



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN**

**"REVISION BIBLIOGRAFICA DE LOS PROBLEMAS  
TOXICOS MAS COMUNES RELACIONADOS CON LA  
ALIMENTACION EN EL POLLO DE ENGORDA"**

**T E S I S**  
**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:**  
**MEDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA**  
**P R E S E N T A :**  
**SUSANA CRUZ ALONSO**

**ASESOR: MVZ JUAN ALFONSO MONROY JUAREZ**

**CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.**

1997

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



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.



## **AGRADECIMIENTOS**

**A mi asesor M.V.Z. Juan Monroy Juárez  
por su apoyo y paciencia en la realización de este trabajo.**

**A mis sinodales Dr. Ariel Ortiz Muñiz  
M.V.Z. José Ortega Sánchez de Tagle  
M.V.Z. Juan Carlos Avila Arreola  
M.V.Z. Juan Ocampo López.**

**Por sus valiosas observaciones que ayudaron en el mejoramiento de este trabajo**

**A la M.V.Z. Claudia Quiroz Rosas  
Gracias**

## **Agradecimientos**

**A mi Padre**

**Gracias Don chava porque siempre te has esforzado por darnos todo, y te agradezco por todo el cariño, la comprensión y el apoyo que siempre me brindas (tu penúltimo error).**

**A mi Madre q.e.p.d.**

**Gracias mami donde quiera que estes por todos los años de amor y cuidados.**

**A mis hermanos y hermanas**

**Especialmente a ustedes que me han querido y apoyado a lo largo de mi vida.**

**A mis sobrinos**

**En especial a Pablo**

## **Dedicatorias**

A mis amigos: Ciro, Toña, Claudia, Armando, Celso, Eduardo, Marcos, Sergio, Irineo, Juan Carlos, Cecilia, Miriam, Mario.  
Porque ustedes son los únicos amigos que he tenido y por eso los quiero mucho a todos y espero que aunque nos distanciemos, siempre recordemos con alegría todos esos momentos que hemos pasado juntos.

A Luciano Montessoro Decuir  
Porque alguna vez este fue un sueño mato.

Al M.V.Z. Pablo Arturo Matus Sarro q.e.p.d

## INDICE

<b>Objetivos</b>	<b>6</b>
<b>Introducción</b>	<b>7</b>
<b>1. Micotoxinas</b>	<b>8</b>
<b>1.1. Aflatoxinas</b>	<b>10</b>
1.1.1 Prevalencia de las aflatoxinas	12
1.1.2 Mecanismo de acción	13
1.1.3 Absorción, Distribución y Metabolismo	13
1.1.4 Eliminación de metabolitos de las aflatoxinas	16
1.1.5 Efectos clínicos	16
1.1.6 Inmunosupresión	17
1.1.7 Aflatoxicosis en pollos sexualmente maduros	22
<b>1.2. Tricotecenos</b>	<b>24</b>
1.2.1 Mecanismo de acción	25
1.2.2 Toxina T2	26
1.2.3 Bioquímica del suero	27
1.2.4 Metabolismo y residuos	28
1.2.5 Deoxinivalenol	28
1.2.6 Zearalenona	29
1.2.7 Ocratoxina	30
1.2.8 Citrinina	32
1.2.9 Oosporeina	33
1.2.10 Acido ciclopiazónico	35
<b>1.3. Fusarochromanonas</b>	<b>36</b>
1.3.1 Mecanismo de acción	38
1.3.2 Signos clínicos	38
<b>1.4. Prevención de las micotoxosis</b>	<b>40</b>
1.4.1 Control	41
1.4.2 Aluminosilicatos	42
<b>2. Ionóforos</b>	<b>43</b>
2.1 Mecanismo de acción	43
2.2 Efectos adversos	45
2.3 Interacción con otros compuestos	46
2.4 Signos clínicos	47
2.5 Patología general	48
2.6 Histopatología	48
2.7 Concentraciones de ionóforos en los tejidos	50

2.8. Cambios bioquímicos	51
2.9. Diagnóstico	52
<b>3. Vómito Negro</b>	<b>54</b>
3.1. Incidencia y signos clínicos	55
3.2. Pérdidas económicas	55
<b>Conclusión</b>	<b>56</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>57</b>

## **Objetivos**

**Realizar una revisión bibliográfica de los problemas tóxicos más comunes que se presentan en el pollo de engorda.**

**Conocer los principales problemas tóxicos que se presentan en los pollos de engorda, sus signos, causas o factores que los originan, prevención, control, y su repercusión en la avicultura.**

**Conocer las investigaciones más recientes que se han realizado con respecto a los problemas de micotoxicosis, intoxicación por anticoccidiales y vómito negro.**

## **Introducción**

Dentro de la industria pecuaria que actualmente se desarrolla en México, sin duda alguna la que tiene mayor grado de avance tecnológico, nivel de expansión y crecimiento económico, ha sido la avícola. La importancia de esta actividad radica en el papel estratégico que juega en la alimentación de las grandes capas de la población, por ser la fuente que proporciona proteínas de origen animal al más bajo precio (González, 1992).

Aunado a este desarrollo económico, la avicultura cuenta con un número considerable de Médicos Veterinarios Zootecnistas dedicados a la clínica y zootecnia de las aves, contribuyendo en forma definitiva a convertir a la avicultura en una de las industrias pecuarias más prósperas de México. Los logros alcanzados en el control de enfermedades infectocontagiosas, pueden ser equiparados con los de cualquiera de los países más avanzados del mundo (Victoria, 1989).

Sin embargo, todos estos profesionistas se han preparado primordialmente en el campo de las enfermedades infectocontagiosas, postergando a segundo plano los problemas de origen tóxico, los cuales, aunque son menos frecuentes y espectaculares que las enfermedades infecciosas, no por ello son de menor importancia. Estas enfermedades, generalmente relacionadas con la alimentación, no solo provocan alta mortalidad en las parvadas, sino que también ocasionan grandes pérdidas a los avicultores por la baja ganancia de peso y la baja conversión alimenticia (Victoria, 1989).

Dentro de las causas de estos problemas consideramos almacenamiento inadecuado de granos y alimento terminado, dosificación inadecuada de ionóforos etc.

Los granos muchas veces son almacenados en condiciones inadecuadas que garantizan su calidad, no solo desde el punto de vista nutricional sino también sanitario que le permita estar libre de micotoxinas, tales como aflatoxinas, tricotecenos, ocratoxinas etc. capaces de producir intoxicaciones sistémicas (Medina, 1993).

