico ⁸.

ASCITIS

El uso indistinto de los términos ascitis y Síndrome ascítico (SA) ha creado confusión durante mucho tiempo y se han utilizado erróneamente como sinónimos, por lo que es importante diferenciar que la ascitis no es una enfermedad, sino una condición patológica que se caracteriza por el aumento de líquido linfático que normalmente se encuentra en pequeñas cantidades en los espacios peritoneales^{10, 11, 12}, los pollos de engorda normalmente entre las 6^a y 8^a semanas de edad tiene de 1 a 3 ml de líquido linfático en el saco pericárdico, cantidades mayores de 4 ml se consideran como anormales¹². Las aves presentan ocho cavidades celómicas y dependiendo de la causa de la ascitis la mayor cantidad de fluido linfático se encuentra en el espacio hepato-peritoneal ventral, en el saco pericárdico y en el espacio peritoneal intestinal^{11, 12}. La ascitis es una lesión que puede resultar de uno o más cambios fisiológicos causados por incremento en la producción o decremento de la remoción de fluido linfático peritoneal. La ascitis puede estar asociada con la obstrucción del drenado del fluido linfático como ocurre en el carcinoma peritoneal; también puede resultar de la disminución de la presión oncótica plasmática, como ocurre en caso de anemia o en hipoproteinemia. La ascitis y el edema pueden ser resultado de fugas de fluido debido al aumento de la permeabilidad vascular causada por un agente oxidante o químico, pero la causa más frecuente de ascitis en las aves se debe al aumento de la presión portal, principalmente a consecuencia de una falla ventricular derecha o por lesión hepática¹³.

SÍNDROME ASCÍTICO (SA)

El SA es un trastorno fisiopatológico generalizado que se manifiesta por:^{12, 13, 14, 15.} hipertrofia e hipertensión arterial pulmonar, hipertrofia cardiaca derecha, congestión vascular crónica pasiva generalizada, aumento de la presión hidrostática venosa, cardiomegalia, flacidez cardiaca, pérdida del tono cardiaco del miocardio, hidropericardio, edema, hepatopatías y acumulación de trasudado

no inflamatorio de baja densidad, constituido por linfa y plasma sanguíneo en una o más de las cavidades celómicas del pollo de engorda.

Sinonimias

Al SA también se le conoce como: edema aviar, ascitis idiopática, síndrome de las grasas tóxicas, edema de las alturas, poliserositis, enfermedad del edema, bolsa de agua, toxemia alimenticia, enfermedad del corazón redondo y recientemente se le ha denominado técnicamente como Síndrome de hipertensión pulmonar ^{13,16}.

Etiología

Las investigaciones realizadas por diversos autores, sugerían en un principio, que el SA es consecuencia de la interacción de múltiples factores etiológicos, entre los que destacan principalmente: ^{17, 18}

a) genéticos: estirpe o línea genética ^{11, 14, 19}, incremento en la ganancia del peso corporal del pollo de engorda ²⁰, relación entre la velocidad de desarrollo, la masa muscular y las vísceras ^{17, 21}, el sexo del animal ^{11, 22, 23}.

b) ambientales: elevada altitud ¹⁹, baja temperatura en la crianza del pollo ²⁰, presión atmosférica y nivel de oxígeno ^{24, 25}, ruido ¹⁷, mala ventilación ²⁵ e iluminación ^{11, 26}.

c) alimentarios: contenido y balance de proteína-energía ¹¹, tipo y calidad de nutrimentos ¹¹, forma física del alimento (pellet o harina) ²⁷, nivel de minerales en la dieta (sodio) ²⁸, aditivos ¹⁷, aminoácidos (lisina) ²⁹ y restricción alimenticia ¹⁸.

d) manejo zootécnico del sistema de engorda: condiciones patológicas del huevo y del embrión durante la incubación o acción de agentes patógenos (virus, bacterias, parásitos, etc.) ^{30, 31}, peso del huevo ³², aquellas derivadas del transporte del pollito de la incubadora a la granja ^{17, 33}, sistema y técnica de crianza y engorda ¹⁷, y manejo zoonosanitario como: programas de vacunación y control de agentes tóxicos (toxinas vegetales, micotoxinas) ³⁴.

e) farmacológicas ¹⁷: pesticidas, desinfectantes, fármacos y biológicos (vacunas).

Epidemiología

Maxwell y col^{35, 36}, en 1997 y 1999 realizaron un estudio a nivel mundial que determinó una incidencia aproximada del 4.7%, con variaciones mensuales en los promedios durante el año (meses con una baja incidencia de 3.25%, con alta incidencia de 10.25%^{17, 36}) en 32 países de seis continentes, siendo la incidencia más baja (2.7%) en aquellos que utilizan rotación de coccidiostatos, en comparación con aquellos que no lo hacen (8.0%). Los países cálidos tienen una incidencia de SA significativamente mayor (5.6%) que los países con climas más fríos, donde el valor promedio fue de 1.4%^{35, 36}.

López y col^{37, 38} indican que a mediados de los 60's el SA fue descrito en Latinoamérica en aquellos países en donde se producía pollo de engorda en grandes altitudes como Bolivia, Colombia y Perú. En México se mencionó en 1972 y el primer artículo publicado lo presentó Estudillo en 1975³⁷. Sin embargo es difícil estimar la magnitud y distribución del problema, debido en parte a la resistencia de los productores a revelar información sobre sus sistemas y niveles de producción, a la falta de datos epidemiológicos sistematizados y a la variabilidad, discrepancia, inconsistencia y a las contradicciones entre las fuentes y los métodos de colección de datos¹⁷. La encuesta de 1999, considera que la incidencia en México es de 2 a 3%, con un máximo de 6% en meses de alta incidencia y 2% para meses de baja incidencia³⁵.

Repercusión económica

Se estima que la mortalidad por SA está entre un 5 y hasta un 20%, considerando que aproximadamente se producen anualmente 40 mil millones de pollos por todo el mundo, es evidente que las pérdidas económicas por SA son significativas^{9, 39}. Lo que representa pérdidas mundiales anuales de aproximadamente mil millones de dólares^{35, 36}.

En México López y col⁴⁰ estiman que en 1985 estas pérdidas representaban el orden de los 40 millones de dólares al año; posteriormente en 2001, calculan pérdidas por 3.5 millones de dólares al año sólo considerando la mortalidad, sin tomar en consideración las pérdidas por ganancia de peso corporal e incremento en el tiempo del ciclo productivo³⁷ y por decomisos en las plantas de procesamiento (alrededor del 0.2 al 0.5%)²¹.

Patogenia

El SA en pollos de engorda se considera un trastorno fisiopatológico irreversible, no contagioso y secundario a la ocurrencia de diversos eventos fisiológicos^{17, 41}.

Partiendo de una circulación pulmonar bajo condiciones normales (Figura 4), el SA se desencadena por una condición de hipoxia, que es promovida en gran medida por el desequilibrio entre las necesidades de oxigenación para el crecimiento del tejido muscular de las estirpes de pollo de engorda, que actualmente tienen una elevada ganancia de peso corporal y baja capacidad del sistema respiratorio y cardiovascular para cubrir las demandas del organismo^{11, 21}.

En el sistema circulatorio la sangre desoxigenada (venosa), llega por el lado derecho del corazón que la impulsa hacia los pulmones, donde el intercambio gaseoso se realiza al liberar los eritrocitos el bióxido de carbono (CO₂) y captar el oxígeno. Esta sangre (arterial), ya rica en oxígeno, circula de los pulmones al lado izquierdo del corazón que la bombea al resto del cuerpo^{8, 21}.

En la hipoxia, hay una menor concentración de oxígeno en los tejidos que provoca varias reacciones, entre ellas la del aumento del hematocrito, lo que hace que la sangre sea más viscosa, por lo que el corazón aumenta su trabajo para impulsar la sangre hacia los pulmones^{8, 42}. El corazón de las aves no es un órgano diseñado para trabajar a elevadas presiones, por lo que desencadena una hipertrofia derecha y después flacidez del tejido, aunado al bloqueo en el tránsito sanguíneo por el daño pulmonar, lo que produce una elevación de la presión

sanguínea a nivel de la arteria pulmonar y un aumento en la actividad muscular del ventrículo derecho ⁸.

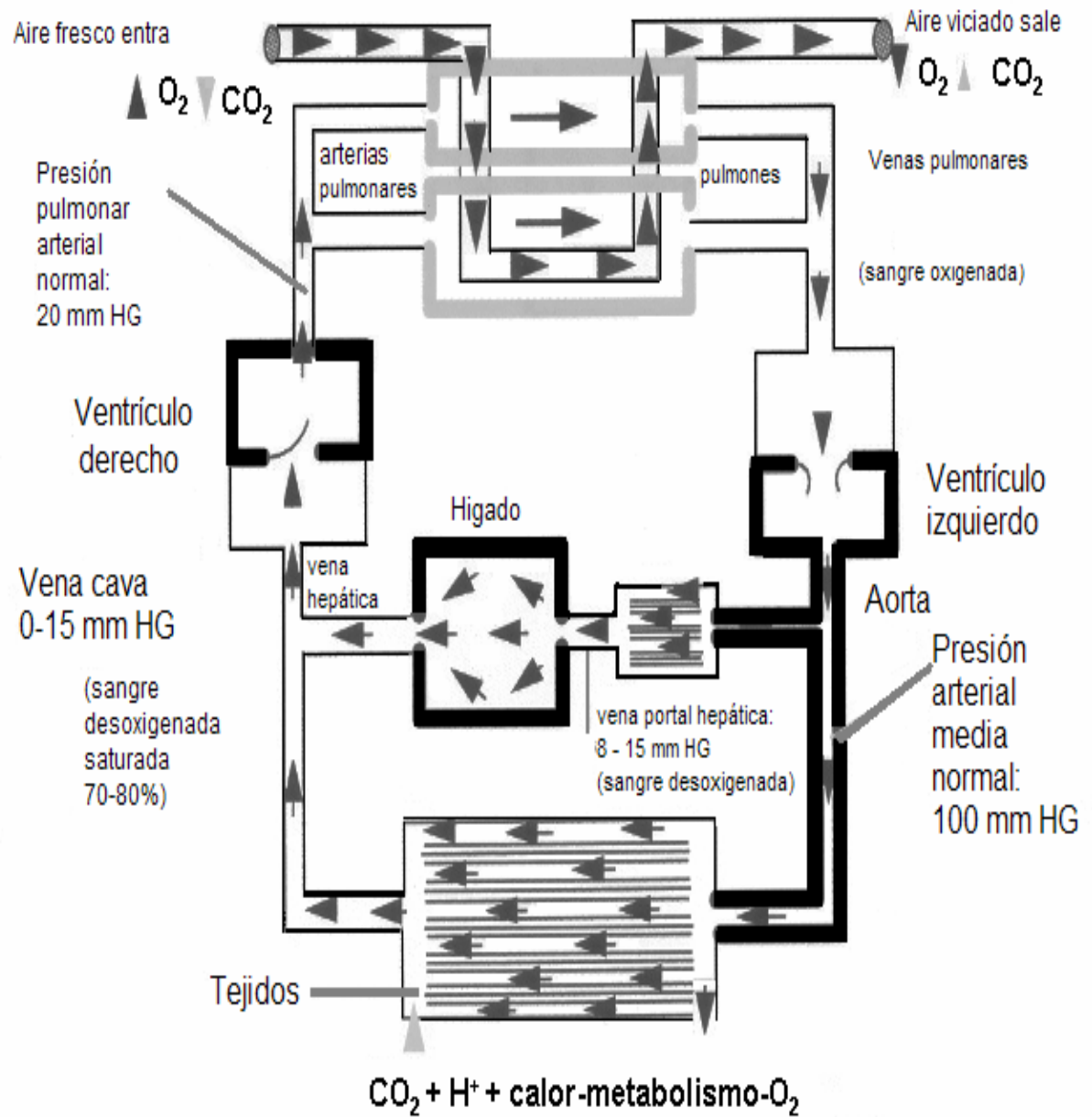


Figura 1. Circulación pulmonar bajo condiciones normales ²¹.

El incremento de la presión sanguínea, se transmite progresivamente a los capilares pulmonares hasta causar edema pulmonar, lo que disminuye aún más la capacidad de intercambio gaseoso. La prolongación de este proceso provoca una

paulatina dilatación del ventrículo derecho que finalmente ocasiona fallas en la válvula de la aurícula ventricular derecha y permite el retorno venoso a las cámaras anteriores, incrementando la presión que soporta la aurícula derecha. Frente a esta falla cardiaca derecha, generalmente se produce un aumento de la presión hidrostática de todo el sistema venoso (congestión crónica pasiva), los órganos se congestionan (especialmente el hígado), aumenta la presión y se produce la extravasación y edema generalizado que se traduce en hidropericardio y SA ^{8, 21}.

Existen varios factores de riesgo que incrementan la tasa metabólica, los requerimientos de oxígeno o la producción de calor corporal (los que influyen en el aumento del flujo sanguíneo y el rendimiento cardíaco) o factores secundarios que inciden en la resistencia del flujo sanguíneo al pulmón; provocando mayor incidencia del SA ^{13, 43} (Figura 5).

Signos

Los principales signos clínicos son: distensión progresiva del abdomen, jadeo, cresta y barbillas cianóticas, cresta atrofiada, cabeza pálida, boqueo, letargia, plumaje erizado y opaco, la piel se torna roja y los vasos periféricos aparecen congestionados, pueden presentar diarrea ^{10, 13, 21}. Los pollos afectados caminan con dificultad y cuando se manipulan, el fluido en la cavidad abdominal se puede palpar ¹². No todas las aves con SA presentan líquido en cavidad abdominal sobre todo en los primeros estadios de la enfermedad ²¹.

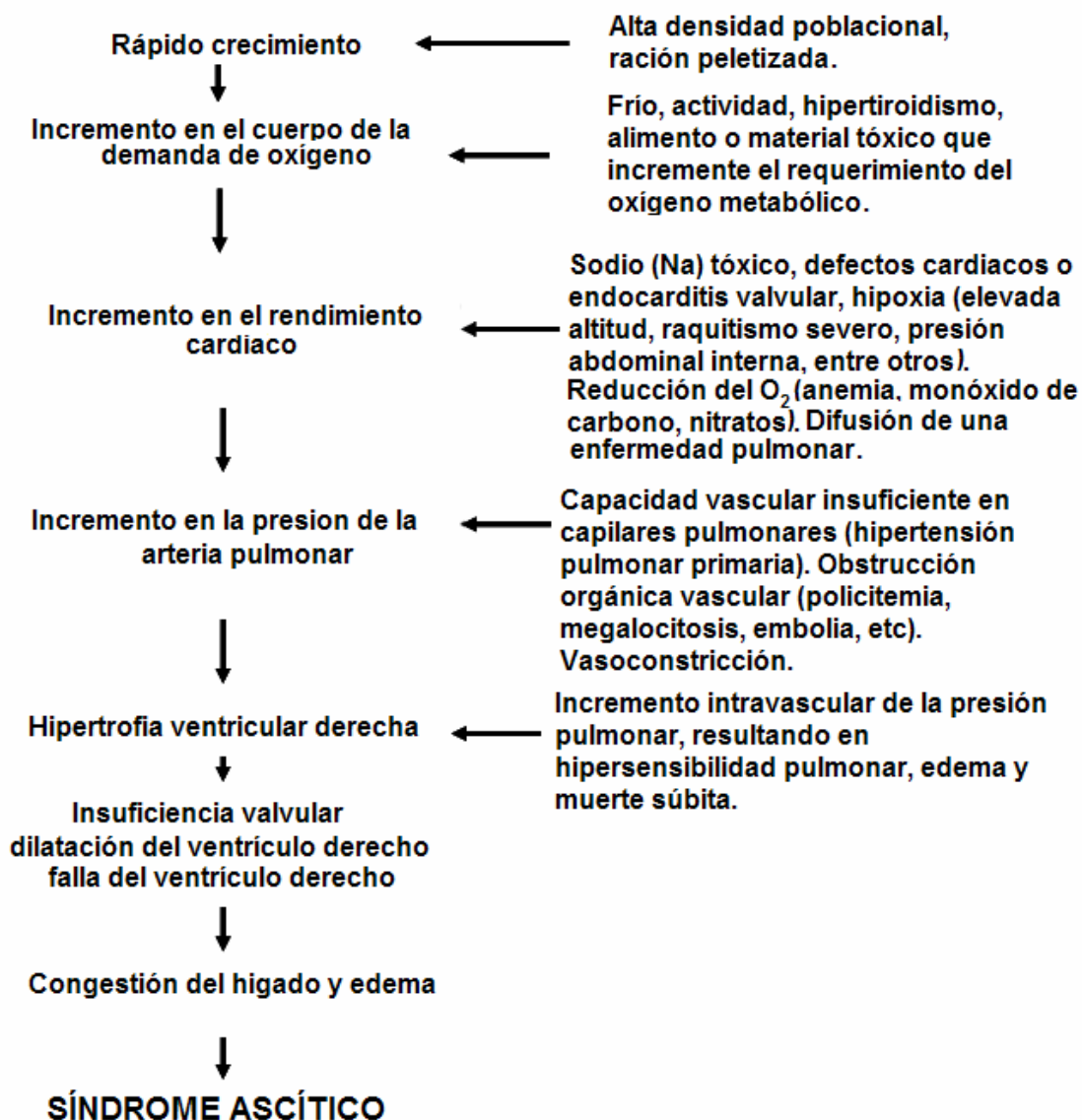


Figura 5. Factores de riesgo involucrados en la presentación del SA ⁴³.

Lesiones

Los órganos más afectados son el corazón, los pulmones, el hígado, los riñones y el intestino ²¹. En el corazón, al inicio del SA se dilata el ventrículo derecho y la pared se torna flácida; posteriormente, en caso de sobrevivir, la pared del ventrículo derecho se hipertrofia y se observa el corazón redondo y se aprecian petequias en la grasa coronaria y el miocardio ²¹. Se observa cardiomegalia, hidropericardio, hipertrofia cardíaca derecha, flacidez y pérdida del tono del miocardio ^{12, 13, 14, 15, 21}.

Los pulmones presentan áreas pálidas y su coloración varía de gris hasta sensiblemente rojizos y presentan edema ^{12, 13, 14, 15., 21, 40}.

El hígado en estadios tempranos presenta bordes redondeados, en la etapa intermedia muestra alargamiento y congestión, seguido de una disminución en su tamaño y obscurecimiento; en la etapa terminal se observa disminuido de tamaño, cirrosis, presencia de plasma que trasudaba de su superficie hacia la cavidad abdominal ^{21,40}. Los riñones aumentan de tamaño y se observan congestionados ²¹.

Diagnóstico

Para realizar un buen diagnóstico se debe considerar la historia clínica, la signología y los hallazgos a la necropsia ²¹.

Prevención y control

Considerando los factores de riesgo involucrados en el SA las acciones de prevención y control están encaminadas al establecimiento, por un lado, de programas integrales de manejo e higiene ⁴⁴, y por el otro, programas de selección genética que consideren un mejor balance entre el sistema músculo esquelético y el respiratorio-pulmonar, y no solo un mayor crecimiento o mejor conversión alimenticia ⁴⁵.