En los ingredientes de origen animal como las harinas de pescado y de carne, se emplean comúnmente como suplementos proteicos capaces de

proporcionar aminoácidos esenciales además de ser fuente de lípidos, sales minerales y vitaminas. Con respecto a estos productos es necesario tomar ciertas precauciones antes de ser utilizados, ya que pueden contener elementos tóxicos como la mollerósina un factor que predispone a la presentación de vómito negro (Victoria 1989).

## **I. Micotoxinas**

Las micotoxinas son definidas como un largo y diverso grupo de metabolitos tóxicos formados, por el crecimiento de mohos en un medio adecuado. Las micotoxinas representan un clase única de contaminación de materias primas para alimentos por numerosas razones. Primero, su formación es un proceso biológico opuesto a la contaminación que resulta de la acumulación en el medio ambiente de tóxicos producidos por el hombre. Las condiciones ambientales influyen directamente en el crecimiento de mohos y por lo tanto pueden mediar la subsecuente formación de micotoxinas. Ya que las condiciones ambientales, tales como temperatura y humedad no pueden ser exactamente previstas o controladas, las micotoxinas contaminantes de granos y alimentos terminados no pueden ser previstas (Wyatt, 1990).

En segundo lugar la formación de micotoxinas requiere del crecimiento de hongos toxigénicos en un sustrato adecuado, de este modo, los nutrientes esenciales requeridos para crecer son adquiridos directamente del alimento. La adquisición y utilización de esos nutrientes por el hongo, pueden culminar en alteraciones mayores en el supuesto perfil de nutrientes del sustrato con baja disponibilidad de nutrientes, que en combinación con la toxicosis, muchas veces resultan en una pobre productividad de las aves (Wyatt 1990, Medina 1993).

Actualmente se conocen más de 200 micotoxinas diferentes, presentes potencialmente en granos como el maíz, sorgo, arroz, trigo, cebada, semillas de algodón, ajonjolí, cacahuete etc. También pueden encontrarse micotoxinas en las frutas, verduras, pastos y en ciertas harinas (Mirocha, 1994).

En los granos pueden encontrarse gran variedad de géneros y especies de hongos toxigénicos. Más de un género y especie pueden producir una micotoxina y más de una micotoxina puede encontrarse en un lote de granos, así, las aflatoxinas son producidas por el *Aspergillus flavus*, *Aspergillus parasiticus*, y *Penicillium puberulum*, teniendo entonces diferentes especies o géneros de hongos

toxigénicos. También es posible que un género o especie de hongo produzca más de una micotoxina, como por ejemplo, el género *Fusarium* sp que produce una gran variedad de micotoxinas como la zearalenona, la toxina T2, el deoxinivalenol, la vomitoxina, y los tricoconenos (Wyatt, 1990).

Las micotoxinas presentan diferentes estructuras químicas, diferentes propiedades fisicoquímicas, diferentes mecanismos de acción y diferente actividad biológica en los animales. Por ejemplo, algunas micotoxinas son extremadamente tóxicas para ciertas especies, mientras que otras parecen tener poca o nula toxicidad (Mirocha, 1994).

En la tabla 1 se resume un grupo de micotoxinas más comunes, así como los géneros que los producen y los sustratos en los que se presentan.

Tabla 1. Micotoxinas más comunes.

MICOTOXINA	HONGO TOXIGÉNICO	ALIMENTO
AFLATOXINAS	<i>Aspergillus flavus</i> <i>Aspergillus parasiticus</i> <i>Penicillium puberulum</i>	Maíz, sorgo, cebada, trigo, Cacahuete, soya, arroz, semilla de algodón y nijo
TRICOTECENOS	<i>Fusarium</i> spp.	Trigo, cebada, maíz
OCRATOXINA	<i>Aspergillus ochraceus</i> <i>Penicillium oxysporum</i> <i>Penicillium commune</i> , <i>verruculosum</i>	Maíz, cebada
CITRININA	<i>Aspergillus nidulans</i> , <i>fluvus</i> , sp. <i>novae</i> <i>Penicillium canescens</i> , <i>citrovarum</i>	Maíz, cebada
OOSPORENTA	<i>Chesteria, an. tritici, ale. caracorum</i>	Alimento terminado, cereales, cacahuete
ZEARALENONA	<i>Fusarium culmorum</i> , <i>graminearum</i> , <i>epiphyseti</i>	Maíz, trigo
TOXINA T2	<i>Fusarium graminearum</i> , <i>novae</i> , <i>tritici, tritisectioni</i>	Maíz, sorgo
VOMITOXINA	<i>Fusarium avenaceum</i> , <i>culmorum</i> , <i>graminearum</i> , <i>moniforme</i> , <i>pauc. novae</i> , <i>sp. seti</i>	Trigo, cebada, maíz
ACIDOCICLOPIAZÓNICO	<i>Penicillium</i> , <i>Aspergillus</i> spp.	Maíz, sorgo

Las micotoxinas afectan tanto al hombre como a los animales, y existe la tendencia a creer que estos últimos tienen la capacidad de evadir el consumo de alimentos contaminados, lo que no es completamente cierto, sólo en el caso de los tricotóxicos como el diacetoxicirpenol y el deoxivalenol o vomitoxina, que inducen rechazo al alimento. Los cuadros clínicos de intoxicación por micotoxinas se presentan cuando los animales ingieren o entran en contacto cutáneo con estas sustancias. Los efectos biológicos y los signos clínicos en los animales expuestos a las micotoxinas son diversos: pueden ser hepatotóxicos, nefrotóxicos, dermonecroticos, etc. disminuyen la resistencia a enfermedades infecciosas, o bien favorecen el desarrollo de cuadros estrogénicos, otras producen cambios hematopoyéticos y alteraciones en la coagulación, o bien rechazo al alimento y también pueden tener efectos cardiogénicos, mutagénicos, teratogénicos y embriotóxicos. (Calneck, 1991; Ungerhard, 1989; Medina, 1993, Smith, 1992).

A continuación se describen las micotoxinas de mayor importancia, actualmente reconocidas o que son capaces de influir en la producción avícola.

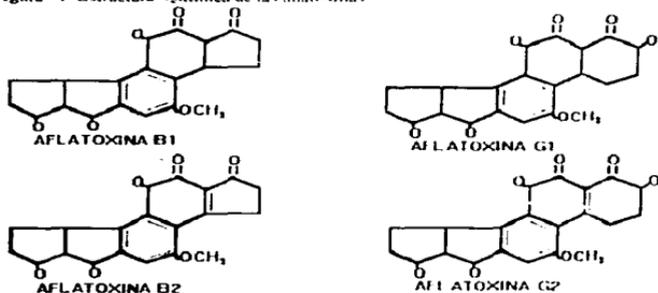
### 1.1. Aflatoxinas

Las aflatoxinas son metabolitos fungales altamente tóxicos, carcinogénicos y hepatotóxicos, producidos por ciertas cepas de *Aspergillus flavus*, *Aspergillus parasiticus*, *Aspergillus royeri*, *Aspergillus fumigatus* y *Penicillium puberatum*. Son compuestos relativamente estables en el alimento normal y en productos alimenticios, pero son muy reactivas a la luz ultravioleta y a pH extremo, y son sensibles a agentes oxidantes como los hipocloritos (cloro comercial) (Mrocha, 1994).

Originalmente las aflatoxinas fueron divididas en dos grandes grupos, B y G, llamados así por el color fluorescente que emiten cuando son observados bajo luz ultravioleta. Las aflatoxinas B (blue) fluorescen en color azul brillante y las aflatoxinas G (green) fluorescen en verde. Hartley y col. en 1966 fueron los primeros en separar las toxinas por cromatografía, designándolas B1, B2, G1 y G2 de acuerdo a su valor decreciente de resistencia al flujo (RF). Tres variaciones estructurales de las moléculas de aflatoxina dan a la familia 8 tipos diferentes de aflatoxinas: (1) la serie B tienen en su estructura un anillo ciclopentano, sustituido en la serie G por una lactona, (2) la serie I tiene un doble enlace en el anillo terminal de una porción bisfurano, ausente en la serie 2, y (3) la serie M tiene un grupo hidroxilo en el carbón terciario por la fusión de dos anillos furano. Con estas características en todas las combinaciones posibles, resultan los

siguientes metabolitos: aflatoxinas B1 (AFB1), aflatoxina B2 (AFB2), aflatoxina G1 (AFG1), aflatoxina G2 (AFG2), aflatoxina M1 (AFM1), aflatoxina M2 (AFM2), aflatoxina G11 y aflatoxina G12. Los metabolitos relacionados con la aflatoxina B2a (AFB2a), aflatoxina G2a (AFG2a), aflatoxicol y parasitico (aflatoxina B3) (Dutton, 1988; Mirocha, 1994)

Figura -1 Estructura Química de las aflatoxinas



Las especies de *A. flavus* pueden ser divididas dentro de 2 extensas categorías: Primero, las no toxigénicas, las cuales carecen de las vías metabólicas necesarias para sintetizar las aflatoxinas y constituyen en la mayoría de los *A. flavus* encontrados en la naturaleza. Secundariamente, las especies toxigénicas de este hongo poseen el potencial genético para la síntesis de aflatoxinas y son responsables de su formación en varios productos. Este potencial genético puede ser enmascarado si algunas condiciones ambientales están ausentes o son subóptimas, las especies toxigénicas de *A. flavus* requieren de nutrientes específicos como humedad, temperatura y suficiente tiempo con objeto de que la toxina se forme. Aun cuando estas condiciones son reunidas, las fluctuaciones ligeras pueden aumentar o disminuir el índice de formación de la toxina, por lo cual es impredecible su formación en el grano (Wyatt, 1990).

El descubrimiento de las aflatoxinas a principios de los sesentas, fue el primer caso documentado de un metabolito tóxico contaminante del alimento que tenía un efecto devastador en la salud de los animales de granja. Los episodios iniciales de la aflatoxicosis tuvieron efectos desproporcionados en la avicultura, especialmente en los pavos. Debido a la severidad de la aflatoxicosis en esta especie, la intoxicación fue originalmente llamada enfermedad X de los pavos (Wyatt, 1990).

### 1.1.1. Prevalencia de las aflatoxinas

Varias características de las aflatoxinas como contaminantes que ocurren de manera natural en el ambiente, las distingue de otras micotoxinas conocidas. Por ejemplo, en un escala global, las aflatoxinas son unas de las micotoxinas más prevalentes formadas en materias primas para alimentos. Algunos estudios han indicado que la contaminación con aflatoxinas puede ocurrir en una amplia variedad de granos y cereales utilizados en la industria avícola, incluyendo maíz, sorgo, cebada, centeno, trigo, cacahuete, soya, arroz, semilla de algodón, mijo y varios productos derivados fabricados a partir de estos ingredientes primarios. En esencia casi todos los granos de cereales y semillas oleaginosas son susceptibles al crecimiento de especies aflatoxigenicas de *Aspergillus spp*. Otro factor que contribuye a la importancia de la contaminación por aflatoxinas, es la prevalencia de especies toxigenicas en el ambiente; de nuevo, en una escala global, los *Aspergillus spp* potencialmente toxigénicos pueden ser aislados de ca a cualquier ingrediente para alimento utilizado en la industria avícola (Mirocha, 1994, Wyatt, 1990).

Estas especies toxigenicas producen aflatoxinas durante su fase de crecimiento, estando ciertas condiciones presentes durante la proliferación del hongo. En términos generales, las aflatoxinas se producen a niveles de humedad de 16 - 25 % y en climas moderados cuando la temperatura es de 22 - 30 °C con nutrientes tales como minerales (especificamente una fuente disponible de Zn), vitaminas, ácidos grasos, aminoácidos y una fuente de energía, (preferiblemente de la fécula). Desde un punto de vista práctico, estas condiciones son suministradas por el grano y sólo raramente pueden no estar disponibles un nutriente, lo que impide la formación de las aflatoxinas. Una vez que las aflatoxinas se han formado en un producto, tienden a persistir en el mismo con sólo una mínima degradación, bajo condiciones normales de almacenamiento. Esta estabilidad química contribuye a la importancia de las aflatoxinas como una amenaza a la salud y a la productividad animal. Mann y col demostraron la extremadamente alta estabilidad al calor de la aflatoxina B1 (AFB1); el calentamiento de harina de semilla de algodón contaminado a 60 - 80 °C resultó en una reducción no significativa de la concentración de aflatoxinas. Estas son resistentes a los procesos de peletizado y enlatado, son insolubles en agua y en disolventes no polares como metanol, éter, cloroformo y benceno, sin embargo son muy sensibles al contacto con el aire y el oxígeno; son destruidas por alcalis, ácidos fuertes y agentes oxidantes (Wyatt, 1990).

### **1.1.2. Mecanismo de acción de las aflatoxinas**

Las lesiones morfológicas y bioquímicas causadas por una dosis aguda de AFB1 en los animales, ocurren casi exclusivamente en las células del hígado. Se han hecho intentos para encontrar el sitio bioquímico de acción. De acuerdo con Wogan, la interacción con el DNA es el evento inicial crítico en esta acción, donde la AFB1 interfiere con la transcripción del DNA, causando una síntesis deficiente de DNA, DNA dependiente y síntesis de RNA. Pong y Wogan, usando ratas, encontraron una marcada y rápida inhibición de la actividad en el hígado del DNA dependiente, es decir el RNA polimerasa; esto cuenta para la inhibición de la síntesis del RNA nuclear, como un efecto secundario. Lo anterior apoya la hipótesis, indicada por Schabert y Pitout de que la inhibición de la síntesis del RNA nuclear, por la AFB1, es debida a que la toxina tiene interacción directa con el DNA y consecuentemente previene la transcripción del DNA (Mirocha, 1994).