En la prevención, los factores a considerar son: calidad genética de la estirpe, ya que la mayor incidencia de SA se presenta en las líneas genéticas de rápido crecimiento, por lo que las compañías de progenitoras de Estados Unidos de Norteamérica están buscando índices de selección genética que les permita resolver en un futuro el mantenimiento de la salud e integridad del sistema cardiovascular y la adaptabilidad a los estados de tensión ^{8, 46}.

Calidad del huevo y la incubación en excelentes condiciones zoonosanitarias, donde es sumamente importante considerar el nivel de oxígeno ⁴⁷, la temperatura, la humedad, el control microbiológico del ambiente ³⁰. Se conoce que ciertos agentes patógenos (*Apergillus spp*) inducen mal desarrollo embrionario y daño pulmonar, haciéndolo susceptible al SA ¹⁷. Adecuado transporte del pollito desde la incubadora hasta las granjas de producción, donde es importante considerar el medio de transporte, la duración, la distancia, la temperatura y ventilación, ya que el mal manejo de estos factores se asocia con una mayor incidencia del SA ⁴⁸.

En cuanto a la recepción del pollo en la granja, se debe de cuidar la temperatura y el sistema de calentamiento, ya que las criadoras de gas consumen oxígeno y producen CO², a diferencia de las lámparas infrarrojas; además una temperatura inadecuada de recepción, puede predisponer a los pollitos a activar mecanismos fisiológicos reguladores de adaptación cuyas múltiples manifestaciones podrían ser el SA ^{17, 19}.

Durante la crianza se deben considerar las condiciones ambientales ¹⁷, el programa de manejo de la temperatura en las casetas ^{19, 22, 49, 50}, constantes de humedad y ventilación ^{51, 52}, densidad poblacional, espacio vital del alojamiento en la caseta ⁴¹, horas luz, entre los más importantes ^{26, 53, 54}.

Se han estudiado distintos aspectos de la dieta de los pollos de engorda para prevenir y controlar el SA, entre los que destacan: a) el desbalance entre la proteína y la energía, ya que dietas altas en energía metabolizable inducen mayor demanda de la tasa metabólica basal y de oxígeno, lo cuál si no se satisface conduce al pollo a la hipoxemia y por ende a hipertensión arterial pulmonar y a SA^{51, 52}, b) la forma física del alimento, en pellet o harina, Estrada encontró 4.9 veces mayor mortalidad por SA en dietas peletizadas respecto a los pollos que recibieron dietas en harina²⁷, c) asimismo se han hecho investigaciones con respecto al contenido de sodio, ya que un alto consumo produce vasoconstricción pulmonar y vasopresión cardiotónica lo que puede iniciar el desarrollo del SA^{17, 28}.

Una práctica utilizada es la implementación de programas de restricción alimenticia en distintas etapas de la crianza del pollo, con variantes en cuanto a restricción de la cantidad diaria total, disminución del tiempo de acceso, limitación del consumo *ad libitum* en días alternados y combinaciones de los programas anteriores; produciendo que se de un mayor desarrollo corporal al final de la engorda, disminuyendo la mortalidad y reduciendo el consumo de alimento durante el crecimiento^{16, 18, 37, 43, 55, 56, 57}. Aunado a lo anterior se han utilizado en las dietas la inclusión de vitamina C⁵⁸, lisina⁵⁹, metionina-zinc y metionina-manganeso^{60, 61}, coenzima Q₁₀^{15, 62}. Sin embargo, es importante destacar que si bien estos programas reducen la mortalidad por SA, también afectan el comportamiento productivo, debido a que pueden provocar una disminución de 100 a 150 g en la ganancia de peso así como reducción en el rendimiento de la canal²¹. Además, bajo estas circunstancias se debe poner atención al suministro de agua, a los programas y medidas de medicina preventiva con base en la situación epidemiológica de la zona y al control de contaminantes, tanto químicos, como tóxicos y pesticidas.

Sin embargo, a pesar de las investigaciones realizadas para prevenir y controlar esta enfermedad, todavía el problema no se ha resuelto, por lo que los avances para su control pueden surgir de estudios encaminados a mantener la integridad del sistema cardiovascular y respiratorio ¹⁶, a través del uso de sustancias químicas que estimulen a estos sistemas, como es el caso de los β -agonistas.

CAPÍTULO SEGUNDO

AGONISTAS β - ADRENÉRGICOS

Características generales

Las aminas simpaticomiméticas también llamadas agonistas β -adrenérgicos se definen como sustancias que estimulan la actividad intrínseca y actúan como mediadores biológicos. Son sintetizados químicamente y tienen una estructura química similar, así como propiedades parecidas a las catecolaminas⁶³. Se han utilizado en Medicina humana y veterinaria desde hace más de 50 años, principalmente para el tratamiento de problemas respiratorios (broncodilatación), como antiabortivo en humanos y animales, y para tratar el bloqueo cardiaco en perros. Las respuestas fisiológicas se producen cuando estos agonistas β -adrenérgicos se unen a los receptores celulares adrenérgicos, llamados alfa (α), beta (β) y gama (γ). Los receptores β -adrenérgicos están presentes en la mayoría de las células de los mamíferos, se localizan por fuera de la superficie de la membrana celular y con ello, reconocen y ligan el acoplamiento de los β -agonistas como fármaco. Aunque la distribución de los subtipos (β -1, β -2, β -3) y la proporción de cada uno varía entre tejidos en una especie dada; por lo general, los β 1 predominan en el corazón estimulando su inotropismo (fuerza de contracción) y en el músculo liso intestinal induciendo relajación, mientras que a los β -2 se les localiza en los bronquios y músculo uterino, induciendo relajación en ambos casos. Para los receptores β estos componentes son los más parecidos a una parte del sistema de la enzima adenil ciclasa (AMP). La fijación de los β -adrenérgicos a estos receptores permite la acumulación del AMP cíclico; el cuál permite la relajación de la musculatura lisa de los bronquios y del útero debido a la estimulación de los receptores β -2. Por lo tanto, el tratamiento de las enfermedades respiratorias con fármacos betamiméticos se consideran selectivos, gracias a su acción broncodilatadora⁶⁴.

Los agonistas fisiológicos son la adrenalina y noradrenalina. La noradrenalina constituye una catecolamina del grupo de las fenetanolaminas, también es

considerada como un neurotransmisor del sistema nervioso simpático, que se biosintetiza a partir de la tirosina y circula en el suero en concentraciones relativamente elevadas. La adrenalina se sintetiza y secreta en la médula adrenal; circula en menores concentraciones que la noradrenalina en la mayoría de los mamíferos, pero en situaciones de estrés, responde en mayor proporción que la noradrenalina. La noradrenalina es más selectiva de receptores α y la adrenalina actúa sobre ambos, con mayor selectividad por los β , pero con un efecto α más dominante ^{65, 66, 67}.

Existen más de 20 compuestos considerados como β -agonistas aprobados en Medicina humana en el mundo, en el Cuadro 3 se presentan los diferentes β -agonistas registrados y comercializados en Medicina humana hasta 1989 ⁶⁴.

CUADRO 3	
β-AGONISTAS REGISTRADOS Y COMERCIALIZADOS EN EL MUNDO DE USO EN MEDICINA HUMANA (HASTA 1989) ⁶⁴.	
Bitoterol	Mabuterol
Carbuterol	Metoxifenamina
Clenbuterol	Orciprenalina
Cloroprenalina	Pirbuterol
Epinefrina	Procaterol
Fenoterol	Reproterol
Formoterol	Rimiterol
Hexoprenalina	Salbutamol
Isoprenalina	Terbutalina
Isoetarina	Tolubuterol

También en Medicina veterinaria se utilizan los β -agonistas, pero a diferencia de Medicina humana muy pocos compuestos existen en el mercado, entre ellos: BBL 35135, cimaterol, clenbuterol, isoprotenerol, fenotenol, L-644,969, ractopamina, terbutalina, salbutamol y el zilpaterol ^{68, 69}.

Estructura básica

Las fenetanolaminas agonistas β -adrenérgicos (β -agonistas) es un grupo que requieren la presencia de un anillo aromático con un grupo hidroxilo en la posición β del grupo alifático para mostrar actividad (Figura 6) ⁷⁰. Hay que notar una función OH en la cadena lateral que confiere al carbono portador un carácter asimétrico. La función amina, que prácticamente siempre está ionizada al pH sanguíneo, de igual manera que los hidroxilos en el núcleo, confieren, cuando existen, al conjunto de esta familia un carácter polar que explica su solubilidad en el agua, su mayor excreción urinaria y ausencia de acumulación en los tejidos. Esta polaridad es más o menos fuerte en función de la naturaleza de los reemplazantes que se encuentran presentes sobre todo en el núcleo fenil ⁷¹.

La presencia del grupo nitrogenado y la sustitución de R por un grupo voluminoso, a menudo cíclico, no alifático, hace más específica a la molécula por los receptores β -adrenérgicos. Con excepción de este último sustituyente, las catecolaminas naturales del organismo: la epinefrina y norepinefrina (Figura 7), son muy similares a los agonistas β -adrenérgicos ^{66, 72}.

Todos los agonistas β -adrenérgicos muestran importantes diferencias en las actividades intrínsecas, ello se debe a las características de los grupos sustituyentes (Figura 8) ⁶⁹. Asimismo, las diferentes sustituciones propician las distintas características farmacocinéticas; a su vez, las diferentes capacidades de distribución y permanencia en el organismo determinan la magnitud del efecto del agonista β -adrenérgico y la persistencia de residuos en los tejidos animales ⁷².

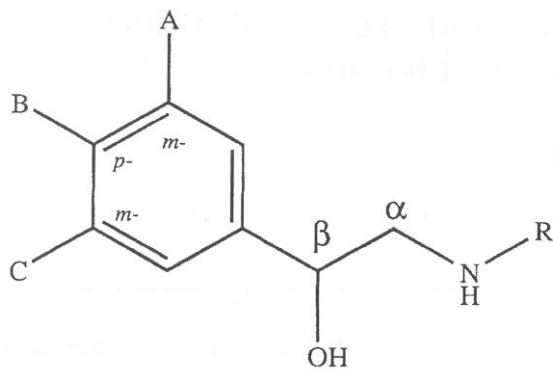
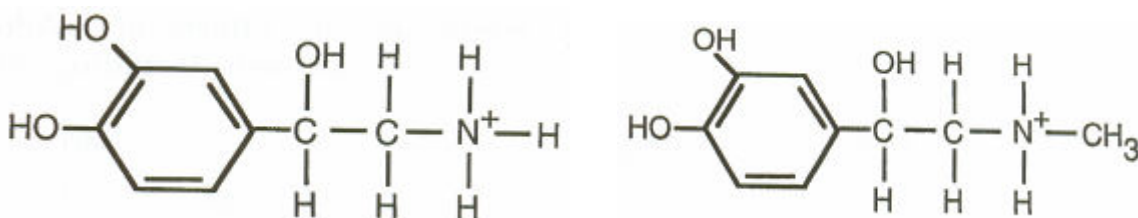


Figura 6. Estructura general de las fenetanolaminas agonistas β -adrenérgicos ⁷⁰.



Norepinefrina

Epinefrina

Figura 7. Estructura de las catecolaminas naturales: norepinefrina y epinefrina ⁶⁶.

Los compuestos β -agonistas presentan una cadena lateral, la cual puede ser levógira o dextrógira; por tanto, tendrán actividad variable dependiendo de este estereoisómero. Para algunos compuestos como clenbuterol, ractopamina, fenoterol, isoproterenol, zilpaterol y terbutalina; la parte activa es la levorrotada, aunque existen compuestos experimentales que funcionan con la parte dextrorrotada ⁷².

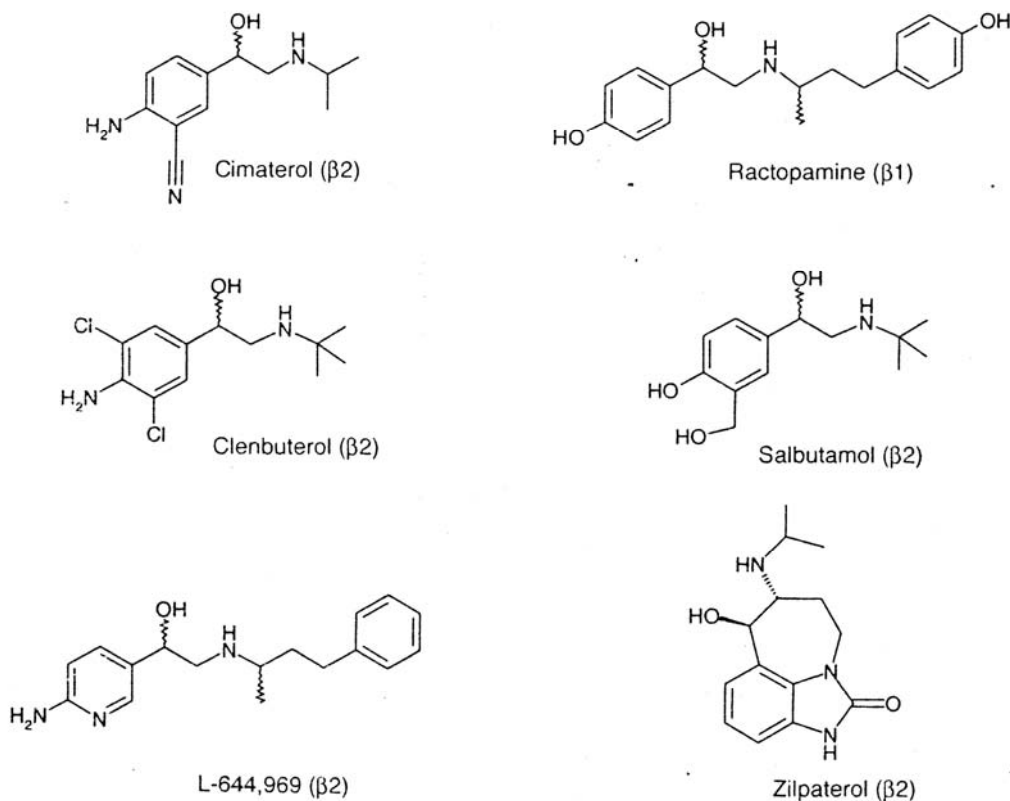


Figura 8. Estructura general de los agonistas β -adrenérgicos ⁶⁹.

Mecanismo de acción

Los agonistas β -adrenérgicos son moléculas orgánicas que se unen a los receptores β -adrenérgicos, dando lugar al complejo agonista-receptor, que a su vez activa a la proteína Gs. La subunidad α de la proteína Gs activa a la adenilato-ciclasa, enzima que produce el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), una de las principales moléculas de señalización intracelular. Esta molécula produce sus efectos al unirse a la subunidad reguladora de la cinasa proteínica A, para liberar la subunidad catalítica que fosforila a un buen número de proteínas intracelulares. Estas proteínas tienen papeles funcionales vitales para una variada gama de funciones que van desde permitir la entrada de Ca^{++} a la célula, hasta mediar la síntesis de proteínas clave para el funcionamiento celular ^{73, 74, 75}.

En 1965 se presentaron datos que indicaban la posibilidad de modificar el crecimiento de los mamíferos al suministrar estos agonistas ⁶⁶. Se sugirió que directa o indirectamente podrían lograr el incremento en peso corporal al cambiar la concentración intracelular del AMP ⁷⁵. Otros posibles mecanismos incluyen la afinidad del agonista por los receptores β , el acoplamiento del complejo agonista-receptor al sistema transductor de señales, factores que influyen el transporte del fármaco a los sitios del receptor y, finalmente, es posible que determinada especie tenga un número limitado de receptores agonistas β -adrenérgicos en tejidos blanco, reduciendo la respuesta al agonista ⁶⁶. Además del efecto broncodilatador y de ganancia de peso, se ha demostrado que pequeñas dosis de clenbuterol en pollo de engorda administradas en el alimento desde un día de edad hasta la cuarta semana, reducen de manera significativa la mortalidad debida al SA ⁷⁶. Uno de los efectos más obvios derivado de la administración oral de los agonistas β -adrenérgicos en el ganado, cerdos y ovinos, es el aumento en la masa muscular ⁷⁰. En condiciones fisiológicas el crecimiento postnatal del músculo esquelético es el resultado primario de una hipertrofia y se reconoce que un aumento de la síntesis proteínica muscular y una disminución en la degradación de proteína muscular o una combinación de ambos producen aumento de la masa muscular ⁷⁵. Los agonistas β -adrenérgicos pueden incrementar el flujo sanguíneo a ciertas regiones del cuerpo, lo que permite el proceso de hipertrofia en el músculo esquelético al transportar mayores cantidades de sustratos y fuentes de energía para la síntesis de proteína ⁷⁵.

Otra de las principales acciones de los agonistas β -adrenérgicos orales es la disminución en la cantidad de grasa de la canal. En algunos casos, aunque no en todos, después de la administración crónica de un agonista, el tejido adiposo de los animales presenta una actividad lipolítica aumentada, una actividad lipogénica disminuida, o ambas ^{66, 75}. La elevación de la concentración plasmática de ácidos grasos no esterificados después de la administración de un agonista β -adrenérgico, confirma la actividad lipolítica que ocurre en los adipositos ^{66, 75}.

Efectos farmacológicos

Las principales propiedades farmacológicas de los agonistas β -adrenérgicos son numerosas, entre las que destacan: ^{71, 75} efectos sobre el corazón y vasos sanguíneos, aumentando el ritmo cardíaco así como la fuerza de la contracción, desencadenando la vasodilatación vascular que actúa de esta manera sobre la presión arterial. En los pulmones, contiene una importante densidad de β -adrenoreceptores, por lo que se observan los efectos de relajamiento de las fibras musculares lisas (tráquea, bronquios, bronquiolos), y disminución de la permeabilidad de las membranas endoteliales a los mediadores de la inflamación. Estas dos acciones permiten a estos productos ser utilizados contra el asma. En los tejidos urogenitales, se nota un relajamiento muscular, particularmente en el músculo del útero. Efectos metabólicos: en el aspecto lipídico los β -agonistas estimulan la lipólisis e inhiben la lipogénesis a través de la acción del AMP citoplasmático ^{71, 75}.

En cuanto al metabolismo de los carbohidratos, estimulan la degradación del glucógeno e inactivan su síntesis porque actúan sobre la liberación de la insulina y del glucagón por parte del páncreas. Son agentes potencialmente hiperglicemiantes. En el metabolismo proteico, actúan sobre el incremento muscular y provocan una hipertrofia de la célula muscular estriada. Parece ser que éste incremento proteico se debe más bien a una inhibición de la degradación de las proteínas que a su síntesis propiamente dicha ^{71, 75}.

En general, los β -agonistas provocan una distribución diferente de la grasa y de las proteínas en los músculos. Todos estos efectos hacen que los β -agonistas sean utilizados con fines terapéuticos y zootécnicos ^{71, 75}.

Farmacocinética y metabolismo

Los β -agonistas comparten propiedades fisicoquímicas, su comportamiento es similar dentro de los organismos en ciertos aspectos. Los β -agonistas son activos por vía oral y alcanzan concentraciones plasmáticas máximas (C_{pmax}) en 1 y 3 hrs en el hombre, y entre 2 y 7 hrs en los animales domésticos^{70,71, 72, 75}.