La aflatoxicosis en las aves es una enfermedad compleja. La causa fundamental para el alto grado de toxicidad está relacionado con la ruptura de los procesos bioquímicos básicos necesarios para el funcionamiento normal de todos los procesos fisiológicos. La acumulación de la aflatoxina en el tejido hepático, la subsecuente activación de la AFB1 a metabolitos altamente reactivos, y la interacción de esos metabolitos con los ácidos nucleicos, suborganelos celulares, y las proteínas regulatorias rompen procesos anabólicos y catabólicos normales. Estas relaciones celulares y moleculares con aflatoxinas describen la importancia de la aflatoxina como un daño severo a la salud de las aves (Wyatt 1990).

### **1.1.3. Absorción, Distribución y Metabolismo**

Una de las causas fundamentales para la extrema toxicidad de las aflatoxinas en las aves, es la rápida distribución y absorción de la toxina en el tracto gastrointestinal, esta rápida absorción es evidenciada por la aparición de las aflatoxinas en la sangre inmediatamente después de la ingestión de la toxina. Una vez que la ingestión ha tenido lugar, las aflatoxinas puede unirse reversiblemente a la albumina y en un menor grado a otras proteínas en circulación. Mientras que esta ligadura ocurre, se establece un equilibrio entre las formas unidas de la toxina, y las no unidas; la exposición de tejidos ocurre mientras las aflatoxinas no unidas pasan de las arterias a los tejidos circundantes. Con la exposición de los tejidos a las aflatoxinas, los niveles plasmáticos de las toxinas unidas disminuirán.

La distribución de las aflatoxinas en los tejidos parece ser difusa, una acumulación mayor de aflatoxinas ocurre en varios órganos vitales. Algunos estudios realizados utilizando aflatoxinas marcadas con C14 muestra que 24 hr después de la administración a gallinas blancas Leghorn, la concentración más alta de radioactividad fue encontrada en hígado, seguido por músculo, páncreas, piel, tejido adiposo, pulmones y bazo. En otro estudio, aproximadamente el 10% de la dosis administrada fue retenida en hígado, riñón, médula ósea y pulmón después de 6 hrs, mientras que el cerebro, músculo y grasa corporal contenían una combinación total de menos del 1% de la radioactividad. El análisis de tejidos, seguido de la administración de aflatoxinas en la dieta de gallinas de postura por 7 días, indicó 2 veces más aflatoxinas en el hígado comparado con el riñón y 6 veces más en músculo y sangre. Hallazgos similares han sido reportados en el pollo de engorda y pavos, seguido de la alimentación con AFB1 (Miranda y col 1992, Wyatt, 1990).

El hígado es el sitio de más biotransformaciones xenobióticas. Muchas toxinas (incluyendo las micotoxinas), requieren activación metabólica para reacciones subsecuentes con macromoléculas y organelos celulares. Estas reacciones están mediadas principalmente por enzimas hepáticas que biotransforman la AFB1 al incrementar o disminuir su toxicidad. Las reacciones dirigen a la conversión de la AFB1 a varios metabolitos y están mediadas hasta cierto grado por las monooxigenasas hepáticas del citocromo P-450. Este sistema de enzimas está presente como un componente hígado a la membrana del retículo endoplásmico de los hepatocitos y facilita las hidroxilaciones, o demetilaciones, reducciones y epoxidaciones de numerosos xenobióticos (Miranda y col. 1992).

La AFM1 y la AFO1 son derivados de la AFB1 producidas por reacciones de hidroxilación catalizadas por las monooxigenasas microsomales. Ehrlich y col. encontraron que la AFM1 ha sido el metabolito predominante cuando la AFB1 fue incubada con microsomas de pollo. Por otro lado se encontró que la AFO1 era solo un metabolito menor cuando la AFB1 era incubada con microsomas ya sea de patos o pollos. Adicionalmente la AFO1 no fue encontrada en los tejidos de pavos alimentados con AFB1. Estos estudios también apoyan las conclusiones de Girotto y Daham de que dos diferentes isoenzimas del citocromo P-450 son responsables de la formación de estos 2 metabolitos hidroxilados de la AFB1. La demetilación -O de la AFB1 resulta en la formación de la AFPE; ninguna evidencia ha sido reportada al implicar la formación de estos metabolitos en especies aviares. Por ejemplo la AFPE no fue producida en el metabolismo *in vitro* de la AFB1 en preparaciones de hígado de pollos, pavos, codornices y pavos (Wyatt, 1990).

El aflatoxicol es otro metabolito hidroxilado de la AFB1, sin embargo, la formación del aflatoxicol no es mediada por el citocromo P-450 ligado a monoxigenasas. El aflatoxicol es formado por la acción de reducción del NADPH dependiente del citosol-reductasa. Una vez que el aflatoxicol es formado, puede ser convertido de regreso a AFB1 por una deshidrogenasa microsomal. Consecuentemente, el aflatoxicol ha sido llamado como una forma de almacenamiento de la AFB1 (Mirocha, 1994).

Por otro lado, la AFB1-dihidrodiol parece ser el principal metabolito *in vitro* e *in vivo* de la AFB1 en especies aviares. El dihidrodiol derivado de la AFB1 es presumiblemente formado por la hidratación de el 2,3- epóxido intermedio de la AFB1. Por lo tanto, la detección de el dihidrodiol en los tejidos es evidencia de la exposición anterior a la aflatoxina y la formación subsecuente *in vivo* del 2,3-epóxido intermedio. Manning comparó el metabolismo de la AFB1 en pollos control con pollos seleccionados para resistencia a aflatoxinas, el dihidrodiol fue el metabolito predominante en ambas líneas de pollos, con rangos de formación altos en la línea de pollos seleccionados para resistencia a aflatoxinas. Se piensa que el 2,3- epóxido es el metabolito biológicamente más activo *in vivo* de la AFB1; este metabolito es difícil de aislar debido a su extrema reactividad; sin embargo, su importancia como un metabolito activo es generalmente aceptada. Uno y col demostraron la activación de la AFB1 por la citocromo P-450 en una forma capaz de unirse al DNA; adicionalmente Eissigman y otros han aislado un acercamiento de la AFB1- DNA. Ellos consideran que la formación del 2,3- epóxido es esencial en la formación de este acercamiento. La tendencia del 2,3- epóxido a unirse covalentemente a las macromoléculas sugiere un mecanismo posible para la extrema toxicidad de la AFB1 en una variedad de especies animales (Wyatt, 1990).