Como se mencionó anteriormente, los agonistas β -adrenérgicos tienen un anillo aromático, algunos de ellos halogenados como el clenbuterol. Todos se metabolizan por oxidación y conjugación microsomal. El clenbuterol en particular posee una vida media prolongada, mientras que los agonistas β -adrenérgicos que tienen anillos aromáticos hidroxilados, no halogenados, sólo se metabolizan por conjugación y tienen vidas medias plasmáticas relativamente cortas^{70, 75}.

La administración reiterada apenas cambia esta cinética, lo cual demuestra que no hay acumulación. Las concentraciones sanguíneas son de algunos ng/ml, y las vidas medias tienen valores máximos del orden de algunas horas (<20 hrs). La absorción intestinal es buena. Los trabajos llevados a cabo con diferentes β -2 agonistas marcados con C^{14} confirman estos datos (Clenbuterol y Ractopamina) y muestran que la excreción es generalmente rápida (48 a 96 hrs). Esta excreción se hace esencialmente por la orina (compuestos hidrosolubles) y la bilis, pero el producto puede de esta manera pasar a la leche (Salbutamol y Clenbuterol). Dado que en la orina de los animales tratados por vía intravenosa (IV) se encuentra más del compuesto original que en la orina de aquéllos tratados por vía oral, se puede concluir que el intestino y el hígado desempeñan un papel importante en las biotransformaciones^{70, 75}.

Estas biotransformaciones se pueden clasificar en sulfoxidación, conjugación y aminooxidación⁷¹.

Sulfoxidación: para los compuestos hidroxilados en el núcleo fenil como la adrenalina y la noradrenalina, se observa una sulfación del hidroxilo en posición meta, por acción de la catecolamina-o-metiltransferasa (COMT). Se nota entonces la formación de derivados monometilados del núcleo fenil ⁷¹.

Conjugación: es una vía importante para los β -agonistas, puede ser de tipo sulfa o glucurono conjugado; se realizan en el intestino y en el hígado, lo cual facilita la excreción urinaria y biliar. Las conjugaciones se hacen sobre el hidroxilo del núcleo fenil o sobre el hidroxilo alcohólico de la cadena lateral ⁷¹.

Aminooxidación: realizadas por las monoamino oxidasas (MAO), estas transformaciones precipitan la formación de análogos del ácido mandélico. Dado que una gran mayoría de estos compuestos existen bajo la forma de estereoisómeros ligados al carbono asimétrico del hidroxilo de la cadena lateral, estas biotransformaciones no parecen ser totalmente idénticas en el caso de los dos estereoisómeros, en particular en términos de tiempo. Sin embargo, globalmente, esta estereoisomeria tiene poca importancia en el perfil de acción de los compuestos utilizados en el comercio bajo forma racémica. Pero es posible sintetizar el isómero que demuestra ser más activo para tener una mejor utilización del producto ⁷¹.

En términos de fijación tisular, es necesario hacer notar que no hay prácticamente fenómenos de acumulación, con excepción de los tejidos ricos en melanina. Estos tejidos se pueden considerar como tejidos marcadores, en particular cuando el producto está prohibido y por lo tanto para investigar un uso ilegal. En resumen, se puede decir que en general, los β -agonistas son activos por vía oral, se eliminan rápidamente por la orina y la bilis, no se acumulan en los tejidos con la excepción de aquellos ricos en melanina como los pelos negros ⁷¹.

Toxicidad

Sumano y *col*⁷⁵ realizaron una revisión en los principales bancos informáticos (CAD, VET-CD, MEDLINE, Biological abstracts, entre otros) de 1966 al 2002, no encontrando ningún artículo que sugieran que algún derivado β -adrenérgico presente alguna toxicidad a las dosis consideradas como terapéuticas⁷⁵. Además en la toxicología experimental, no se ha demostrado toxicidad particular en relación con los diferentes órganos excretores como el hígado y los riñones. Los efectos más claros de su administración a ciertas dosis aparecen bajo la forma de efectos farmacológicos observados en el sistema cardio-vascular (ritmo cardíaco, presión arterial). Estos efectos son reversibles desde el momento en que se suspende el tratamiento. En estas condiciones, queda claro que en el aspecto toxicológico son las dosis sin efecto relacionadas con las características farmacológicas las que serán utilizadas para el cálculo de las Dosis Diarias Admisibles (DDA). En lo referente a la genotoxicidad, todos los resultados obtenidos hasta el momento muestran que los β -agonistas no son genotóxicos. En términos de carcinogénesis, se ha hecho notar que con ciertos β -agonistas aparecen tumores benignos (leiomiomas mesováricos) en ratas hembras. Sin embargo, hay diferentes estudios que han demostrado que estos tumores se debían a una excesiva estimulación de los receptores β que se encuentran en mucho mayor cantidad en los músculos lisos de la rata. No es el caso en la mujer, en la cual este tipo de tumores es extremadamente raro a pesar del uso frecuente de β -agonistas para el tratamiento del asma⁷¹.

ZILPATEROL

El clorhidrato de zilpaterol es un innovador compuesto β -agonista indicado para utilizarse como aditivo en el alimento para mejorar la tasa de ganancia de peso, mejorar la eficiencia alimenticia, disminuir la grasa subcutánea e incrementar la masa muscular en los animales productores de carne^{77, 78}.

Durante la década de los 60's y mediados de los 70's los laboratorios Russel-UCLAF trabajaron intensamente en el desarrollo de una molécula con actividad β -

agonista, que pudiera utilizarse como promotor de la deposición de proteína muscular en rumiantes ⁷⁹. Esta molécula, de acuerdo con la nomenclatura internacional, corresponde al: (+-)-Trans-4,5,6,7-Tetrahydro-7-hidroxi-6-(isopropilamino) imidazol[4,5,1-jk]-[1]-benzazepin-2(1H)-uno clorhidrato, tiene un peso molecular de 297.8, su fórmula molecular es C₁₄H₁₉N₃O₂ HCl. Los estudios preliminares del laboratorio indicaron que el compuesto bajo investigación tenía propiedades β -agonistas muy marcadas, y que su principal efecto en los distintos tejidos del cuerpo del animal estaba localizado sobre los receptores β -2, por lo que se clasificó como un β -agonista ⁷⁹.

Debido a que este compuesto es altamente hidrosoluble, tiene buena absorción en el cuerpo del animal y se elimina rápidamente por la orina. Su biodisponibilidad es del 50%, y su principal metabolito es un deisopropilado con un máximo residual de 20%. Los órganos blancos son el hígado y los riñones principalmente con un máximo de residuos de 50%, y con muy bajas concentraciones en músculo y tejido adiposo ⁸⁰.

Por ello, se ha determinado que es tan débil farmacológicamente en el ser humano que se biotransforma y depura con rapidez en los animales, tanto que es imposible considerar que induzca efectos cardiovasculares adversos o de otra índole, aún consumiendo productos de origen animal provenientes de bovinos (especie en la cual está utilizado legal y comercialmente) en los que no se dejó ningún tiempo de retiro ⁷⁵.

Las investigaciones en animales de laboratorio (ratas, cuyos y perros) indicaron que el compuesto no tiene efectos teratogénicos. Con estos antecedentes durante la década de los 80's y principio de los 90's se iniciaron en Francia y Sudáfrica las primeras evaluaciones del efecto de este compuesto sobre la respuesta productiva (consumo de materia seca, ganancia diaria de peso y conversión alimenticia) de bovinos productores de carne. En estos experimentos se demostró que el producto mejoró la ganancia diaria de peso y la conversión alimenticia sin

modificar el consumo de materia seca en los animales que recibieron el tratamiento. De la misma forma, fue evidente que el compuesto tenía una actividad β -adrenérgica marcada al mejorar la deposición de masas musculares en los animales tratados, disminuyendo la cantidad de grasa ⁷⁹.

Los estudios de seguridad alimentaria en humanos se realizan para proteger la salud pública de cualquier riesgo asociado con el consumo de residuos de medicamentos en los tejidos. Estos estudios incluyen los datos toxicológicos clásicos para analizar la toxicidad potencial del fármaco y sus metabolitos en humanos, para establecer el DDA para los residuos del fármaco. Los datos de residuos químicos se utilizan para determinar la cantidad y la calidad de los residuos reales que estén presentes en los tejidos comestibles que resulten del uso del fármaco (análisis de riesgo o de exposición). Con frecuencia, se conducen estudios adicionales para determinar si aquellos residuos están realmente disponibles biológicamente al consumidor. El cálculo del periodo de retiro asegura que aún bajo el peor escenario, los residuos relativos al fármaco no impactan la salud en humanos ⁸¹.

Con respecto al clorhidrato de zilpaterol, se han realizado estudios sobre su genotoxicidad, además de haberse evaluado en varios experimentos *in vivo* e *in vitro* con diferentes objetivos, usando el compuesto original (clorhidrato de zilpaterol) y su metabolito el clorhidrato de deisopropil-zilpaterol. Se utilizaron sistemas de activación metabólica en la mayoría de los trabajos, además se completaron usando diferentes laboratorios, específicamente: dos pruebas de mutación inversa en bacterias, un estudio de CHO/HPRT, dos de linfoma de ratón /L5178Y tk+/-, dos experimentos de síntesis de ADN no programada, y cuatro pruebas de micronúcleos *in vivo* ⁸¹.

En general, se concluyó que el clorhidrato de zilpaterol no es mutagénico o clastogénico, y no provoca daño al ADN o induce daño cromosómico ⁸¹.

También el clorhidrato de zilpaterol se ha administrado oralmente a animales de laboratorio en dosis diarias y a niveles en exceso, para simular residuos en el alimento y que estos pudieran llegar al consumidor ⁸¹.

La toxicidad subcrónica se evaluó en ratas y cerdos. Por ello, se condujo un estudio de 13 semanas con administración por sonda oral en ratas Sprague-Dawley, con 20 animales/sexo/grupo. Las ratas se trataron con 0, 0.05, 0.5 y 1 mg de clorhidrato de zilpaterol/kg de peso vivo (PV)/día. Todos los animales sobrevivieron al periodo de tratamiento. No hubo hallazgos oftalmológicos, hematológicos, de química clínica o de uroanálisis relacionados con el tratamiento.

Los aumentos en las ganancias de peso, en el consumo de alimento, en el peso absoluto y relativo del corazón, en un ritmo cardíaco más lento y una presión sanguínea más baja fueron atribuidos a la actividad agonista β -adrenérgica del clorhidrato de zilpaterol. Por lo tanto, el nivel de efecto adverso no observable (NOEL, por sus siglas en inglés) en este estudio fue de 0.05 mg de clorhidrato de zilpaterol/kg PV por día ⁸¹. Estos estudios de laboratorio, han demostrado que el clorhidrato de zilpaterol es seguro en términos de su toxicología. Cuando se usa en ganado bovino, los residuos se eliminan rápidamente en todos los tejidos y el nivel que queda en los riñones, la grasa y el músculo están muy por debajo de las concentraciones de interés toxicológico. Por lo tanto, se ha establecido que un periodo de retiro de un día asegura que los residuos en hígado no tengan ningún impacto sobre la salud en humanos ^{80, 81}.

Sin embargo, a la fecha no se ha realizado ninguna investigación sobre el uso del zilpaterol en pollos de engorda; por lo que con los antecedentes anteriores, se plantea la posibilidad de que el zilpaterol pueda tener un efecto en la incidencia del SA al aumentar la frecuencia cardíaca y provocar un efecto vasodilatador del músculo cardíaco, disminuyendo la sobrecarga cardíaca.

CAPÍTULO TERCERO

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Características generales

Al conjunto de técnicas estadísticas que se emplean para analizar el tiempo que tarda en ocurrir un suceso, ya sea en beneficio del paciente (tratamiento, curación, alta hospitalaria, etc) o en su perjuicio (muerte, aparición de efecto adverso, rechazo del trasplante) o incluso su indiferencia (cambio de tratamiento); se conoce en medicina como Análisis de Supervivencia, debido a que se diseñó inicialmente para estudiar el tiempo transcurrido hasta el fallecimiento del paciente, fundamentalmente en el campo de la oncología ⁸².

La variable de respuesta es el tiempo que transcurre entre un evento inicial (que determina la inclusión del individuo en el estudio) y un evento final (genéricamente llamado falla) que ocurre cuando el individuo presenta la característica de interés para el estudio (muerte, alta de la enfermedad, etc.) ⁸³.

Estudios de cohorte

Los estudios llamados de cohorte, consisten en hacer un seguimiento a grupos de personas para monitorear su salud. El diseño más simple consiste en seguir dos grupos (llamados cohortes), uno de los cuales está expuesto a un factor de riesgo mientras que el otro no lo está, pero idealmente, los dos grupos deben tener características similares. Después de un tiempo, llamado periodo de seguimiento, la incidencia (casos nuevos) de cierta enfermedad se compara entre los dos grupos. El inicio del estudio se llama tiempo de referencia o tiempo 0, la información colectada durante el periodo de seguimiento puede ser el número de casos o eventos de la enfermedad observados (morbilidad), o el número de muertes debidas a la enfermedad (mortalidad) ⁸⁴.

Sin embargo, puede ocurrir que algún individuo abandone el estudio antes de que le ocurra el evento de interés, registrándose sólo información parcial. El objetivo principal del análisis de supervivencia, es incorporar esta información parcial que proporcionan los individuos que abandonan o se retiran del estudio mediante métodos desarrollados para ese fin ⁸³. En análisis de supervivencia, la palabra “sobrevivir” no necesariamente se refiere a no morir, sino que también se puede referir a no experimentar la enfermedad que se estudia. En general, sobrevivir significa no experimentar el evento de interés en el estudio ⁸⁴.

Individuos censurados

El problema de estos sujetos (etiquetados como censurados) es que no siempre se sabrá si presentaron el evento de interés antes o después de terminar el estudio. Es importante notar que si los sujetos que se retiran son eliminados del análisis de una cohorte expuesta a un factor de riesgo, entonces el riesgo será sobreestimado porque no se está tomando en cuenta a estos sujetos que fueron capaces de “sobrevivir” durante un periodo de tiempo antes de abandonar el estudio (es decir, no experimentaron la enfermedad durante el tiempo de observación). Por otro lado, asumir que ninguno de los abandonos o retiros hubiera experimentado la enfermedad hasta el final del estudio, es un supuesto muy común en los análisis que usan la razón de productos cruzados (OR, por sus siglas en inglés, determina el grado de asociación entre dos variables), lo que implicaría subestimar el riesgo. Así, el análisis de supervivencia es la mejor alternativa cuando hay sujetos que se retiran o abandonan el estudio. El tratamiento más común de los retiros consiste en asumir que las causas del abandono no está relacionada con la enfermedad o evento en observación y entonces se les considera a los individuos como observaciones o datos censurados ^{83, 84}.

Entonces, el sujeto censurado es aquel que enferma o muere por una causa distinta al estudio. Por ejemplo, si el interés es estudiar factores de riesgo de una enfermedad del corazón pero el sujeto muere o se retira por cáncer, ese sujeto se

asume censurado. En este caso, se dice que el cáncer y la enfermedad del corazón son “riesgos en competencia”. Asumir como censurado un sujeto que se retira a causa de un riesgo en competencia es válido sólo cuando dicho riesgo es independiente del riesgo en estudio. En general, las técnicas más usuales del análisis de supervivencia asumen que cualquier tipo de censura ocurre independientemente del evento de interés (enfermedad o muerte)⁸⁴.

Los tipos de censura más comunes en esta área son ^{83, 84}:

Censura tipo I, en muchos estudios el investigador debe determinar un tiempo máximo de observación para que ocurra el evento en los individuos, por lo que aquellos sujetos a los que no les ocurre el evento antes de concluir el periodo de observación representan una censura.

Censura tipo II, en este caso el investigador decide prolongar el periodo de observación hasta que ocurran k fallas de n posibles ($k < n$), registrando este último valor de falla para el resto de los individuos (censuras) que no observó. Una razón común para determinar el número de fallas a observar es la potencia que se requiere para el estudio. En estos dos casos, la censura está controlada por el investigador.

Censura aleatoria, el investigador no tiene ningún control sobre la misma, las censuras pueden ocurrir porque el individuo abandona el estudio, muere por una causa que no es de interés o permanece vivo al término del mismo.

Estos tres tipos de censura son clasificados como censura por la derecha, cuya característica es que el tiempo de censura observado es menor que el tiempo de falla (presentación del evento de interés), sólo que este último no es observado ⁸³,

⁸⁴.

Tablas de vida

Una tabla de vida es una presentación tabular del progreso de una cohorte a través del tiempo, ya que se analiza el tiempo que cada individuo aporta hasta que presenta la falla o censura. El rango total de tiempo se divide en periodos temporales cuya extensión es determinada por el investigador, se realiza un conteo sobre los fenómenos de interés, las entradas y los eventos que no se tienen en cuenta (censuras), las observaciones expuestas a riesgo, la proporción de eventos terminales (los que terminan el tratamiento), y el número de casos terminales (altas) y el número de casos en riesgo ^{83, 84, 85}.

Las principales funciones de supervivencia que se obtienen son: la probabilidad supervivencia acumulada al final del intervalo; la densidad de probabilidad del intervalo, que se interpreta como la probabilidad que se produzca el evento de interés en el intervalo especificado; además de la probabilidad del riesgo o tasa de riesgo, que es la probabilidad por unidad de tiempo de que un sujeto que haya comenzado el intervalo no lo finalice porque le sucede el evento de interés ⁸².

Probabilidades de supervivencia

De una muestra de individuos, se puede estimar la proporción de la población que sobrevivirá un intervalo de tiempo bajo las mismas condiciones. Se pueden usar datos de un estudio de pacientes a los que se les realizó un tratamiento quirúrgico para estimar la probabilidad que tienen nuevos pacientes de sobrevivir a esta técnica en un intervalo de tiempo (con la condición de la representatividad de la muestra original). Por lo que el análisis de supervivencia finalmente permite describir a una población y evaluar el efecto que de manera individual tienen algunos factores pronósticos que determinan su supervivencia ^{83, 84, 85}.

CAPÍTULO CUARTO

JUSTIFICACIÓN

La avicultura ha tenido un gran desarrollo principalmente en las áreas de genética y nutrición, lo que ha permitido obtener estirpes especializadas con importantes rendimientos (índice de conversión alimenticia, porcentaje de viabilidad y ganancia diaria de peso) que hasta hace pocos años parecían inalcanzables. Sin embargo, este beneficio ha tenido que pagar un alto costo metabólico, que se refleja en nuevos problemas que causan elevada mortandad en las parvadas, como es el caso del SA. Sin embargo, a pesar de las investigaciones realizadas para prevenir y controlar esta enfermedad, todavía el problema no se ha resuelto, por lo que los avances para su control pueden surgir a partir de estudios con β -agonistas, como el zilpaterol, el cual es un producto autorizado para su uso en México, y que por las características descritas estimula al sistema cardiovascular y respiratorio.

HIPÓTESIS

Se postula que, con la suplementación de zilpaterol a dosis de 2, 4 y 6 ppm, en dietas para pollos de engorda de 1 a 49 días:

Hay menor incidencia de SA y, por ende, menor mortalidad y una mejora significativa del incremento de peso, consumo de alimento, conversión alimenticia y deposición de grasa en abdomen, con respecto a los no suplementados.