Todos los metabolitos de la AFB1 pueden sufrir reacciones de conjugación, la cual puede involucrar sustratos endógenos como ácido glucurónico, sulfatos o glutatión, produciendo así O- glucuronidos, éteres sulfato o glutatión tioéteres. La importancia de las reacciones de conjugación de metabolitos de la aflatoxina es incrementar la solubilidad en el agua de los conjugados; en algunos casos, esto resulta en una modificación de los grupos funcionales que son determinantes de la toxicidad, respecto a la reactividad química y la tendencia a unirse a organelos y componentes subcelulares (Wyatt, 1990).

#### **1.1.4. Eliminación de metabolitos de las aflatoxinas**

Los metabolitos de las aflatoxinas pueden ser eliminados por diferentes rutas: la excreción biliar y urinaria, la excreción intestinal y la excreción en huevo son rutas establecidas de eliminación de aflatoxinas en las aves. La eliminación biliar parece ser la ruta principal de eliminación en el pollo. De importancia práctica es el rango en el cual la AFB1 y sus metabolitos son eliminados después de la fase de metabolismo. Mabee y Chupley encontraron que los pollos de engorda excretaron el 90% de una dosis administrada de AFB1 marcada con C14 durante un periodo de tratamiento de 14 días. Se ha demostrado que las gallinas leghorn excretan el 28% de la aflatoxina durante las primera 24 hrs después de una dosis oral y la eliminación del 70% entre los 7 días. Truckess y col. encontraron que en gallinas alimentadas con aflatoxina no se detectaron residuos de toxina en tejidos o en huevo 7 días después de cesar la administración de aflatoxinas. Este resultado indica claramente que la absorción, metabolismo y eliminación de la AFB1 y sus metabolitos ocurre rápidamente. La rápida eliminación de la aflatoxina reduce gradualmente la probabilidad de los niveles de daño de los residuos en el tejido de animales afectados. Esto también puede ofrecer una explicación para la recuperación de la aflatoxicosis típica en muchas especies animales. Los residuos de aflatoxina no se acumulan o persisten en el tejido por largos periodos de tiempo, aun cuando los efectos biológicos acumulativos pueden ocurrir a largo plazo por exposición repetida de los pollos a la toxina (Miranda y col., 1994).

#### **1.1.5. Efectos clínicos**

La aflatoxicosis perjudica algunos de los parámetros importantes de producción, incluyendo ganancia de peso, consumo de alimento, eficiencia en conversión de alimento, pigmentación, procesos productivos, producción de huevo, y en hembras y machos el desarrollo reproductivo. Algunas influencias son directas a los efectos de la intoxicación, mientras que otras son indirectas a factores como la reducción del consumo de alimento. (Hoerr, 1991; Wyatt, 1990).

La susceptibilidad de las aves a las aflatoxinas varía entre especies, reproductoras y líneas genéticas, en general, los patos, pavos y faisanes son más susceptibles mientras que los pollos y codornices son relativamente resistentes. La aflatoxicosis aguda en aves se caracteriza por inapetencia, menor crecimiento y reducción en el peso corporal. Estudios realizados demostraron que la aflatoxina redujo significativamente el peso corporal a las tres semanas de administrada la toxina. Esta reducción en el peso corporal fue de 12.5% relativo a las aves del

grupo control. Como ya se mencionó se observó inapetencia, reducción espontánea de la actividad, ataxia, plumas erizadas y mortalidad. A la necropsia, el hígado y los riñones estaban aumentados de tamaño y pálidos; la vesícula biliar estaba distendida. Ocurrieron hemorragias en riñones pancreas y en el tejido subcutáneo de las patas, se desarrollaron frecuentemente hidropericardio y ascitis (Hoerr, 1991; Julian, 1993).

Las principales lesiones microscópicas ocurren en el hígado, los hepatocitos se observan hinchados con citoplasma vacuolado y alargado, a menudo con degeneración nuclear, la proliferación de ductos biliares y fibrosis puede llegar a ser extensiva dejando solo islas de hepatocitos. En los riñones se observan cambios glomerulares, pronunciado engrosamiento de la membrana basal de los capilares. El epitelio de los tubulos proximales y colectores contienen gotas hialinas, otras lesiones incluyen enteritis catarral y degeneración granular de las fibras del miocardio. Las lesiones en el pollo son similares a las observadas en pavos y patos (Wyatt, 1990).

La aflatoxicosis subaguda no letal en pollos está caracterizada por lesiones hepáticas como palidez amarillo perez, hemorragias multifocales y patrones reticulares en la superficie de la capsula. Algunas veces los hígados de los pollos desarrollan focos blancos y el contenido de los lipidos hepáticos está incrementado. Las lesiones histológicas son progresivas, hay vacuolación grasa del citoplasma de los hepatocitos, cariomegalia y nucleolo prominente, así como proliferación de la fibrosis en ductos biliares. Los hepatocitos regenerativos, vacuolados y basófilos y la inflamación celular que incluye los polimorfonucleares y las células mononucleares aparecen en las zonas portales (Hoerr, 1991).

### **1.1.7. Inmunosupresión**

La baja de peso se debe en parte a la inhibición de la síntesis de proteínas que provocan las aflatoxinas, aunque en ciertos casos los animales rehusan a comer el alimento contaminado. La disminución de peso podría considerarse como factor predisponente a que los animales sufran enfermedades más fácilmente, sobre todo si se comparan con animales de la misma edad y peso corporal normal (Morilla, 1990; Wyatt, 1990).

Las aflatoxinas afectan los órganos del sistema linfático, la talla de la bolsa cloacal y el timo, así como una aparente alteración en la función esplénica son de gran utilidad diagnóstica e implican alteraciones en la inmunocompetencia de las aves con aflatoxicosis. En las aves hay alteraciones semejantes a las que

provocan el virus de Marek o el de Gumboro. En el timo se observa destrucción de los timocitos corticales y proliferación extensa de las células reticulares y epiteliales de la médula así, como disminución de los linfocitos. Por otra parte, aunque Giamborne y col. encontraron que los pollos de engorda administrados con aflatoxina exhibieron cambios histológicos mínimos en los tejidos linfoides, áreas esporádicas de depleción linfóide y necrosis fueron evidentes en los folículos germinales del bazo, folículos linfoides de la bolsa cloacal, y áreas corticales del timo. La disminución del tejido linfóide en los órganos primarios por las aflatoxinas hace que existan menos células B, T y monocitos. Esto se refleja en los órganos linfáticos secundarios tales como nodos linfáticos y bazo, y por lo tanto está disminuida la capacidad de respuesta inmune de los animales. (Morilla, 1990, Pier, 1990)