OBJETIVO GENERAL

El presente experimento fue para evaluar el efecto de un β -agonista (zilpaterol) para disminuir la incidencia del SA en pollos de engorda y generar información sobre el tema, ya que no hay antecedentes del uso de este producto en pollos de engorda.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar el efecto de un β -agonista (zilpaterol), a dosis de 2, 4 y 6 ppm, sobre la incidencia del SA en pollos de engorda.
- Determinar si el zilpaterol puede ser utilizado como promotor de crecimiento en pollos de engorda.
- Diferenciar el efecto del zilpaterol sobre la cantidad de grasa abdominal depositada en las canales del pollo de engorda.
- Comparar las diferencias en la sobrevida de los pollos de engorda, con respecto a la presentación del SA de los diferentes tratamientos a partir de un análisis de supervivencia.

CAPÍTULO QUINTO

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Esta investigación se clasifica como un estudio de cohorte, prospectivo, comparativo, experimental y longitudinal.

Localización del experimento

El desarrollo experimental se realizó del 19 de septiembre al 6 de noviembre del 2005 en el Centro de Enseñanza, Investigación y Extensión en Producción Avícola (CEIEPAv) de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia (FMVZ) de la UNAM, con una superficie de 48,470 m²; el cual se ubica en la calle Salvador Díaz Mirón S/N Colonia Zapotitlán de la Delegación de Tláhuac en México, D.F. Su ubicación geográfica es 19° 18'18.17" latitud norte y 99°02'39.81" latitud oeste, con una altitud de 2,250 msnm. El clima es templado subhúmedo (C (wo)(w)), con una precipitación pluvial media anual de 747 mm, temperatura media anual de 16° C, enero es el mes más frío y mayo es el mes más caluroso ⁸⁶.

Características de la caseta

La caseta es de tipo común a la avicultura comercial, de ambiente natural, con una superficie aproximada de 192 m², con piso de cemento, cuenta con cabeceras cerradas y muros laterales de 1.20 m de altura y a partir del muro ventanas en ambos lados hasta una altura de 2.5 m, protegidos por malla galvanizada y cortinas laterales de lona abatible mediante un sistema de malacate de cada lado. La construcción de la caseta es a base de muros de tabique y el techo de lámina galvanizada, los 30 corrales están hechos a base de rejas de alambre galvanizado y a todo lo largo, y por en medio un pasillo de manejo de 80 cm de ancho.

Diseño Experimental

Se llevo a cabo una prueba de campo controlada y bajo condiciones normales de producción para pollos de engorda destinados al abasto público, se utilizaron 952 aves mixtas de la estirpe comercial Ross x Ross, de un día de edad, las cuáles se distribuyeron al azar en 28 corrales de 2.8 m de largo x 1.67 m de ancho, con una cama de viruta de madera de aproximadamente 5 cm de espesor. Cada lote estaba provisto de comedero tipo tolva de plástico con una capacidad de 10.5 kg, bebedero automático de campana y entre cada dos se colocó una criadora de campana de gas (8) y en los corrales de los extremos y en el centro de la caseta había criadoras de gas infrarrojas (6) para proporcionar calor durante las primeras cuatro semanas de vida. La caseta se mantuvo bajo condiciones ambientales controladas, durante 12 horas se contó con luz natural y la temperatura se inició en 34° C y se redujo cada semana 2° C hasta llegar a una temperatura de 21° C, y así se conservó el resto del periodo de producción con una humedad promedio del 60%.

Las prácticas de manejo en general se realizaron igual que las utilizadas en granjas de producción comercial.

Las dietas basales de las aves fueron a base de sorgo y pasta de soya con una presentación física en forma de harina. Se formularon las dietas considerando dos etapas del ciclo productivo del pollo de engorda (Cuadro 4): a) iniciación (0 a 21 días de edad) con 22% de proteína cruda (PC) y 3,100 Kcal EM/kg. b) finalización (22 a 49 días de edad) con 20% de PC y 3,200 Kcal EM/kg. Ambas dietas cubren las recomendaciones señaladas por Cuca y col⁸⁷, los pollos tuvieron libre acceso al alimento y al agua.

Los pollos se vacunaron simultáneamente a los 10 días de edad contra la enfermedad de Newcastle (cepa La Sota) y contra Influenza Aviar (emulsionada).

CUADRO 4		
PROGRAMA DE ALIMENTACIÓN ⁸⁷.		
CONTENIDO DE INGREDIENTES	INICIADOR (0-21 días)	FINALIZADOR (22-49 días)
Sorgo milo (%)	52.22	56.41
Pasta de soya (%)	38.27	33.21
Aceite vegetal (%)	5.05	6.039
Ortofosfato de calcio (%)	1.87	1.65
Carbonato de calcio (%)	1.36	1.257
Sal (%)	0.419	0.371
DL. Metionina (%)	0.285	0.22
Premezcla de minerales (%)	0.01	0.01
Premezcla de vitaminas (%)	0.01	0.0025
Cloruro de colina (%)	0.01	0.08
L-Lisina (%)	0.0098	-----
Coccidiostato (%)	0.005	0.005
Bacitracina de zinc(%)	0.003	0.003
Antioxidante (%)	0.0015	0.001
Pigmento amarillo (%)	-----	0.053
Total	100%	100%
ANÁLISIS DE NUTRIENTES	INICIADOR (0-21 días)	FINALIZADOR (22-49 días)
Energía Metabolizable (EM) (Kcal/Kg)	3,100	3,200
Proteína Cruda (PC) (%)	22	20
Lisina (%)	1.2	1.0
Metionina + cistina(%)	1.4	1.28
Treonina(%)	0.8	0.74
Triptofano (%)	0.2	0.18
Calcio total(%)	1.0	0.9
Fósforo disponible (%)	0.5	0.45
Sodio (%)	0.182	0.16
Cloro (%)	0.18	0.15

Se utilizó un diseño experimental completamente al azar, los tratamientos experimentales consistieron en incluir clorhidrato de zilpaterol como se indica:

1. Testigo (dieta basal).
2. Dieta baja (dieta basal más zilpaterol a 2 ppm).
3. Dieta media (dieta basal más zilpaterol a 4 ppm).
4. Dieta alta (dieta basal más zilpaterol a 6 ppm).

A cada tratamiento se le asignaron 7 repeticiones con 34 aves cada uno.

Medición de las variables y análisis estadístico

El experimento tuvo una duración de 49 días; en donde se registró semanalmente y en forma acumulada: el peso corporal (PC), consumo de alimento (CDA), ganancia de peso (GP), conversión alimenticia (CA), mortalidad general (MG), mortalidad por SA (MSA). Las cuales se obtuvieron de la siguiente manera:

PC: peso semanal de las aves.

CDA: diferencia entre el peso del alimento asignado a cada lote al inicio de la semana y el peso del alimento presente en comedero al final de la semana.

GP: peso de las aves asignadas a cada repetición al final de la semana menos el peso inicial.

CA: el cociente del consumo del alimento total entre la ganancia del peso total.

Tasa de MG: diariamente se registró la mortalidad de los pollos por tratamiento y se realizó la necropsia para evaluar clínicamente la causa de la muerte.

Tasa de MSA: el criterio de inclusión fue que a la necropsia los pollos tuvieran líquido en la cavidad abdominal, hidropericardio e hipertrofia cardiaca derecha.

La relación grasa abdominal / peso de la canal, se obtuvo al término del estudio a partir de una muestra de 20 aves (10 hembras y 10 machos) escogidas al azar por tratamiento; las aves fueron sacrificadas, desplumadas y limpiadas. Primero se pesó la canal en una báscula digital y después sin eviscerar, se extrajo la grasa abdominal para determinar su peso.

El riesgo relativo (RR) (Cuadro 5), se determinó como la probabilidad de morir (por SA) entre los individuos expuestos al riesgo (Testigo) y la probabilidad de los individuos no expuestos al riesgo (dieta baja, media y alta), lo que indica cuantas veces es la probabilidad de adquirir SA en un grupo con respecto al otro, mediante la fórmula: ⁸⁹

$$RR = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}}$$

Donde:

RR= riesgo relativo

a= individuos expuestos que enfermaron a SA

b= individuos expuestos que no enfermaron

c= individuos no expuestos que enfermaron a SA

d= individuos no expuestos que no enfermaron

CUADRO 5					
DETERMINACIÓN DE RIESGO RELATIVO ⁸⁹ .					
	Enfermos	No Enfermos	Total	Tasa de incidencia de la enfermedad	
Expuestos	a	b	a+b	$\frac{a}{a+b}$	Incidencia de expuestos
No expuestos	c	d	c+d	$\frac{c}{c+d}$	Incidencia de no expuestos

Análisis de supervivencia, se estimó la probabilidad de morir por SA por semana; tanto para el grupo de aves expuestas y no expuestas, mediante el análisis actuarial o tabla de vida propuesto por Cutler-Ederer ⁹⁰, por la fórmula:

$$S^{\wedge}_{(t)} = \left[1 - \frac{dk}{nk - \frac{ek}{2}} \right]$$

Donde:

S^{\wedge} = estimador de la función de supervivencia en un tiempo.

dk = número de defunciones durante el intervalo.

ek = censura en el intervalo (número de sujetos que no llegan al final del periodo debido a abandono o muerte por otra causa).

nk = número de sujetos en riesgo al inicio del intervalo.

Las variables expresadas en porcentaje, primero se transformaron a la función arco-seno (para normalizar los datos); posteriormente al igual que las demás variables se les realizó un análisis de varianza (ANDEVA) de un factor con

medidas repetidas utilizando el programa estadístico SAS ⁹¹ y SPSS ⁹², comparando las medias por la prueba de Tukey y de la Mínima Diferencia Significativa (MDS).

CAPÍTULO SEXTO

RESULTADOS

Parámetros productivos

En el Cuadro 6, se presentan los resultados semanales de los parámetros productivos a los 49 días de experimentación: PC, GDP, CDA, CA. La interacción fue dieta x semana, con las variables citadas anteriormente, los resultados obtenidos son:

PC, no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p=0.6621$, $F=0.831$), con respecto a la GDP no hubo diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0909$, $F=1.512$), ni para el CDA ($p=0.7278$, $F=0.775$) y tampoco para la CA ($p=0.2863$, $F=1.176$).

En la Figura 9 y Cuadro 7, se integra la GDP acumulada, se puede observar que fue muy similar el comportamiento por tratamiento y por semana sin encontrar diferencias entre tratamientos ($p=0.0909$, $F=1.512$).

En la Figura 10 y Cuadro 8, se presenta el CDA acumulado, se puede apreciar que no hubo diferencia estadísticamente significativas ($p=0.0909$, $F=1.512$), fueron muy similares los tratamientos desde la 1ª a la 5ª, presentándose una pequeña variación entre la 6ª y 7ª semana, del grupo testigo, con respecto a las dietas con zilpaterol, sin embargo no fue significativa.

CUADRO 6

**RESULTADOS SEMANALES DE LOS PARAMETROS PRODUCTIVOS
A LOS 49 DÍAS DE EXPERIMENTACIÓN**

S E M A N A S							
TX	1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	6 ^a	7 ^a

PESO (PC) (g)

T	122 ± 4 ^a	335 ± 13 ^a	703 ± 25 ^a	1189 ± 73 ^a	1867 ± 106 ^a	2474 ± 63 ^a	3109 ± 87 ^a
DB	119 ± 6 ^a	320 ± 12 ^a	677 ± 37 ^a	1171 ± 51 ^a	1785 ± 74 ^a	2361 ± 77 ^a	3081 ± 95 ^a
DM	116 ± 2 ^a	316 ± 10 ^a	672 ± 24 ^a	1156 ± 65 ^a	1756 ± 117 ^a	2370 ± 144 ^a	3052 ± 85 ^a
DA	115 ± 3 ^a	305 ± 10 ^a	657 ± 43 ^a	1148 ± 51 ^a	1806 ± 156 ^a	2321 ± 135 ^a	3010 ± 96 ^a

GANANCIA DE PESO (GDP) (g)

T	77 ± 4 ^a	213 ± 10 ^a	368 ± 23 ^a	486 ± 59 ^a	679 ± 74 ^a	607 ± 101 ^a	635 ± 106 ^a
DB	74 ± 6 ^a	201 ± 8 ^a	357 ± 26 ^a	494 ± 31 ^a	614 ± 71 ^a	576 ± 50 ^a	720 ± 68 ^a
DM	71 ± 2 ^a	200 ± 8 ^a	356 ± 19 ^a	484 ± 48 ^a	600 ± 90 ^a	613 ± 74 ^a	683 ± 88 ^a
DA	71 ± 3 ^a	190 ± 12 ^a	351 ± 34 ^a	491 ± 33 ^a	659 ± 110 ^a	514 ± 89 ^a	689 ± 88 ^a

CONSUMO DE ALIMENTO (CDA) (g)

T	92 ± 3 ^a	301 ± 17 ^a	528 ± 26 ^a	728 ± 78 ^a	1155 ± 78 ^a	1457 ± 102 ^a	1475 ± 139 ^a
DB	90 ± 5 ^a	287 ± 16 ^a	510 ± 52 ^a	770 ± 28 ^a	1075 ± 64 ^a	1328 ± 109 ^a	1423 ± 109 ^a
DM	90 ± 2 ^a	281 ± 19 ^a	500 ± 23 ^a	764 ± 51 ^a	1062 ± 89 ^a	1333 ± 102 ^a	1384 ± 174 ^a
DA	88 ± 3 ^a	274 ± 11 ^a	499 ± 35 ^a	772 ± 46 ^a	1083 ± 76 ^a	1365 ± 63 ^a	1468 ± 277 ^a

CONVERSIÓN ALIMENTICIA (CA) (g/g)

T	1.19 ± .03 ^a	1.41 ± .04 ^a	1.44 ± .05 ^a	1.52 ± .28 ^a	1.71 ± .14 ^a	2.47 ± .54 ^a	2.39 ± .52 ^a
DB	1.21 ± .04 ^a	1.40 ± .08 ^a	1.42 ± .05 ^a	1.56 ± .13 ^a	1.77 ± .18 ^a	2.32 ± .31 ^a	2.00 ± .29 ^a
DM	1.27 ± .03 ^a	1.43 ± .06 ^a	1.40 ± .02 ^a	1.58 ± .10 ^a	1.79 ± .25 ^a	2.19 ± .18 ^a	2.09 ± .55 ^a
DA	1.24 ± .06 ^a	1.45 ± .06 ^a	1.42 ± .04 ^a	1.58 ± .14 ^a	1.68 ± .23 ^a	2.74 ± .64 ^a	2.18 ± .60 ^a

TX= tratamiento.

T= dieta testigo.

DB= dieta baja (2 ppm).

DM= dieta media (4 ppm).

DA= dieta alta (6 ppm).

abcd: Valores con distinta literal en la misma columna son diferentes (p<0.05).

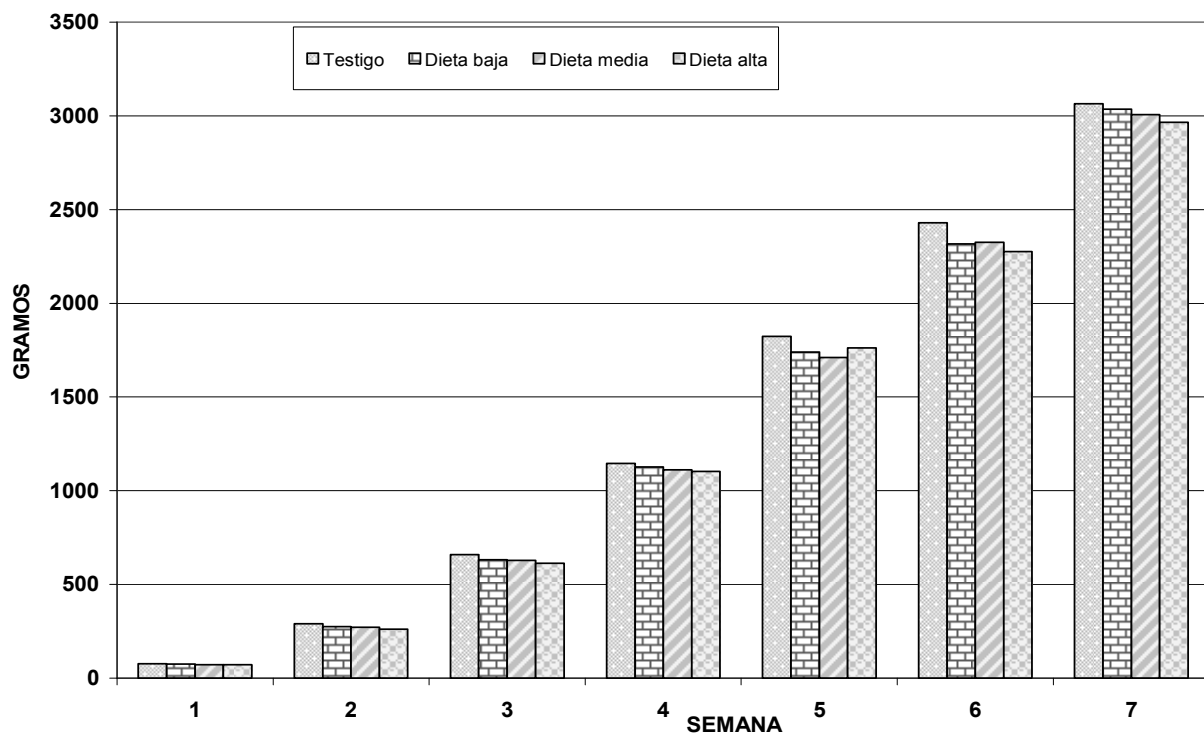


Figura 9. Ganancia de peso acumulada.

CUADRO 7
GANANCIA DE PESO ACUMULADA

		S E M A N A						
TX		1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	6 ^a	7 ^a
T		77 ± 4 ^a	290 ± 14 ^a	658 ± 37 ^a	1144 ± 96 ^a	1823 ± 170 ^a	2430 ± 271 ^a	3065 ± 377 ^a
DB		74 ± 6 ^a	275 ± 14 ^a	632 ± 40 ^a	1126 ± 71 ^a	1740 ± 142 ^a	2316 ± 192 ^a	3036 ± 260 ^a
DM		71 ± 2 ^a	271 ± 10 ^a	627 ± 29 ^a	1111 ± 77 ^a	1711 ± 167 ^a	2324 ± 241 ^a	3007 ± 329 ^a
DA		71 ± 3 ^a	261 ± 15 ^a	612 ± 49 ^a	1103 ± 82 ^a	1762 ± 171 ^a	2276 ± 260 ^a	2965 ± 348 ^a

TX= tratamiento.

T= dieta testigo.

DB= dieta baja (2 ppm).

DM= dieta media (4 ppm).

DA= dieta alta (6 ppm).

abcd: Valores con distinta literal en la misma columna son diferentes (p<0.05).

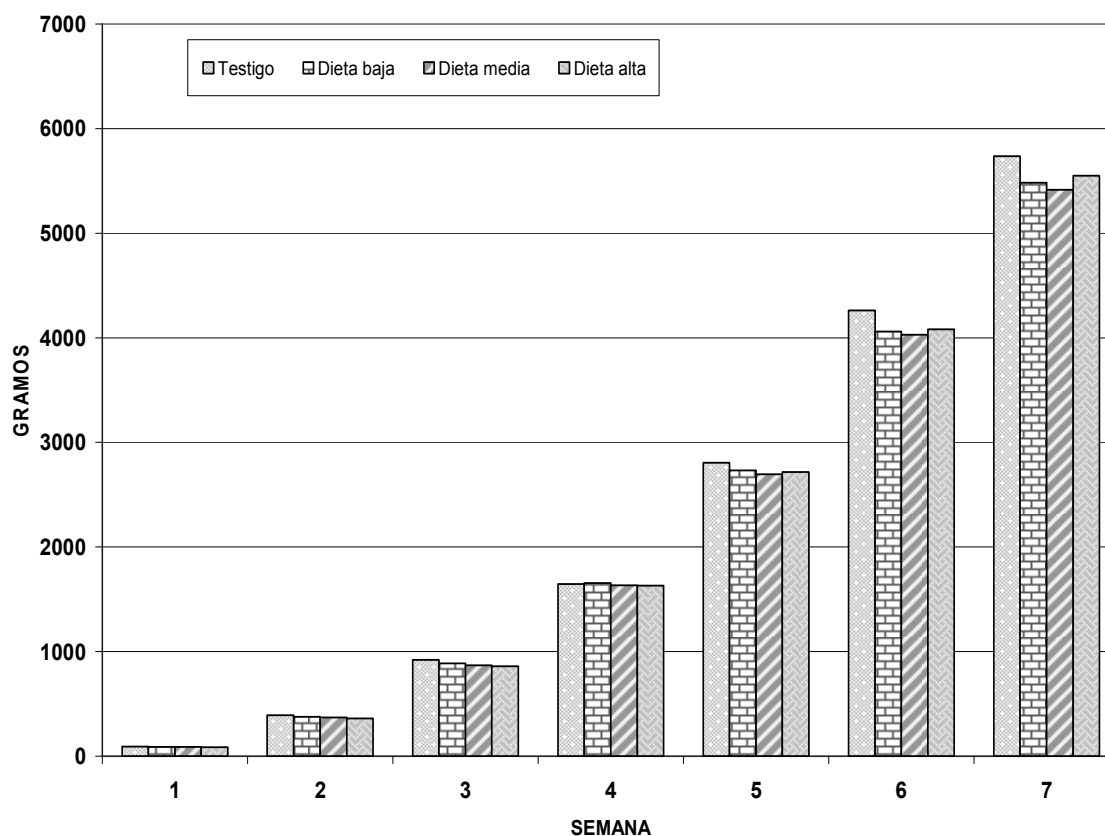


Figura 10. Consumo de alimento acumulado.

CUADRO 8							
CONSUMO DE ALIMENTO ACUMULADO							
S E M A N A							
TX	1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	6 ^a	7 ^a
T	92 ± 3 ^a	393 ± 20 ^a	921 ± 46 ^a	1649 ± 124 ^a	2804 ± 202 ^a	4261 ± 304 ^a	5736 ± 443 ^a
DB	90 ± 5 ^a	377 ± 21 ^a	887 ± 73 ^a	1657 ± 101 ^a	2732 ± 165 ^a	4060 ± 274 ^a	5483 ± 383 ^a
DM	90 ± 2 ^a	371 ± 21 ^a	871 ± 44 ^a	1635 ± 91 ^a	2697 ± 180 ^a	4030 ± 282 ^a	5414 ± 456 ^a
DA	88 ± 3 ^a	362 ± 14 ^a	861 ± 49 ^a	1633 ± 95 ^a	2716 ± 171 ^a	4081 ± 234 ^a	5549 ± 511 ^a

TX= tratamiento.

T= dieta testigo.

DB= dieta baja (2 ppm).

DM= dieta media (4 ppm).

DA= dieta alta (6 ppm).

abcd: Valores con distinta literal en la misma columna son diferentes (p<0.05).

Mortalidad general y por SA

En el Cuadro 9, se presenta la mortalidad general y por SA por semana y tratamiento. La mortalidad general fue de 6.74% (64 pollos), donde el 53.1% (34) correspondió a SA y el resto 46.9% (30) por otras causas (Infección del saco vitelino y problemas respiratorios). Previa transformación arco seno de las variables, el análisis estadístico indicó que no hubo efecto entre la mortalidad general y los tratamientos ($p=0.934$, $F=0.1419$), al igual que la mortalidad por SA y los tratamientos ($p=0.272$, $F=1.382$); sin embargo, en las dietas media (30.7%) y alta (28.5%) la mortalidad por SA fue menor, en comparación con la dieta baja (56.2%) y el grupo testigo (80.9%).

CUADRO 9
MORTALIDAD GENERAL Y POR SÍNDROME ASCÍTICO

SEMANA		1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	6 ^a	7 ^a	TOTAL
T	MG	2	0	1	1	2	4	11	21 (8.9%)
	MSA	0	0	1	1	1	3	11	17 (80.9)%
DB	MG	2	0	0	2	4	3	5	16 (6.8%)
	MSA	0	0	0	1	2	2	4	9 (56.2%)
DM	MG	5	1	0	1	1	3	2	13 (5.5%)
	MSA	0	1	0	0	0	2	1	4 (30.7%)
DA	MG	0	0	3	2	3	2	4	14 (5.9%)
	MSA	0	0	0	0	0	0	4	4 (28.5)
FMG		9 (0.9%)	1 (0.1%)	4 (0.4%)	6 (0.6%)	10 (1.1%)	12 (1.3%)	22 (2.3%)	64 (6.7%)
FMSA		0 (0%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	3 (4.6%)	7 (10.9%)	20 (31.2%)	34 (53.1%)

T= dieta testigo.

DB= dieta baja (2 ppm).

DM= dieta media (4 ppm).

DA= dieta alta (6 ppm).

MG= mortalidad general.

PMG= frecuencia de la mortalidad general.

MSA= mortalidad por SA.

PMSA= frecuencia de la mortalidad por SA.

abcd: Valores con distinta literal en la misma columna son diferentes ($p<0.05$).

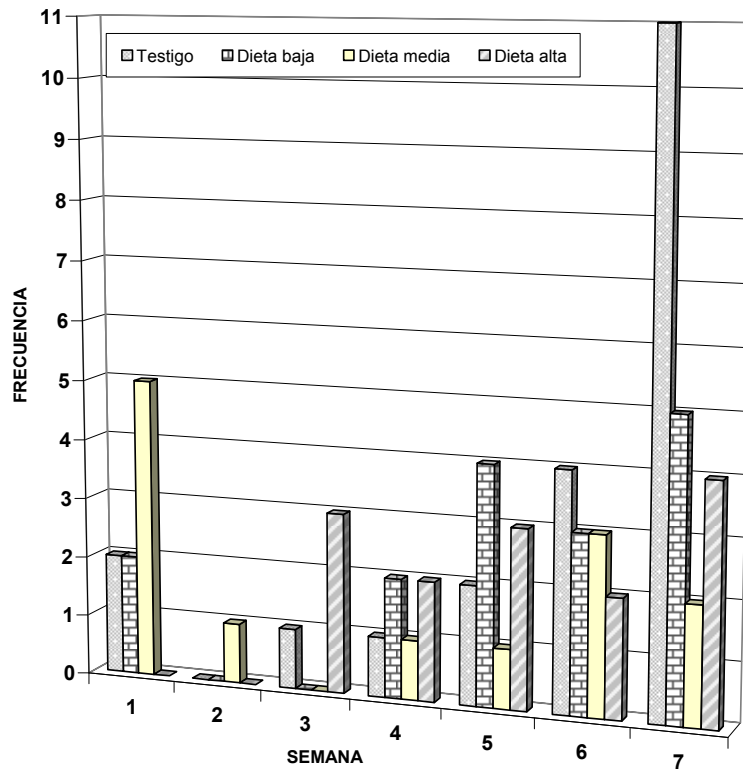


Figura 11. Mortalidad general

En la Figura 11, se observa que en la 1ª semana el tratamiento que mayor mortalidad presentó fue el de la dieta media (5 aves muertas) y posteriormente en la 7ª semana el tratamiento testigo tuvo una mayor mortalidad (11 aves) con respecto a los otros tratamientos, sin embargo no fue estadísticamente significativo ($p=0.982$, $F=0.058$).

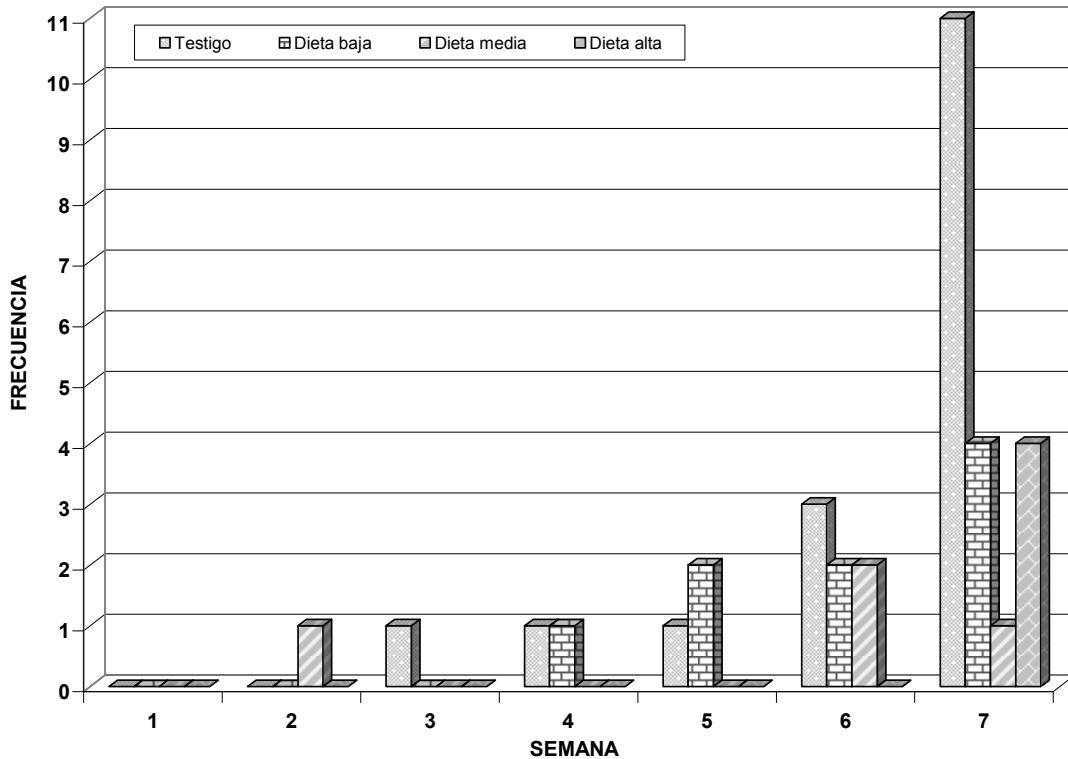


Figura 12. Mortalidad por SA.

La Figura 12, presenta la MSA, el 1^{er.} caso lo presentó la dieta media en la 2^a semana y posteriormente no presentó casos de SA hasta la 6^a (2) y en la 7^a (1) semana. La dieta testigo tuvo casos de SA en la 3^a (1), 4^a (1), 5^a (1), y 6^a (3) semanas, la mayor mortalidad se presentó en la 7^a semana, donde se elevó drásticamente a 11 casos, lo que representa el 55% del total de la MSA de esa semana y con respecto a los demás tratamientos.

La dieta baja, inició casos por SA a partir de la 4^a (1) semana, en la 5^a (2), en la 6^a (2) y en la 7^a (4) semana. La dieta alta solo presentó casos de SA (4) hasta la 7^a semana.

Relación grasa abdominal y peso de la canal

El Cuadro 10, integra los resultados de las variables grasa abdominal, peso de la canal y la relación entre ambas, se analizó mediante un ANDEVA factorial y comparó con el método de Tukey y MDS, lo que demostró que la dieta Testigo (1.9%) y la dieta alta (1.6%), presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.038$), esto indica que fue menor la relación entre grasa abdominal y peso de la canal, en la dieta alta con respecto a la Testigo. En la Figura 13, se puede distinguir el comportamiento entre tratamientos y la variable sexo.

CUADRO 10
RELACIÓN GRASA ABDOMINAL/PESO DE LA CANAL

	SEXO	PESO GRASA (g)	PESO DE LA CANAL (g)	PESO GRASA / PESO CANAL (%)
T	HEMBRA	56.50 ± 6.3 ab	2473.0 ± 165.4 ab	2.2 ± .002 ab
	MACHO	49.30 ± 14.2 ab	3101.5 ± 334.57 ab	1.5 ± .003 ab
	AMBOS	52.90 ± 11.3 ab	2787.25 ± 412.2 ab	1.9 ± .004 ab
DB	HEMBRA	50.70 ± 15.6 a	2518.8 ± 241.1 a	2.0 ± .006 a
	MACHO	47.50 ± 13.2 a	3027.1 ± 210.4 a	1.5 ± .003 a
	AMBOS	49.10 ± 14.2 a	2772.95 ± 341.3 a	1.7 ± .005 a
DM	HEMBRA	53.50 ± 14.6 a	2531.9 ± 210.2 a	2.1 ± .005 a
	MACHO	45.70 ± 15.9 a	3018.3 ± 205.0 a	1.5 ± .004 a
	AMBOS	49.60 ± 15.4 a	2775.1 ± 321.2 a	1.8 ± .005 a
DA	HEMBRA	42.00 ± 5.16 c	2414.4 ± 137.9 c	1.7 ± .002 c
	MACHO	40.50 ± 6.4 c	2783.8 ± 229.9 c	1.4 ± .002 c
	AMBOS	41.25 ± 5.7 c	2599.1 ± 264.5 c	1.6 ± .002 c

abc: Valores con distinta literal en la misma columna son diferentes ($p < 0.05$).

También se observó que la dieta alta, tuvo diferencias significativas con los tratamientos de la dieta media ($p < 0.032$), dieta baja ($p < 0.043$) y el testigo ($p < 0.003$), tanto en el peso de la grasa abdominal como en el peso de la canal. En peso de la canal la diferencia fue de 187.9 g (7.2%), 173.85 g (6.6%), 176 g (6.7%) respectivamente y en la grasa abdominal 11.65 (28.24%), 7.85 (19%), 8.35 (20.24%) respectivamente.

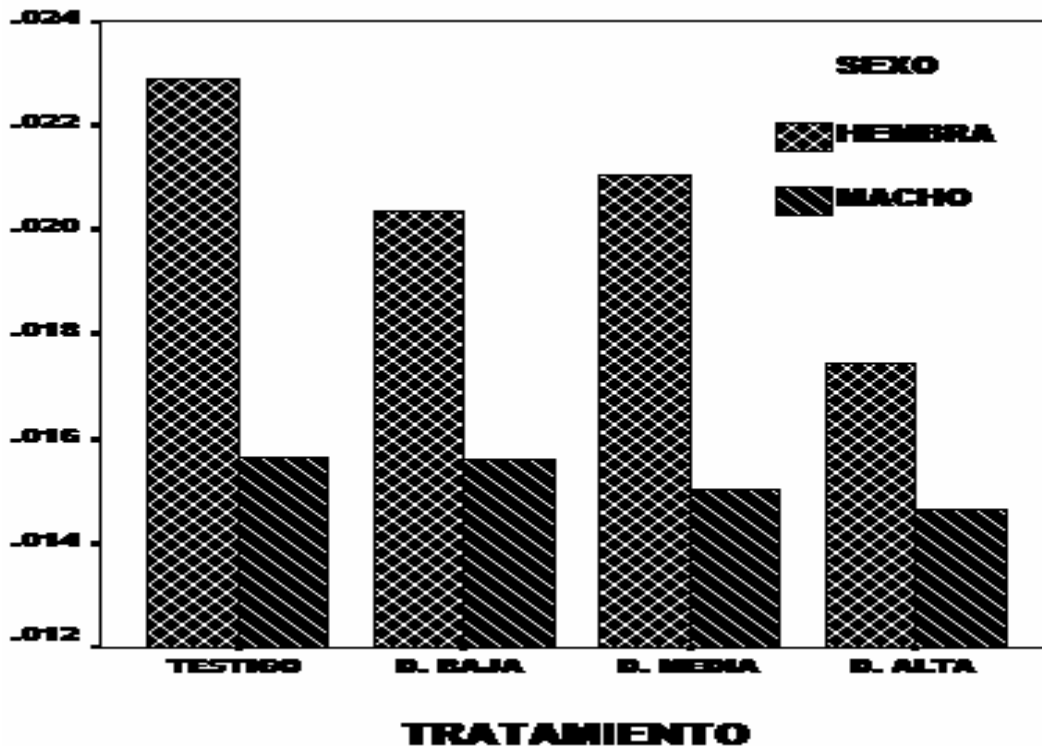


Figura 13. Relación grasa abdominal/peso de la canal.

Riesgo Relativo (RR)

El Cuadro 11, presenta los resultados del Riesgo Relativo (RR) y la comparación entre el grupo de no expuestos (Dieta baja, media y alta) contra los expuestos (Testigo). La dieta testigo contra la dieta baja, presentó un RR de 1.889, donde un RR mayor a 1, indica una asociación positiva por lo que el grupo testigo tuvo 1.8 veces riesgo de presentar SA, en comparación a los no expuestos. (RR 1.889, intervalo de confianza del 95%: 0.859 a 4.152). Sin embargo, cuando en el intervalo de confianza se encuentra la unidad, se interpreta que el riesgo de enfermar es similar en ambos grupos, es decir, no son significativos.

CUADRO 11
RESULTADOS DEL RIESGO RELATIVO

TESTIGO X DIETA BAJA

	Enfermos	No Enfermos	Total	ICLI	RR	ICLS
Expuestos	17	218	235	0.859	1.889	4.152
No expuestos	9	226	235			

TESTIGO X DIETA MEDIA

	Enfermos	No Enfermos	Total	ICLI	RR	ICLS
Expuestos	17	218	235	1.482	4.340	12.710
No expuestos	4	236	240			

TESTIGO X DIETA ALTA

	Enfermos	No Enfermos	Total	ICLI	RR	ICLS
Expuestos	4	235	239	1.476	4.322	12.65
No expuestos	17	218	235			

ICLI= Intervalo de confianza límite inferior.

ICLS= Intervalo de confianza límite superior.

En la dieta media (RR 4.34, intervalo de confianza del 95%: 1.482 a 12.71) y alta (RR 4.32, intervalo de confianza del 95%: 1.476 a 12.65), el RR fue muy similar 4.3, interpretándose que las aves del grupo testigo tuvieron 4.3 veces el riesgo de enfermar por SA en comparación con las aves que recibieron la dieta media, lo cual tiene una similitud con la dieta alta.

Análisis de Supervivencia

El Cuadro 12 muestra la tabla de vida global de los pollos de engorda con SA, sin considerar el efecto del tratamiento, se obtuvo mediante SPSS por el método actuarial con los datos de supervivencia, y asume que la censura (muertes por otra causa y pollos vivos al día 49) ocurre uniformemente dentro de cada intervalo y que el riesgo de que ocurra el evento en un periodo de tiempo pequeño es constante a través de todo el intervalo. También se observó que la mayoría de las muertes por SA (20/34) ocurrieron en la 7^a semana.