Las aflatoxinas en ocasiones provocan una disminución de la resistencia del animal hacia ciertas enfermedades (cuadro 1) este efecto depende del tiempo de exposición a la dosis, raza, sexo, edad, estado nutricional y susceptibilidad individual. En los animales intoxicados con frecuencia hay hipotermia debido en parte a que las aflatoxinas inhiben la síntesis de proteínas, y a que son hepatotóxicas. Cuando a los pollos se les administra una gran concentración de aflatoxinas, entonces todas las proteínas del plasma disminuyen. (Morilla, 1990)

Debido a que algunas fracciones del complemento se sintetizan en el hígado, los animales intoxicados tienen niveles más bajos. La AFB1 suprime los componentes del C4 del complemento, el cual es necesario para la activación clásica de los complejos que atacan la membrana, por actividad hemolítica, lisis bacterial etc. Esta disminución parece ser el resultado de los efectos de las aflatoxinas en la función del hígado, así como, la función de los macrófagos, los cuales están involucrados en la formación del C4. El interferón es otro grupo de proteínas humorales no específicas que aumentan efectivamente la resistencia celular a la invasión viral. Se ha reportado que existe una menor producción de interferón en pollos con aflatoxicosis, y vacunados contra la enfermedad de Newcastle (Pier, 1990)

También hay disminución en el número de células fagocitarias y en su actividad fagocítica; esto podría deberse a que existen bajos niveles de complemento en el suero, por lo que habría menos estímulos quimiotácticos y opsonizantes, y a que las células tienen alterado su sistema de locomoción e ingieren un menor número de bacterias, como se ha demostrado en pollos intoxicados con aflatoxinas. (Morilla, 1990)

Chan y Hamilton encontraron que los pollos con aflatoxicosis exhibieron una reducción en el número de polimorfonucleares, exhibiendo fagocitosis, una reducción en el rango de fagocitosis por los polimorfonucleares, una reducción en la locomoción espontánea y en la locomoción quimiotáctica de los heterófilos, una reducción en la destrucción de las bacterias fagocitadas por los heterófilos, y daño celular, además de daño en los factores séricos requeridos para la fagocitosis óptima (Pier 1990).

CUADRO N.º 1

EFFECTOS DE LAS AFLATOXINAS SOBRE LA RESISTENCIA DE LOS POLLOS DE ENGORDA

LAS AFLATOXINAS DISMINUYEN LA RESISTENCIA EN

- SALMONELLOSIS
- COLERA AVIAR
- CANDIDIASIS
- COCIDIOSIS CECAL
- ENFERMEDAD DE MAREK
- ENFERMEDAD DE GUMBORO

LAS AFLATOXINAS NO AFFECTAN LA RESISTENCIA EN

- LEUCODIA AVIAR
- ASPERGILLOSIS
- ENFERMEDAD DE NEWCASTLE

(Morilla 1990)

CUADRO N.º 2

EFFECTOS DE LAS MICOTOXINAS SOBRE LA RESISTENCIA INESPECIFICA

SISTEMAS DE MORALES

- DISMINUCION DE LOS NIVELES DE COMPLEMENTO
- DISMINUCION DE LOS NIVELES DE INTERFERON

SISTEMA AGOTIARIO

- DISMINUCION EN LA PRODUCCION DE FAGOCITOS, SE MANIFIESTA EN MENOS ALMACOSITOS CIRCULANTES Y REDUCCION EN LA RESPUESTA INFLAMATORIA
- DISMINUCION DE LA CAPACIDAD FAGOCITARIA DEL SISTEMA MONONUCLEAR FAGOCITICO QUE SE MANIFIESTA POR DISMINUCION DE LA FLUJACION DEL CARBONO ACTIVADO

(Morilla 1990)

Se han hecho numerosos estudios para determinar si los animales intoxicados con aflatoxinas tienen una menor respuesta cuando son inmunizados, en los pollos de engorda se encontró que hubo una disminución en los títulos de anticuerpos cuando se les daba una dosis alta de aflatoxinas antes o después de la vacunación. Por otro lado no se ha encontrado que disminuya la respuesta inmune en aves con aflatoxicosis, vacunadas contra la enfermedad de Newcastle (Wyatt, 1990).

En los pollos de engorda las aflatoxinas provocan una supresión de la respuesta de hipersensibilidad cutánea retardada. En relación al nivel en que ocurre la inmunosupresión por las aflatoxinas se ha reportado que no alteran la concentración de IgM, pero sí induce una disminución de la IgA e IgG del suero. Esto podría deberse a que hay menor actividad de las células T cooperadoras o de las células B. Es variable el tiempo que dura la inmunosupresión una vez que se retira la aflatoxina de la dieta. Por ejemplo, en aves tratadas con aflatoxinas y que a las tres semanas de retirarseles se inmunizan, se producen los mismos títulos de anticuerpos aglutinantes que los testigos, pero cuando se desafiaron las que habían recibido las aflatoxinas desarrollaron la enfermedad y las otras no. Por otra parte, existen reportes de que una vez que se elimina la aflatoxina de la dieta el efecto desaparece y su sistema inmune responde normalmente, o sea que en estos casos el efecto es temporal (Morilla, 1990, Pier, 1990).

#### CUADRO N.º 3

##### EFFECTOS DE LAS AFLATOXINAS SOBRE LA INMUNIDAD CELULAR EN LAS AVES

- INHIBICION DE LA RESPUESTA DE HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA
- ALTERACION DE LA RESPUESTA INERTE HOSPIDADOR
- REDUCCION DE LA LIBERACION DEL FACTOR DE INHIBICION DE MIGRACION DE LOS COCITOS

(Morilla, 1990)

La pérdida generalizada de la productividad, asociada a la aflatoxicosis en la avicultura ha sido evidente desde las investigaciones iniciales de esta toxicosis. El daño al índice de crecimiento, la eficiencia alimenticia y una mayor mortalidad han sido características duraderas de las aves que experimentan

aflatoxicosis, estos efectos han sido usualmente detectados en las instalaciones de producción. Las pérdidas debido a errores en las instalaciones de procesado son usualmente más severas ya que la mayor parte de la inversión económica ha sido ya hecha en la producción de los pollos. El decomiso de las canales ocurre por una variedad de razones, los pollos con signos de infección obvia deberán ser decomizados. Esta infección podría ser el resultado de la exposición a las aflatoxinas (Wyatt, 1990).