CUADRO 12
TABLA DE VIDA GLOBAL DE POLLOS CON SA

t	n_t	c_t	n_t^*	e_t	q_t	p_t	S_t	FDP	TR
0-1	949.0	9.0	944.5	0.0	0.0000	1.0000	1.0000	0.0000	0.0000
1-2	940.0	0.0	940.0	1.0	0.0011	0.9989	0.9989	0.0011	0.0011
2-3	939.0	3.0	937.5	1.0	0.0011	0.9989	0.9979	0.0011	0.0011
3-4	935.0	4.0	933.0	2.0	0.0021	0.9979	0.9957	0.0021	0.0021
4-5	929.0	7.0	925.5	3.0	0.0032	0.9968	0.9925	0.0032	0.0032
5-6	919.0	5.0	916.5	7.0	0.0076	0.9924	0.9849	0.0076	0.0077
6-7	907.0	2.0	906.0	20.0	0.0221	0.9779	0.9632	0.0217	0.0223

Donde:

- t Intervalo (semanas).
- n_t No. de pollos sobrevivientes en el intervalo.
- c_t No. pollos censurados (murieron por otra causa o sobrevivieron al intervalo).
- n_t^* No. de pollos expuestos al riesgo.
- e_t No. de eventos (fallas) por SA.
- q_t Probabilidad de que ocurra el evento o falla (SA) durante el intervalo.
- p_t Probabilidad de sobrevivir durante el intervalo de tiempo.
- S_t Supervivencia acumulada (probabilidad de sobrevivir desde el comienzo del estudio).
- FDP** Función de densidad de probabilidad.
- TR** Tasa de riesgo.

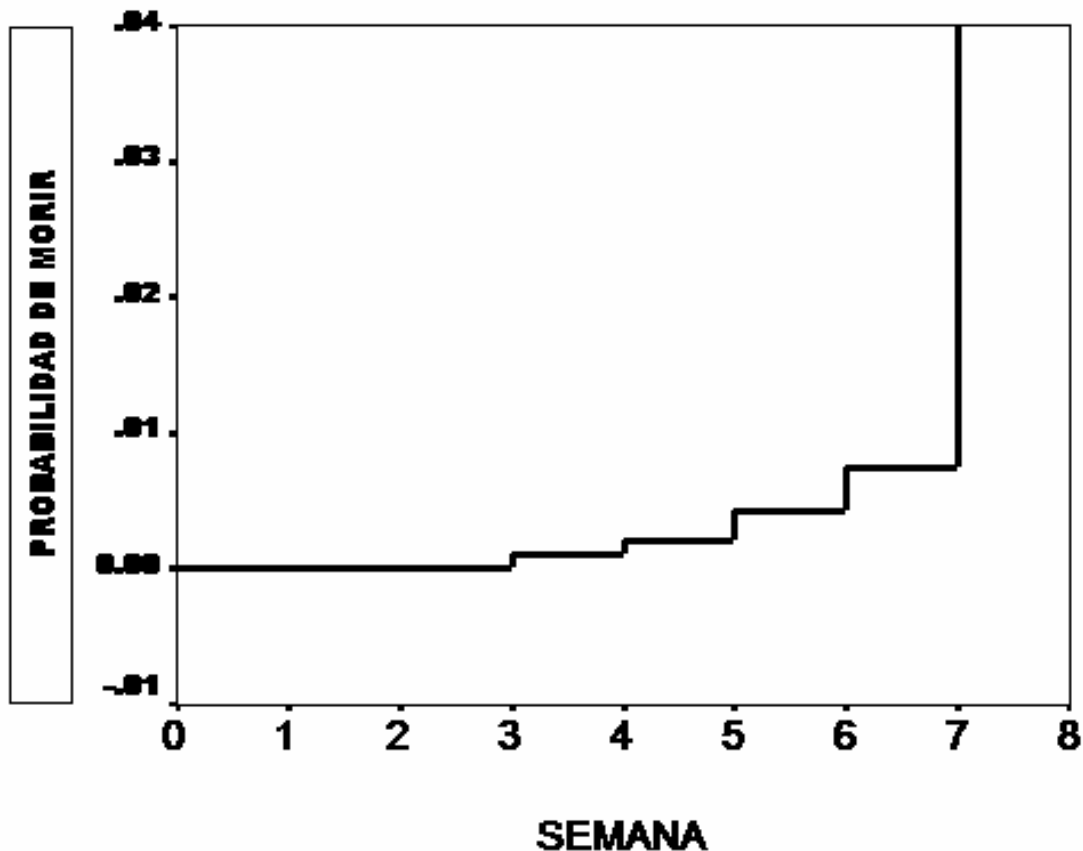


Figura 14. Función de mortalidad por SA.

La Figura 14, grafica la probabilidad de morir SA (q_t), donde a partir de la 2ª y 3ª semana hubo una probabilidad de 0.0011, en la 4ª semana fue de 0.0021, en la 5ª semana fue de 0.0032, en la 6ª semana fue de 0.0076 y en la 7ª semana fue 0.0221.

En la última columna (TR) del Cuadro 12, se identifica la tasa de riesgo o densidad de incidencia, la cual considera la dinámica de la población estudiada y toma en consideración el tiempo de seguimiento para cada pollo, su intención es estimar la incidencia instantánea (nuevos casos) con SA, también se observa que entre la 2ª y 3ª semana la incidencia de SA fue 0.11%, en la 4ª semana fue 0.21%, en la 5ª semana fue 0.32%, en la 6ª semana fue 0.77% y la más alta se presentó en la 7ª semana con 2.2%.

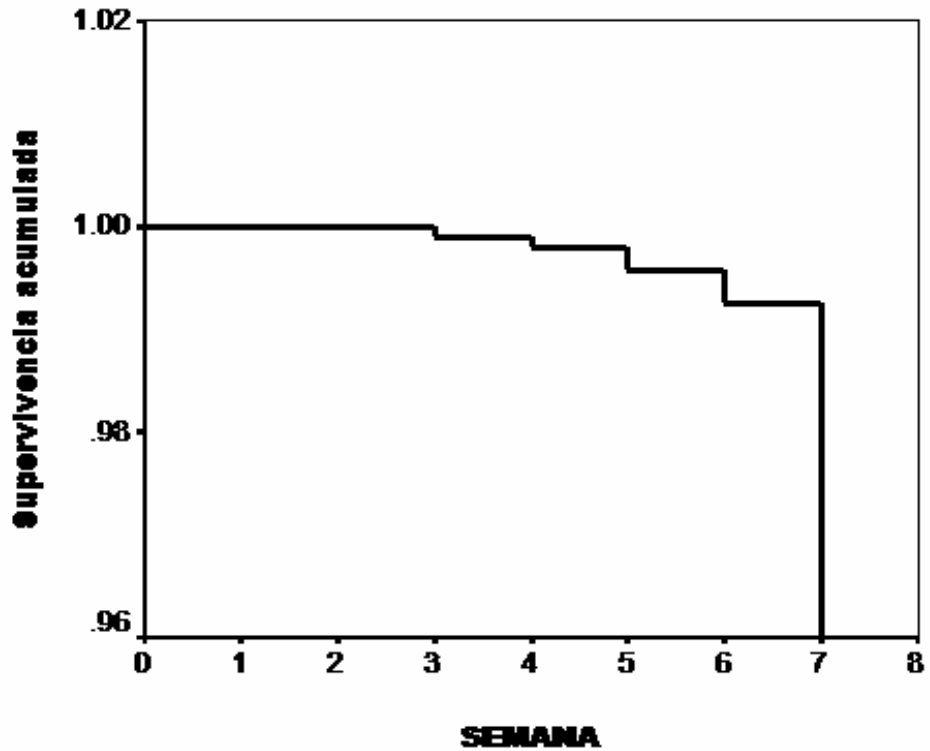


Figura 15. Curva de supervivencia global por SA.

La Figura 15, se obtuvo mediante el estimador de Kaplan Meier y muestra la curva de supervivencia global de pollos por SA, donde la probabilidad de supervivencia acumulada por SA (S_t) en la 2ª semana fue del 99.89%, en la 3ª fue 99.79%, en la 4ª fue 99.57%, en la 5ª fue 99.25%, en la 6ª semana disminuyó a 98.49% y en la 7ª semana fue de 96.3%.

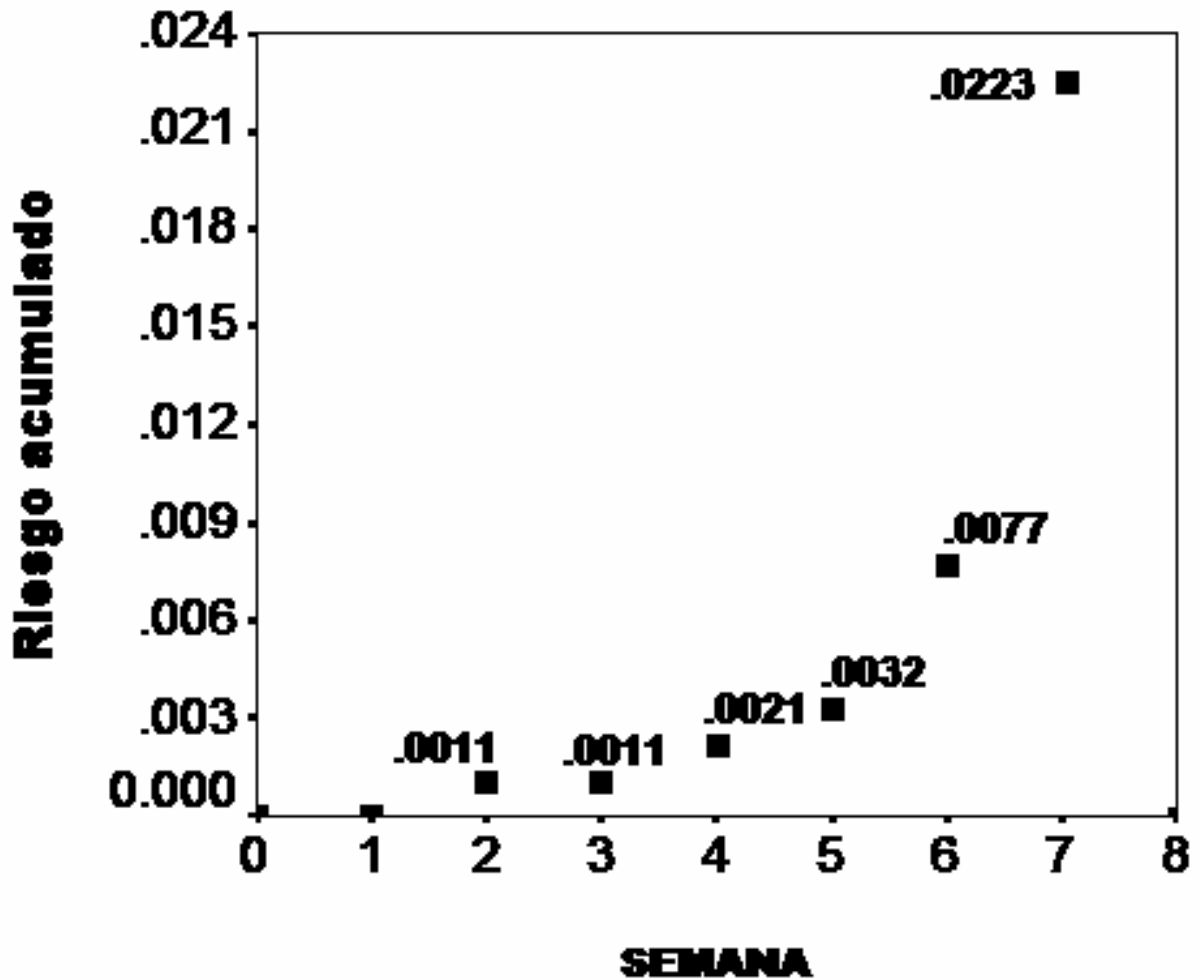


Figura 16. Tasa de riesgo acumulada o densidad de incidencia por SA.

La Figura 16, grafica la tasa de riesgo acumulada o densidad de incidencia por SA acumulada por semana, se puede apreciar como el riesgo de incidencia aumentó conforme transcurre el intervalo de tiempo.

A continuación, se describen las tablas de vida por tratamientos y al final se presentan los resultados comparativos entre los 4 grupos.

CUADRO 13

TABLA DE VIDA DE POLLOS CON SA DEL GRUPO TESTIGO

t	n_t	c_t	n_t^*	e_t	q_t	p_t	S_t	FDP	TR
0-1	235.0	2.0	234.0	0.0	0.0000	1.0000	1.0000	0.0000	0.0000
1-2	233.0	0.0	233.0	0.0	0.0000	1.0000	1.0000	0.0000	0.0000
2-3	233.0	0.0	233.0	1.0	0.0043	0.9957	0.9957	0.0043	0.0043
3-4	232.0	0.0	232.0	1.0	0.0043	0.9957	0.9914	0.0043	0.0043
4-5	231.0	1.0	230.5	1.0	0.0043	0.9957	0.9871	0.0043	0.0043
5-6	229.0	1.0	228.5	3.0	0.0131	0.9869	0.9742	0.0130	0.0132
6-7	225.0	0.0	225.0	11.0	0.0489	0.9511	0.9265	0.0476	0.0501

Donde:

t	Intervalo (semanas).	q_t	Probabilidad de que ocurra el evento o falla (SA) durante el intervalo.
n_t	No. de pollos sobrevivientes en el intervalo.	p_t	Probabilidad de sobrevivir durante el intervalo de tiempo.
c_t	No. pollos censurados (murieron por otra causa o sobrevivieron al intervalo).	S_t	Supervivencia acumulada (probabilidad de sobrevivir desde el comienzo del estudio).
n_t^*	No. de pollos expuestos al riesgo.	FDP	Función de densidad de probabilidad.
e_t	No. de eventos (fallas) por SA.	TR	Tasa de riesgo.

En el Cuadro 13, se observa que la mayoría de las muertes por SA (11/17) ocurrieron en la 7ª semana. La probabilidad de que los pollos murieran por SA (q_t), se mantuvo constante entre la 3ª y 5ª semana (0.43%), en la 6ª semana aumentó ligeramente a 1.31% y en la 7ª semana repuntó a 4.89%. La probabilidad de supervivencia acumulada por SA (S_t), entre la 3ª y la 4ª semana fue 99.57% y 99.14% respectivamente, en la 5ª semana fue 98.71%, en la 6ª semana fue 97.42% y en la 7ª semana disminuyó a 92.65%. La tasa de riesgo entre la 3ª semana y la 5ª semana fue de 0.43%, en la 6ª semana fue 1.32% y la más alta se presentó en la 7ª semana con 4.76%.

CUADRO 14

TABLA DE VIDA DE POLLOS CON SA QUE RECIBIERON LA DIETA BAJA

t	n_t	c_t	n_t^*	e_t	q_t	p_t	S_t	FDP	TR
0-1	235.0	2.0	234.0	0.0	0.0000	1.0000	1.0000	0.0000	0.0000
1-2	233.0	0.0	233.0	0.0	0.0000	1.0000	1.0000	0.0000	0.0000
2-3	233.0	0.0	233.0	0.0	0.0000	1.0000	1.0000	0.0000	0.0000
3-4	233.0	1.0	232.5	1.0	0.0043	0.9957	0.9957	0.0043	0.0043
4-5	231.0	2.0	230.0	2.0	0.0087	0.9913	0.9870	0.0087	0.0087
5-6	227.0	1.0	226.5	2.0	0.0088	0.9912	0.9783	0.0087	0.0089
6-7	224.0	1.0	223.5	4.0	0.0179	0.9821	0.9608	0.0175	0.0181

Donde:

t	Intervalo (semanas).	q_t	Probabilidad de que ocurra el evento o falla (SA) durante el intervalo.
n_t	No. de pollos sobrevivientes en el intervalo.	p_t	Probabilidad de sobrevivir durante el intervalo de tiempo.
c_t	No. pollos censurados (murieron por otra causa o sobrevivieron al intervalo).	S_t	Supervivencia acumulada (probabilidad de sobrevivir desde el comienzo del estudio).
n_t^*	No. de pollos expuestos al riesgo.	FDP	Función de densidad de probabilidad.
e_t	No. de eventos (fallas) por SA.	TR	Tasa de riesgo.

El Cuadro 14, presenta las cifras de la dieta baja, se destaca que la mayoría de muertes por SA (4/9) ocurrieron en la 7ª semana. La probabilidad de que los pollos murieran por SA (q_t), inició en la 4ª semana con 0.43%, en la 5ª semana fue 0.87%, en la 6ª semana fue 0.88% y en la 7ª semana subió a 1.79%. Con respecto a la probabilidad de supervivencia acumulada por SA (S_t), entre la 4ª y la 5ª semana fue 99.57% y 98.70% respectivamente, en la 6ª semana fue 97.83% y en la 7ª semana disminuyó a 96.08%. La tasa de riesgo a partir de la 4ª semana fue 0.43%, en la 5ª semana fue 0.87%, en la 6ª semana fue 0.89% y la más alta ocurrió en la 7ª semana con 1.81%.

CUADRO 15

TABLA DE VIDA DE POLLOS CON SA QUE RECIBIERON LA DIETA MEDIA

t	n_t	c_t	n_t^*	e_t	q_t	p_t	S_t	FDP	TR
0-1	240.0	5.0	237.5	0.0	0.0000	1.0000	1.0000	0.0000	0.0000
1-2	235.0	0.0	235.0	1.0	0.0043	0.9957	0.9957	0.0043	0.0043
2-3	234.0	0.0	234.0	0.0	0.0000	1.0000	0.9957	0.0000	0.0000
3-4	234.0	1.0	233.5	0.0	0.0000	1.0000	0.9957	0.0000	0.0000
4-5	233.0	1.0	232.5	0.0	0.0000	1.0000	0.9957	0.0000	0.0000
5-6	232.0	1.0	231.5	2.0	0.0086	0.9914	0.9871	0.0086	0.0087
6-7	229.0	1.0	228.5	1.0	0.0044	0.9956	0.9828	0.0043	0.0044

Donde:

t	Intervalo (semanas).	q_t	Probabilidad de que ocurra el evento o falla (SA) durante el intervalo.
n_t	No. de pollos sobrevivientes en el intervalo.	p_t	Probabilidad de sobrevivir durante el intervalo de tiempo.
c_t	No. pollos censurados (murieron por otra causa o sobrevivieron al intervalo).	S_t	Supervivencia acumulada (probabilidad de sobrevivir desde el comienzo del estudio).
n_t^*	No. de pollos expuestos al riesgo.	FDP	Función de densidad de probabilidad.
e_t	No. de eventos (fallas) por SA.	TR	Tasa de riesgo.

En el Cuadro 15, se presenta las cifras de la dieta media, en donde se observa que la mayoría de las muertes por SA (2/4) se presentaron en la 6ª semana. La probabilidad de que los pollos murieran por SA (q_t) en este tratamiento, inició en la 2ª semana, con 0.43%, posteriormente en la 3ª, 4ª y 5ª semana disminuyó a 0% y en la 6ª semana aumentó a 0.86% y en la 7ª semana fue 0.44%. De la probabilidad de supervivencia acumulada por SA (S_t) el cuadro indica que entre la 2ª y la 5ª semana la probabilidad de sobrevivir fue constante 99.57%, en la 6ª semana fue de 98.71% y en la 7ª semana fue similar con 98.28%. La TR por SA en la 2ª semana fu 0.43%, y no se presentó riesgo hasta la 6ª semana con 0.87% y la más baja ocurrió en la 7ª semana con 0.44%.

CUADRO 16

TABLA DE VIDA DE POLLOS CON SA QUE RECIBIERON LA DIETA ALTA

t	n_t	c_t	n_t^*	e_t	q_t	p_t	S_t	FDP	TR
0-1	239.0	0.0	239.0	0.0	0.0000	1.0000	1.0000	0.0000	0.0000
1-2	239.0	0.0	239.0	0.0	0.0000	1.0000	1.0000	0.0000	0.0000
2-3	239.0	3.0	237.5	0.0	0.0000	1.0000	1.0000	0.0000	0.0000
3-4	236.0	2.0	235.0	0.0	0.0000	1.0000	1.0000	0.0000	0.0000
4-5	234.0	3.0	232.5	0.0	0.0000	1.0000	1.0000	0.0000	0.0000
5-6	231.0	2.0	230.0	0.0	0.0000	1.0000	1.0000	0.0000	0.0000
6-7	229.0	0.0	229.0	4.0	0.0175	0.9825	0.9825	0.0175	0.0176

Donde:

t	Intervalo (semanas).	q_t	Probabilidad de que ocurra el evento o falla (SA) durante el intervalo.
n_t	No. de pollos sobrevivientes en el intervalo.	p_t	Probabilidad de sobrevivir durante el intervalo de tiempo.
c_t	No. pollos censurados (murieron por otra causa o sobrevivieron al intervalo).	S_t	Supervivencia acumulada (probabilidad de sobrevivir desde el comienzo del estudio).
n_t^*	No. de pollos expuestos al riesgo.	FDP	Función de densidad de probabilidad.
e_t	No. de eventos (fallas) por SA.	TR	Tasa de riesgo.

El Cuadro 16, integra los resultados de la dieta alta, reveló que la mayoría de las muertes por SA (4/4) ocurrieron en la 7ª semana. La probabilidad de que los pollos murieran por SA (q_t), únicamente se presentó en la 7ª semana con 1.75%. La probabilidad de supervivencia acumulada por SA (S_t) fue del 100% de la 1ª a la 6ª, en la 7ª semana fue 98.25%. Con respecto a la TR por SA únicamente se presentó en la 7ª semana con 0.44%.

La Figura 17, presenta la probabilidad de supervivencia acumulada por SA (S_t), indica que el mejor tratamiento fue la dieta alta, ya que se mantuvo constante y cercano a 1, en cambio el grupo testigo disminuyó varias veces hasta el 0.96, la

dieta baja y media se comportaron mejor que el testigo, pero menor que la dieta alta, se constató si estas diferencias eran significativas mediante el estimador de la función de supervivencia Kaplan-Meier y la prueba de Breslow (Wilcoxon generalizado), la diferencia entre los tratamientos fue significativa con una $p < 0.0006$.

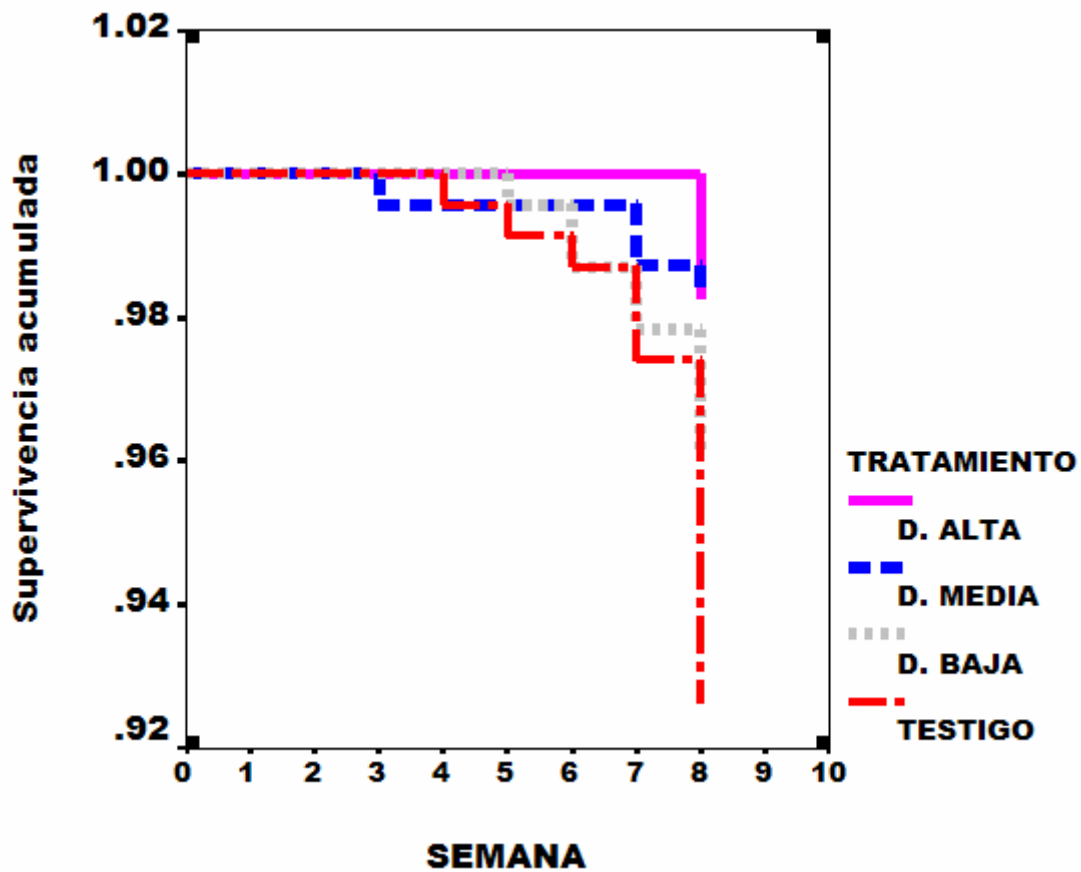


Figura 17. Comparación entre tratamientos de la función de supervivencia.

CAPÍTULO OCTAVO

DISCUSIÓN

Después de revisar en los principales bancos informáticos (CAD, VET-CD, Medline y Biological abstracts), no hay antecedentes en la literatura del uso del zilpaterol como medicamento preventivo para disminuir la incidencia del SA, por lo que sólo se pueden realizar comparaciones con otro agonista β -adrenérgico (Clenbuterol), por lo que el presente estudio es pionero en este campo, esta falta de información, se debe quizá a que el clorhidrato de zilpaterol fue aprobado en Sudáfrica en 1996 y en México en 1998, para su uso en ganado de engorda, como promotor del crecimiento, de la conversión alimenticia y mejoría en el rendimiento de la canal. Sin embargo, la Unión Europea desde hace varios años prohibió el uso de cualquier agonista β -adrenérgico, en la producción animal; en los Estados Unidos de Norteamérica está en trámite su aprobación.

PARÁMETROS PRODUCTIVOS

Con relación a los resultados obtenidos, en este estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a los parámetros productivos GDP ($p=0.0909$, $F=1.512$), CDA ($p=0.7278$) y CA ($p=0.2863$, $F=1.176$) y la adición del clorhidrato de zilpaterol a dosis de 2, 4 y 6 ppm. Lo anterior concuerda con lo reportado por Cortés⁶⁸ y Alpizar⁹³, que adicionaron, el primero clenbuterol a 0.25 ppm, y el segundo a 0.5, 1, 1.5 y 2 ppm, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en sus parámetros productivos, no obstante que el peso corporal fue ligeramente mayor en las aves tratadas.

Empero, Dalrymple y col⁹⁴ observaron mayor peso en los pollos de engorda que recibieron clenbuterol a niveles de 0.25 ppm a 2 ppm, comparados con el grupo testigo y con el tratamiento donde se usaron 4 ppm. Con respecto a otras

especies Ornelas ⁹⁵, utilizó el isoproterenol en cerdas y tampoco encontró efecto en el peso corporal.

Con relación al consumo de alimento, también la ausencia de diferencias significativas, concuerda con los resultados presentados por Beerman y col ⁹⁶ y Cromwell y Col ⁹⁷, tanto en aves como en otras especies. En cuanto a la conversión alimenticia tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos, lo que concuerda con Cortés ⁶⁸ y Alpizar ⁹³.

Mersmann ⁶⁶ menciona que desde 1965 se ha publicado información sobre la posibilidad de modificar el crecimiento de los mamíferos al suministrar agonistas β -adrenérgicos y que estos estudios sugieren que directa o indirectamente pueden lograr el incremento en peso corporal al cambiar la concentración intracelular del AMPc. Por otro lado Ricks y col ⁹⁸ en sus informes mencionan que la administración oral de agonistas β -adrenérgicos (como el clenbuterol) al ganado, aves, cerdos y ovejas aumentan la masa muscular y disminuyen la cantidad de grasa corporal. Vanbelle ⁹⁹ evaluando otros β agonistas como el cimaterol, la ractopamina y el salbutamol, suministrados a diferentes especies, obtuvo resultados variados, pero la gran mayoría con informes de promoción del rendimiento.

RELACIÓN GRASA ABDOMINAL/PESO DE LA CANAL

Con respecto a la deposición de grasa, la relación grasa abdominal/peso de la canal, fue mayor la dieta testigo en 18.75% que la dieta alta (6 ppm de zilpaterol), siendo estadísticamente significativo, esto indica que los pollos tuvieron 28.24% menos grasa abdominal, pero también un 7.2% menos peso en la canal; también fue factible observar que a medida que aumenta la dosis del producto (2, 4 y 6 ppm), disminuye esta relación (de 1.92 a 1.60, véase Cuadro 10 y Figura 13). Lo anterior, coincide parcialmente con Alpizar ⁹³, donde dietas con 1 ppm con clenbuterol, redujo la grasa en un 58%; sin embargo a dietas mayores de 1 ppm provocó el aumento en el depósito de la grasa. Los resultados coinciden con los

de Dalrymple y *col*⁹⁴ quienes encontraron una disminución del peso de la grasa abdominal en pollos, Buyse y *col*¹⁰⁰ encontraron esta disminución pero en hembras y machos que recibieron una suplementación de 0.42 ppm de clenbuterol. Ricks y *col*⁹⁸ también encontraron en cerdos, una menor deposición de grasa en animales tratados con clenbuterol.

MORTALIDAD GENERAL Y POR SA

La mortalidad general fue de 6.74% (64 pollos), donde el 53.1% (34) correspondió a SA y el resto 46.9% (30) por otras causas, sin embargo el análisis estadístico no mostró diferencias significativas. Con respecto a la MSA, se comprobó estadísticamente que al menos un tratamiento es diferente; la dieta testigo presentó el 80.9% (17/21) de MSA y la dieta baja el 56.2% (9/16), en contraste con las dietas media 30.7% (4/13) y la alta 28.5% (4/14); en esta última la incidencia fue considerablemente menor en comparación con las otras tres dietas.

Estos resultados coinciden con Ocampo⁷⁶ y Cortés⁶⁸, donde tampoco encontraron diferencias estadística entre las aves tratadas con clenbuterol y el grupo testigo, pero si existió menor MSA en los pollos que recibieron dietas con clenbuterol.

RIESGO RELATIVO

El RR permitió comparar el grupo de no expuestos (dieta baja, media y alta) contra el grupo de los expuestos (testigo), lo que dio como resultado que el grupo testigo tuvo 1.8 veces riesgo de presentar SA, en comparación a la dieta baja, sin embargo, cuando en el intervalo de confianza se encuentra la unidad se interpreta que el riesgo de enfermar es similar en ambos grupos y no es significativo.

Pero al comparar la dieta media y alta que resultaron con un RR muy similar, se interpreta que las aves del grupo testigo tienen 4.3 veces el riesgo de enfermar por SA en comparación con las aves con dieta alta y muy similar con la dieta media.

No se encontró en la literatura información sobre el RR para la incidencia del SA, por lo que no es posible confirmar o descartar estos resultados.

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

El grupo testigo presentó la mayor probabilidad de morir por SA (4.89%) y ocurrió en la 7^a semana; en comparación con la dieta alta, donde también ocurrió en la 7^a semana, pero la probabilidad fue más baja con 1.75%. También en el grupo testigo la probabilidad de supervivencia acumulada fue de 92.65% en la 7^a semana; en comparación con la dieta alta, que de la 1^a a la 6^a fue del 100%, y en la 7^a semana bajó a 98.25%. Al comparar el análisis y la probabilidad de supervivencia acumulada por SA, resultó que el mejor tratamiento es la dieta alta, ya que se mantiene constante y cercano a 1.

Nuevamente, al consultar la literatura especializada no se encontró información sobre análisis de supervivencia o de sobrevida en pollos de engorda con SA, por lo que no es posible confirmar o descartar estos resultados.

Sin embargo, encontramos que esta metodología se ha utilizado en aves, por ejemplo: Ducrocq¹⁰⁴ en la viabilidad de la mejora genética de gallinas ponedoras, Aggrey¹⁰⁵ en codorniz japones, Sánchez¹⁰⁶ en un análisis espacial y temporal de una epidemia de la enfermedad de Gumboro en pollos ocurrida en 1999 en Dinamarca, Evans¹⁰⁶ en un estudio longitudinal de infección por *Campylobacter* en pollos en Gran Bretaña.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

De los resultados obtenidos y bajo las condiciones en las que se realizó el experimento, se concluye que:

Al utilizar el clorhidrato de zilpaterol en dosis de 2, 4 y 6 ppm, no se obtuvo un efecto de promoción de crecimiento en pollos de engorda, ya que no se observaron diferencias estadísticamente significativa en los parámetros productivos PC, GDP, CDA y CA.

Al evaluar el efecto del clorhidrato zilpaterol sobre la cantidad de grasa abdominal depositada en las canales del pollo de engorda, se observó que a medida que aumenta la dosis del producto (2, 4 y 6 ppm), disminuye esta relación. Ya que resultó mayor la relación en la dieta testigo, en comparación a la dieta alta, siendo estadísticamente significativo y presentando los pollos de este tratamiento 28.24% menos grasa abdominal, pero también un 7.2% menos peso en la canal.

Se comprobó el efecto del clorhidrato zilpaterol, a dosis de 2, 4 y 6 ppm, sobre la incidencia del SA, por un lado la MG fue del 6.74%, de esta el 53.1% correspondió a la MSA, sin embargo el análisis estadístico no mostró diferencias significativas, pero se comprobó estadísticamente que al menos un tratamiento era diferente, la dieta testigo presentó el 80.9% de la MSA, la dieta baja el 56.2%, la dieta media el 30.7% y la alta el 28.5%.

El análisis de supervivencia permitió establecer diferencias en la supervivencia de los pollos de engorda, con respecto a la presentación del SA de los diferentes tratamientos, de este se desprende el mejor tratamiento es la dieta alta ya que se la supervivencia por SA de la 1ª a la 6ª semana es del 100% y en la 7ª semana es 98.25%, al graficarlo se mantiene constante y cercano a 1.

El presente experimento sentó las bases para evaluar el posible efecto de un β -agonista, el clorhidrato de zilpaterol, ya que el RR permitió comparar el grupo de no expuestos (dieta baja, media y alta) contra el grupo de los expuestos (testigo), resultando que los pollos de la dieta testigo tienen 4.3 veces el riesgo de enfermarse por SA en comparación con las aves con dieta alta y muy similar con la dieta media, con lo que se comprueba que se disminuyó la incidencia del SA en pollos de engorda.

Finalmente, el trabajo contribuye a generar información sobre el tema, ya que no hay antecedentes del uso de este producto en pollos de engorda.

BIBLIOGRAFÍA

1. Unión Nacional de Avicultores. Retrospectiva, Situación Actual y Perspectivas del Sector Avícola Mexicano. Unión Nacional de Avicultores. Marzo 2005.
2. Alonso PF, Loza AC. Comportamiento de la Avicultura en México 1990-2002 parte II. Los avicultores y su entorno. Febrero-Marzo 2005(7)43:4-11.
3. Alonso PF, Moreno MG, Alvarado GL. Sector Avícola Mexicano: Producción, consumo y comercialización. Acontecer avícola. Septiembre-Octubre 2005(XIII)74:11-20.
4. Alonso PF, Alvarado GL. La Comercialización en el Sector Avícola Mexicano. Los avicultores y su entorno. Junio-Julio 2005(8)45:40-46.
5. Unión Nacional de Avicultores. Monografía del Sector Avícola de México. Unión Nacional de Avicultores, Gerencia de Estudios Económicos, Febrero. 2005.
6. Arenas RH, Dionisio PR. La exportación de productos avícolas desde México. Los avicultores y su entorno. Octubre-noviembre 2003(6)35:4-8.
7. Tamayo M. Perspectivas y alcances del Médico Veterinario Zootecnista en el ejercicio de la profesión veterinaria. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM 2005. XI Jornadas Médico Avícolas. Pags. 187-188.
8. López CC. Investigaciones sobre el Síndrome Ascítico en pollos de engorda. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM 1991. Ciencia Veterinaria Vol. 5, 1991. pags. 14-48.
9. Solis SF., Farnell MB, Téllez G, et al. Effect of prebiotic on Gut Development and Ascites Incidente of Broiler Reared in a Hipoxic Environment. Poultry Science. 2005(7)84:1092-1100.
10. Julian RJ. Lung. Volumen of meta type chickens. Avian Disease. 1989(33):174-176.
11. López CC. Susceptibilidad al Síndrome Ascítico de diferentes estirpes genéticas de pollos de engorda. (Tesis de Doctorado). Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM. México. 1997.
12. Julian RJ. Ascites in poultry. Avian Patology. 1993(22):419-454.
13. Julian RJ. Production and growth related disorders and other metabolic diseases of poultry – a review. The Veterinary Journal. 2005 (169)3:350-369

14. Balog JM, Kidd BD, Huff WE, Huff GR, Rath NC, Anthony NB. Effect of cold stress on broilers selected for resistance or susceptibility to Ascites Syndrome. *Poultry Science*. 2003;82(9):1383-1387.
15. Geng A, GuoY, Yuan J. Effects of dietary L-carnitine and coenzyme Q₁₀ supplementation on performance and ascites mortality of broilers. *Archives of Animal Nutrition*. 2004.58(6):473 – 482.
16. Arce MJ, López CC, Ávila GE, Tirado AJF. La restricción en el tipo de acceso al alimento en pollo de engorda para reducir la mortalidad causada por Síndrome ascítico. *Veterinaria México*. 1995;26(3):225-229.
17. Navarro HJA: Síndrome Ascítico del pollo productor de carne: aproximación metodológica a los factores de riesgo. (Tesis de Maestría). Facultad de Medicina. UNAM. México. 2003.
18. Acar N, Sizemore FG, Leach GR, Wideman RF Jr, Owen RL, Barbato GF. Growth of broiler chickens in response to feed restriction regimens to reduce ascites. *Poultry science* 1995;74(5):833-843.
19. Buys N, Scheele CW, Kwakernaak C, Van Der Klis JD, Decuypere E. Performance and physiological variables in broiler chicken lines differing in susceptibility to the ascites syndrome: 1. changes in blood gases as a function of ambient temperature. *British Poultry Science*. 1999;40(1):135-139.
20. Arce MJ, Gutiérrez VE, Avila GE, López CC. Temperatura ambiental en la crianza del pollo de engorda sobre los parámetros productivos y la mortalidad por el síndrome ascítico. *Técnica Pecuaria en México*. 2002;40(3):285-289.
21. Camacho FD. Evaluación de diferentes programas de alimentación empleados en la reducción del síndrome ascítico en pollos de engorda y su efecto sobre la composición corporal. (Tesis de Maestría). Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM. México. 1995.
22. Buys N, Scheele CW, Kwakernaak C, Decuypere E. Performance and physiological variables in broiler chicken lines differing in susceptibility to the ascites syndrome: 2. Effect of ambient temperature on partial efficiencies of protein and fat retention and plasma hormone concentrations. *British Poultry Science*. 1999;40(1):140-144.
23. Rubio GME. Incidencia del síndrome ascítico en pollos de engorda sexados, criados a temperaturas bajas y normales, alimentados con dietas de alta y baja densidad nutritiva, así como su relación con los niveles de testosterona en suero. (Tesis de Maestría). Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM. México. 1997.