En los pollos de engorda la pigmentación amarilla de la piel es una característica deseable en algunos mercados y los carotenoides son proporcionados en la dieta para producir este efecto. Las aflatoxinas perjudican la pigmentación en el pollo de engorda por inhibición de la metabolización y deposición del pigmento por la vía que involucra la mucosa intestinal, sangre, hígado e integumento. La decoloración de las canales da como resultado las quejas del consumidor en ciertos segmentos de la industria avícola, y puede contribuir a un incremento en el rango de decomiso en la planta procesadora. Las aflatoxinas han sido causa de mayores cambios en la apariencia física de las canales, caracterizada por la pobre pigmentación de las mismas. Una severa reducción de la concentración de los carotenoides plasmáticos en el pollo de engorda fue asociada con aflatoxicosis aguda, este efecto es más sensible que el rango de crecimiento. La pobre pigmentación de las canales ha sido usada como indicador de aflatoxicosis, la detección de aves palidas en una parvada con aflatoxicosis es una observación común (Wyatt, 1990).

Un efecto más típico relacionado al decomiso son las hemorragias equimóticas (moretones). Las aflatoxinas son promotoras de esta condición por causar un incremento en la susceptibilidad de las aves. Un importante incremento en la fragilidad capilar fue observada en los pollos que consumieron muy bajos niveles de aflatoxina. En estudios realizados sobre la relación de la actividad enzimática lisosomal con la fragilidad capilar y la pérdida de la fuerza e integridad del tejido, se observaron rápidos incrementos en la actividad de ciertas enzimas marcadoras de la actividad lisosomal, en los homogenizados de hígados de aves con aflatoxicosis. Se concluyó que esta elevada actividad enzimática contribuyó a la pérdida de la integridad del tejido y promovió la fragilidad capilar por la acción de altas concentraciones de enzimas hemolíticas de origen lisosomal en el tejido muscular y en las paredes de los vasos sanguíneos (Doerr, 1981; Wyatt, 1990).

Puesto que la severidad de los moretones también está relacionada con el tiempo que tarda la sangre en fluir desde un vaso roto hasta los tejidos que le circundan, el daño a la coagulación durante la aflatoxicosis podría empeorar la severidad de los moretones en las aves. Doerr y col. encontraron que las aflatoxinas producen una coagulopatía de forma extrínseca, determinada por el

incremento en los tiempos totales de coagulación de la sangre y los tiempos de protrombina. Se ha demostrado que la aflatoxina causa cambios bioquímicos en la tromboplastina, factores de coagulación V, VII y X, y reducción en protrombina y fibrinógeno plasmático (Hoerr, 1991; Wyatt, 1990).

### 1.1.7. Aflatoxicosis en pollos sexualmente maduros

Brotos de aflatoxicosis en gallinas ponedoras han sido documentados y el efecto de algunos episodios pueden ser devastadores. Hamilton y Galtich determinaron que las gallinas ponedoras maduras que experimentan aflatoxicosis desarrollan un hígado alargado y graso característico y exhiben una marcada disminución en la producción de huevo y que esta declinaria después de la exposición a la aflatoxina y no durante el tiempo en el cual la toxina esté en el alimento. El intervalo real de tiempo entre la administración de la aflatoxina y la disminución en la producción de huevo es dependiente de la concentración de aflatoxina en el alimento. Esta respuesta retardada en la producción de huevo se piensa ocurre por el daño en la síntesis de precursores de yema en el hígado (Wyatt, 1990).

Cuando la aflatoxina es administrada a gallinas por un periodo de 7 días, y la producción de huevo es registrada durante ese periodo y uno adicional de 21 días, la producción no declinó significativamente para un control en el nivel de producción hasta aproximadamente el octavo día, un día después de removida la dieta. La producción de huevo en el grupo alimentado con aflatoxina continuó declinando, aun cuando la aflatoxina no estaba en el alimento. La producción de huevo alcanzaría un nivel mínimo (35%) aproximadamente 7 días después de removida la aflatoxina de la dieta. La producción normal finalmente ocurriría aproximadamente 2.5 semanas después de removida la aflatoxina. Ya que los primeros signos obvios de aflatoxicosis relacionados con pobre desarrollo de la parrada de gallinas ponedoras puede ser una disminución en la producción de huevo, la causa de este problema ya no puede ser detectable por análisis del alimento. Una evaluación clínica de los ovarios de gallinas ponedoras con aflatoxicosis revelaría un número normal de óvulos, todos serían aproximadamente del mismo tamaño (Wyatt, 1990).

En gallinas reproductoras tipo carne maduras, el consumo de aflatoxinas causaría una severa disminución de los nacimientos relacionado a la dosis. La respuesta de los nacimientos tiende a ocurrir inmediatamente después de la ingestión de la aflatoxina, comparado con el efecto retardado en la producción de huevo. Esta inmediata y severa declinación en los nacimientos está basada en un incremento en la mortalidad temprana, es más probable debido a la transiencencia

de metabolitos tóxicos de la dieta de la gallina al huevo. Esta hipótesis concuerda con los descubrimientos de Truckess y col donde el aflatoxicol y la AFBI fueron encontrados en el huevo de gallinas ponedoras alimentadas con aflatoxina entre las 24 hrs después del inicio de la alimentación con aflatoxinas. Ya que la yema puede ya estar formada en tales huevos, el aflatoxicol y la AFBI aparentemente entran al huevo vía albumina. Esto puede permitir también un contacto directo del desarrollo del embrión con esos tóxicos, antes y durante el proceso de incubación. La AFMI fue encontrada también en el óvulo entre la primera semana de la alimentación con aflatoxina. Esto indica que el embrión puede estar expuesto a estos metabolitos durante el período de incubación o antes del nacimiento, durante el final de las etapas de absorción del saco de la yema (Wyatt, 1990).

En adición a la transferencia de metabolitos tóxicos al desarrollo del embrión, el grosor y la fuerza del huevo puede estar influenciado por la aflatoxina en la dieta. En ese estudio, el porcentaje de la consistencia del cascarrón estaba incrementado. Washburn y col concluyeron que la cantidad de cascarrón colocado en el huevo por gallinas alimentadas con aflatoxinas se redujo a un grado menor que el tamaño del huevo, se cree que el incremento en el porcentaje del cascarrón podría por lo tanto impedir el intercambio normal del gases durante la incubación. Además otra explicación para la disminución en los nacimientos puede ser posiblemente la composición anormal de nutrientes en esos huevos. Huff y col encontraron que el total de carotenoides en la yema estaban incrementados en huevos de gallinas alimentadas con aflatoxinas. Además la talla del hígado y los lípidos fueron incrementados considerando el peso del huevo y los lípidos del plasma fueron disminuidos; también se encontraron reducciones significativas en el colesterol, triglicéridos, proteínas y calcio plasmático. Debido al severo efecto en el hígado, la producción de huevo con un perfil de proteína, lípidos y vitaminas anormal puede ocurrir. Ya que los pollos en desarrollo obtienen su nutrición directamente del huevo durante la incubación, esta alteración en el perfil de nutrientes puede tener un efecto adverso en los nacimientos. A pesar de los mecanismos involucrados en la disminución de los nacimientos, los pollos nacidos de huevos producidos por gallinas alimentadas con aflatoxina parecen clínicamente normales, tienen pesos corporales normales al día de edad y exhiben una conversión alimenticia normal y rangos de crecimiento mínimos a 2 semanas después del nacimiento (Wyatt, 1990).