24. Arce MJ, López CC, Avila GE. El efecto del medio ambiente sobre la presencia del síndrome ascítico en el pollo de engorda. *Veterinaria México*. 1998;29(3):221-225.
25. Beker A, Vanhooser SL, Swartzlander JH, Teeter RG. Graded atmospheric oxygen level effects on performance and ascites incidence in broilers. *Poultry Science*. 2003;82(10):1550-1553.
26. Gordon SH. Effect of light programmes on broiler mortality with reference to ascites. *Worlds Poultry Science Journal* 1997,53:68-70.
27. Estrada CA. Incidencia del síndrome ascítico en pollos de engorda alimentados con dietas de harina o pelet. (Tesis de Licenciatura). Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM. México. 2003.
28. Ekanayake S, Silva SSP, Priyankarage N, Asekara MJ, Horadagoda N, Abeynayake P, Gunaratne SP. The effect of increased sodium in feed on pulmonary hypertension-induced ascites and right ventricular failure in broiler chickens. *British Poultry Science*. 2004;45(Suppl 1):29-30.
29. Mendes AA, Watkins SE, England JA, Saleh EA, Waldroup AL, Waldroup PW. Influence of dietary lysine levels and arginine:lysine ratios on performance of broilers exposed to heat or cold stress during the period of three to six weeks of age. *Poultry Science*. 1997;76(3):472-81.
30. De Smit L, Tona K, Bruggeman V, Onagbesan O, Hassanzadeh M, Arckens L, Decuypere E. Comparison of three lines of broilers differing in ascites susceptibility or growth rate. 2. Egg weight loss, gas pressures, embryonic heat production, and physiological hormone levels. *Poultry Science*. 2005;84(9):1446-1452.
31. Tona K, Kemps B, Bruggeman V, Bamelis F, De Smit L, Onagbesan O, De Baerdemaeker J, Decuypere E. Comparison of three lines of broiler breeders differing in ascites susceptibility or growth rate. 1. Relationship between acoustic resonance data and embryonic or hatching parameters. *Poultry Science*. 2005;84(9):1439-1445.
32. Arce MJ, Avila GE, López CC. Edad de reproductora pesada y peso del huevo sobre los parámetros productivos y la incidencia del síndrome ascítico en la progenie. *Técnica Pecuaria en México*. 2002;40(2):149-155.
33. Maxwell MH, Robertson GW. UK survey of broiler ascites and suden death syndromes in1993. *British Poultry Science* 1998, 39:203-215.

34. Javed T, Bunte RM, Dombink-Kurtzman MA, Richard JL, Bennett GA, Cote LM, Buck WB. Comparative pathologic changes in broiler chicks on feed amended with *Fusarium proliferatum* culture material or purified fumonisin B1 and moniliformin. *Mycopathologia*. 2005 Jun;159(4):553-64.
35. Maxwell M, Graeme R. Encuesta Mundial de Ascitis: parte 2. *Industria Avícola*. 2001;10:16-27.
36. Maxwell MH y Robertson GW. Visión panorámica de la ascitis en pollos en el mundo: 1996. *Industria Avícola*. 1997;5:14-25.
37. López CC, Avila GE, Arce MJ. Técnicas de Manejo para reducir la incidencia de Ascitis. *Industria Avícola*. 2001;2:20-25.
38. López CC, Peñalva GG, Arce MJ, Avila GE, Hargis BM. Panorama del Síndrome Ascítico en Latinoamérica. (Memorias del XIV Congreso Panamericano de Ciencias Veterinarias), Acapulco (Guerrero) México. 1994:466-468.
39. Balog JM. Ascites Syndrome (Pulmonary Hypertension Syndrome) in Broiler Chickens: Are We Seeing the Light at the End of the Tunnel?. *Avian and Poultry Biology Reviews*. 2003;14 (3):99-126.
40. López CC, Odom T, Wideman RF. Ascitis: una de las causas de mayor mortalidad en el pollo de engorde. *Avicultura Profesional*. 1985;2(3):49-52.
41. Lister S. Broiler ascites: A veterinary viewpoint. *World's Poultry Science Journal*. 1997;53(1):65-67.
42. Shlosberg A, Bellaiche M, Berman E, Perk S, Deeb N, Neumark E, Cahaner A. Relationship between broiler chicken haematocrit-selected parents and their progeny, with regard to haematocrit, mortality from ascites and bodyweight. *Research in Veterinary Science* 1998, 64, 105-109.
43. Manzanos PHE. Relación entre el análisis individual de ganancia de peso y la susceptibilidad al síndrome ascítico en pollos de engorda machos, con y sin restricción del tiempo de acceso al alimento.. (Tesis de Maestría). Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM. México. 2005.
44. Paasch ML. Ascitis un problema que persiste. Memorias de la V Jornada Médico Avícola; 1995 19 al 21 de abril. México, D.F. Departamento de Producción Animal Aves, FMVZ UNAM. 1995:108-113.

45. U.S. Feed Grains Council. Manual del Productor para el control del Síndrome Ascítico III. México, D.F. U.S. Feed Grains Council. 1994.
46. Decuypere E., Hassanzadeh M., Buys N. and Buyse J. Further insights into the susceptibility of broilers to ascites. *The Veterinary Journal*. 2005;169(3):319-320.
47. Beker A, Vanhooser SL, Teeter RG. Effect of oxygen level on ascites incidence and performance in broiler chicks. *Avian diseases* 1995;39(2):285-291.
48. Weeks CA, Webster AJ, Wyld HM. Vehicle design and thermal comfort of poultry in transit. *British Poultry Science*. 1997;38(5):464-74.
49. Sato T, Tezuka K, Shibuya H, Watanabe T, Kamata H, Shirai W. Cold-Induced Ascites in Broiler Chickens and Its Improvement by Temperature-Controlled Rearing. *Avian diseases* 2002;46:989-996.
50. Wideman RF, French H. Broiler breeder survivors of chronic unilateral pulmonary artery occlusion produce progeny resistant to pulmonary hypertension syndrome (ascites) induced by cool temperatures. *Poultry Science*. 1999;78(3):404-411.
51. Anthony NB, Balog JM, Staudinger FB, Wall CW, Walker RD, Huff WE. Effect of a urease inhibitor and ceiling fans on ascites in broilers. 1. Environmental variability and incidence of ascites. *Poultry Science*. 1994;73(6):801-9.
52. Enkvetchakul B, Beasley J, Bottje W. Pulmonary arteriole hypertrophy in broilers with pulmonary hypertension syndrome (ascites). *Poultry Science*. 1995;74(10):1677-1682.
53. Buys N, Buyse J, Hassanzadeh-Ladmakhi M, Decuypere E. Intermittent lighting reduces the incidence of ascites in broilers: an interaction with protein content of feed on performance and the endocrine system. *Poultry science*. 1998;77(1):54-61.
54. Lott BD, Branton SL, May JD. The effect of photoperiod and nutrition on ascites incidence in broilers. *Avian Disease*. 1996 Oct-Dec;40(4):788-791.
55. Camacho MA, Suarez ME, Herrera JG, Cuca JM, García-Bojalil CM. Efecto f age of feed restriction and microelement supplementation to control ascites on production and carcass characteristics of broilers. *Poultry Science* 2004,83,4:526-532

56. Demir E, Sarica S, Sekeroglu A, Ozcan MA, Seker Y. Effects of early and late feed restriction or feed withdrawal on growth performance, ascites and blood constituents of broiler chickens Acta Agriculturae Scandinavica - Section A - Animal Science. 2004;54(3):152-158.
57. Berger MM, Castellanos GF, Arce MJ. Efecto de la restricción alimenticia sobre el consumo de energía y su relación con el síndrome ascítico en pollo de engorda. Técnica Pecuaria México. 1993; 31(3):137-143.
58. Ladmakhi, M.H., Buys, N., Dewil, E., Rahimi, G., Decuyper, E. The prophylactic effect of vitamin c supplementation on broiler ascites incidence and plasma thyroid hormone concentration. Avian Pathology. 1997;26(1): 33-44.
59. Lott BD, Branton SL, May JD. Dietary lysine and ascites incidence. Journal Applied Poultry Research. 1997;6:331-334.
60. Arce MJ, Avila GE, López CC, Fakler TM, Rapp CJ, Ward TL, Vela SG. Utilización de metionina-zinc y metionina-manganeso en dietas de pollo de engorda: parámetros productivos e incidencia del síndrome ascítico. Técnica Pecuaria en México. 2004;42(1):113-119.
61. Menocal JA, Avila GE, López CC, Fakler TM, Rapp CJ, Ward TL, Vela G. Utilización de metionina-zinc y metionina-manganeso en dietas del pollo de engorda: parámetros productivos e incidencia del síndrome ascítico. Técnica Pecuaria en México. 2004;42(1):113-119.
62. Geng A, Guo YM, Yang Y. Reduction of ascites mortality in broilers by coenzyme Q₁₀. Poultry Science 2004,83,9:1587-1593.
63. Sumano LH, Ocampo CL. Farmacología Veterinaria. Mac Graw Hill, México, 1990.
64. Cajal MC, Alvarez CAR. El lado positivo del uso de clenbuterol en ganadería, como broncodilatador y tocolítico. Memorias del 1er. Simposium Internacional sobre β -agonistas y su uso en Medicina Veterinaria. 29-30 de Julio de 2002. México, D.F. Departamento de fisiología y farmacología, FMVZ UNAM. 2000;39-43.
65. Goodman AG, Goodman LS, Rall WT, Murad F. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 3^a Ed. Interamericana-Mc Graw Hill. México. 1990.
66. Mersmann HJ. Influence of infused β -adrenergic agonist on porcine blood metabolites and catecholamines. Journal Animal Science. 1989;67:2633-2645.

67. Tresguerres JAF. Fisiología humana. 2ª Ed. Mc Graw Hill Interamericana. México. 1999.
68. Cortés PU. Evaluación del clenbuterol como promotor de crecimiento en dietas para pollos de engorda y como preventivo del contra el Síndrome ascítico. (Tesis de Licenciatura). Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM. México. 1997.
69. Moody DE, Hancock DL, Anderson DB. Chapter 4. Phenethanolamine Repartitioning Agents In: JPF D'Mello. Farm Animal Metabolism. CAB International. Ney York, USA. 2000;65-96.
70. Smith DJ. The Pharmacokinetics, Metabolism, and Tissue Residues of b-Adrenergic Agonists in Livestock. Journal Animal Science. 1998;76:173-194.
71. Rico A. Agonistas β -2. Memorias del 1er. Simposium Internacional sobre β ta-agonistas y su uso en Medicina Veterinaria. 29-30 de Julio de 2002. México, D.F. Departamento de fisiología y farmacología, FMVZ UNAM. 2000;78-85.
72. Sumano LH, Ocampo CL, Gutiérrez OL. Clenbuterol y otros β -agonistas, ¿Una opción para la producción pecuaria o un riesgo para la salud publica?. Memorias del 1er. Simposium Internacional sobre β ta-agonistas y su uso en Medicina Veterinaria. 29-30 de Julio de 2002. México, D.F. Departamento de fisiología y farmacología, FMVZ UNAM. 2000;44-62.
73. Sillence MN, Mathews ML, Badran TW, Pegg GG. Effects of clenbuterol on growth in underfed cattle. Austrian Journal Agriculture. Res. 2000;51:401-406.
74. Peters AR. β -agonists as repartitioning agents: a review. Veterinary Record. 1989;124:417-420.
75. Sumano LH, Ocampo CL, Gutiérrez OL. Clenbuterol y otros β -agonistas, ¿Una opción para la producción pecuaria o un riesgo para la salud publica?. Veterinaria México. 2002;33(2):137-159.
76. Ocampo L, Cortez U, Sumano H, Avila E. Use of low doses of clenbuterol to reduce incidence of ascites syndrome in broilers. Poultry Science. 1998;77:1297-1299.
77. Courtheyn D, Le Bizec B, Brambilla G, De Brabander HF, Cobbaert E, Van de Wiele M, Vercammen J and De Wasch K. Recent developments in the use and abuse of growth promoters. Analytica Chimica Acta 2002;473:71-82.

78. Plascencia A, Torrentera N, Zinn RA. Influence of β -Agonist zilpaterol, on growth and carcass characteristics of feedlot steers. Proceedings of American Society of Animal Science. Western Section, 1999. American Society of Animal Science. Western Section. 1999, 50:331-334.
79. Garza FJD. Antecedentes y desarrollo técnico de zilmax® en México. Memorias del 1er. Simposium Internacional sobre β agonistas y su uso en Medicina Veterinaria. 29-30 de Julio de 2002. México, D.F. Departamento de fisiología y farmacología, FMVZ UNAM. 2000;66-72.
80. Intervet. Zilmax Technical Brochure. Intervet Inc., Millsboro, DE. 1998.
81. Roepke R. Aspectos de seguridad en los alimentos para humanos del agonista β 2-adrenérgico clorhidrato de zilpaterol (zilmax®) desde la perspectiva de EEUU. Memorias del 1er. Simposium Internacional sobre β agonistas y su uso en Medicina Veterinaria. 29-30 de Julio de 2002. México, D.F. Departamento de fisiología y farmacología, FMVZ UNAM. 2000;86-91.
82. Altman DG, Bland JM. Time to event (survival) data. Clinical Research ed. (BMJ). 1998;317:468-469.
83. Flores LLM, Zamora MS, Salazar ME, LazcanoPE. Análisis de supervivencia, Aplicación en una muestra de mujeres con cáncer cervical en México. Salud Pública de México 2000;42(3):242-251.
84. Díaz CFJ. Introducción a los estudios de cohorte en epidemiología y al análisis de supervivencia. MedUNAB. 2005;8(1):43-53.
85. Molinero LM. Tiempo hasta que ocurre un suceso. Análisis de supervivencia. 2001. Disponible en: <http://www.sehleh.org/superviv1.htm>
86. García E. Modificaciones al sistema de clasificación climática de Koppen: para adaptarlo a las condiciones de la República Mexicana. Ed. García de Miranda. México. 1981.
87. Cuca GM, Avila GE, Pro MA. Alimentación de la aves. Universidad Autónoma de Chapingo. Estado de México. 1996.
88. Machorro VE, Paasch LH. Evaluación del efecto de hipertensión pulmonar, en la presentación del síndrome ascítico en México. Veterinaria México. 1981;2-4
89. Gordis L. Epidemiology. Filadelfia, USA. Saunders. 1996. pags. 141-162.

90. Dawson-Saunders B, Trapp RG. Bioestadística Médica. Edit. Manual Moderno, México, D.F. 1993. pags. 219-234.
91. SAS Institute Inc. SAS[®]/STAT user's guide. 4th ed. Cary (NC): SAS Institute Inc., 1990.
92. INSO corporation. SPSS[®] base 10.0. Applications guide. Chicago (Ill): SPSS Inc., 1999.
93. Alpizar SOE. Efecto del clenbuterol sobre la composición corporal y los parámetros productivos del pollo de engorda. (tesis de doctorado) México (DF): Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM, 1992.
94. Dalrymple RH, Baker PK, Gingham PE, Ingle DL, Pensack JM, Ricks CA. A repartitioning agent to improve performance and carcass composition of broilers. Poultry Science. 1984;63(12):2376-2383.
95. Ornelas GJJ. Evaluación del isoproterenol sobre el comportamiento productivo y calidad de la canal de cerdos en finalización (tesis de maestría) México (DF): Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM, 1992.
96. Beerman DH, Hogue DE, Fishell VK, Dalrymple RH, Ricks CA. Effects of cimaterol and fishmeal on performance, carcass characteristics and skeletal muscle growth in lambs. Journal of Animal Science. 1986;62:370-380.
97. Cromwell GL, Kemp JD, Stahly TS, May JR, Monegue. Efficacy of cimaterol as repartitioning agent for swine Journal of Animal Science. 1987;65(Suppl. 1):300.
98. Ricks CA, Baker PK, Dalrymple RH. Use of repartitioning agents to improve performance and body composition of meat animals. Reciprocal Meat 1984;37:5-11.
99. Vanbelle M, Teller E. The use of beta-agonists for meat production: considerations, results and reflections [clenbuterol, cimaterol, salbutamol, ractopamine]. Louvain-la-Neuve 1991;56:37.
100. Buyse J, Decuyper E, Huyghebaert G, Herremans M. The effect of clenbuterol supplementation on growth performance and on plasma hormone and metabolite levels of broilers. Poultry Science. 1991;70(4):993-1002.
101. Bond JM, Julian RJ, Squires EJ. Effect of dietary flax oil and hypobaric hypoxia on right ventricular hypertrophy and ascites in broiler chickens. British Poultry Science. 1996;37(4):731-741.

102. Peters AR. β -agonists as repartitioning agents: a review. *Veterinary Record* 1989;124:417-420.
103. Hoey AJ, Reich MM, Davis G, Shorthose R, Sillence MN. Beta 2-adrenoceptor densities do not correlate with growth, carcass quality, or meat quality in cattle. *Journal of Animal Science*. 1995;73(11):3281-3286.
104. Ducrocq V, Besbes B, Protais M. Genetic improvement of laying hens viability using survival analysis. *Genetics Selection Evolution*. 2000;32:23-40.
105. Aggrey SE, Marks HL. Analysis of censored survival data in Japanese quail divergently selected for growth and their control. *Poultry Science*. 2002;81:1618-1620.
106. Sanchez J, Stryhn H, Flensburg M, Ersboll AK, Dohoo I. Temporal and spatial analysis of the 1999 outbreak of acute clinical infectious bursal disease in broiler flocks in Denmark. *Preventive Veterinary Medicine*. 2005 Oct 12;71(3-4):209-223.
107. Evans J, Sayers AR. A longitudinal study of campylobacter infection of broiler flocks in Great Britain *Preventive Veterinary Medicine*. 2000;46(3):209-223.