Se han realizado estudios para conocer el efecto de las aflatoxinas en el potencial reproductivo de reproductores de engorda. Wyatt y col encontraron que altos niveles de aflatoxina causaron una pérdida de peso corporal y un incremento en la talla del hígado y páncreas en reproductores machos. El hígado estaba caracterizado por un 300% de incremento en los lípidos, las proteínas y lípidos totales en el suero estaban significativamente disminuidos, mientras que no fueron

notados cambios en el colesterol, glucosa o ácido úrico séricos. Brigas y col. encontraron que la alimentación con altos niveles de aflatoxina no tienen efecto en el peso de los testículos, cuenta espermática y volumen del semen (Wyatt, 1990)

## 1.2. Tricotricenos

El género *Fusarium* spp. produce numerosas toxinas dañinas para la avicultura; dentro de estas sustancias están los tricotricenos, el grupo más grande, que produce patrones cíclicos y radiomiméticos de la enfermedad ejemplificadas por la toxina T2, el diacetoxiperpenol y el deoxivalenol. El deoxivalenol o también llamado vomitoxina, un tricotriceno prevalente de menor toxicidad en la avicultura, causa rechazo del alimento y emesis (Hoerr, 1991).

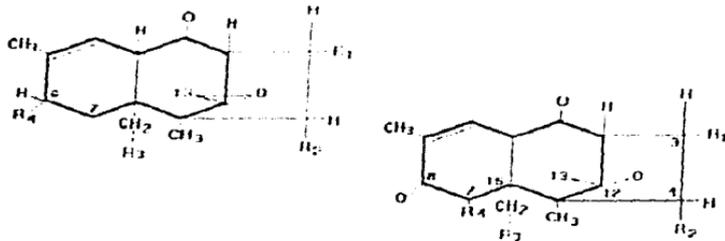
En general la contaminación con deoxivalenol (DON), se ha relacionado con problemas de disminución del crecimiento y con diversos problemas de salud en los animales confinados en explotaciones pecuarias. Siendo los cerdos los más susceptibles a los efectos adversos de estas micotoxinas, las aves son menos sensibles (Medina, 1993).

Los extractos solubles en agua de ciertas especies de *Fusarium* afectan el crecimiento del hueso como las fusarocromanonas y pueden afectar la eclosión. Los metabolitos de *Fusarium moniliforme* (moniliformina) causan enfermedad severa en las especies equinas y pueden impactar la producción avícola. Las raciones avícolas con niveles altos de contaminación con *Fusarium* han sido asociados con pobre desarrollo, diarrea, ganancias de peso reducidas, alta mortalidad y desarrollo de lesiones en cavidad oral (Brown, 1986, Sydenham, 1992).

Los tricotricenos son producidos por el *Fusarium* y sus etapas periteciales la *Calonectria* y *Gibella* y los generos *Myrothecium*, *Stachybotrys*, *Cephalosporium*, *Trichoderma* y *Trichothecium*. Estos saprofitos, comunes de suelo y plantas, son encontrados en todo el mundo. En un estudio casi el 20% de los aislados investigados fueron capaces de producir tricotricenos. De los más de 50 tricotricenos conocidos, casi la mitad son producidas por el *Fusarium*. La producción de la toxina es más grande con alta humedad y a temperaturas de 6 - 24°C. Estas micotoxinas tienen un núcleo sesquiterpeno tetracíclico con un anillo epóxido característico en las posiciones 12 y 13, son muy estables y resisten el deterioro durante el almacenamiento. Su toxicidad reside en el anillo epóxido el cual está protegido del ataque nucleofílico por la configuración del núcleo.

Las temperaturas normales de cocción no destruyen la toxina. Los tricoicenos han sido identificados en todo el mundo en numerosos ingredientes para alimentos incluyendo maíz, sorgo, cebada, avena y alimento terminado (Wyatt, 1990).

#### ESTRUCTURA QUÍMICA BÁSICA 1,2,13-epoxitricoiénos



#### 1.2.1. Mecanismo de Acción

Los tricoicenos, como un grupo, pero con variaciones individuales, son potentes inhibidores de la síntesis de proteínas, algunos inhiben la síntesis de DNA y otros inhiben la síntesis de lípidos estructurales. Uno de los resultados básicos de los estudios *in vivo* e *in vitro* involucran los polirribosomas. Los tricoicenos fueron divididos dentro de cuatro grupos generales (I a IV) a su mecanismo de acción. Los modos de acción observados en cada grupo son frecuentemente dependientes de la concentración seleccionada. Los compuestos del grupo I estabilizan los perfiles de polirribosomas con altas concentraciones de toxinas por inhibición de la elongación. A bajas concentraciones de toxina, ocurre una desunión limitada de polirribosomas con los compuestos tóxicos atacando subsecuentemente el paso de iniciación o ligándose efectivamente solo aquellos ribosomas que soportan pequeños polipeptidos recién formados. El grupo II (cirpenol) produce efectos variables, desde una estabilización total a una desunión extensiva. El grupo III (Diacetoxitripenol) induce una desunión total. El grupo IV (toxina T2) induce una desunión total de polisomas a todas las concentraciones inhibitorias probadas. En ratones a los que se les administró toxina T2, la inhibición de la síntesis de DNA y proteínas pudo ser observada en células de timo, médula ósea y bazo, de los cuales todos son susceptibles a los tricoicenos.

Varios reportes publicados recientemente indican que los tricoticenos y la Toxina T2 generan radicales libres en todos los animales, causando hemólisis de eritrocitos *in vivo* y una disminución en la glutation transferasa nuclear. Aun cuando la inhibición de la síntesis de proteínas parece ser el principal efecto bioquímico de los tricoticenos, aun no se ha determinado que las proteínas sean significativamente inhibidas (Wyatt, 1990).

### 1.2.2. Toxina T2

De todos los 12, 13- epoxitricoticenos, se ha encontrado que la Toxina T2 se produce y purifica fácilmente en cantidades suficientes en los alimentos animales estudiados. Consecuentemente muchas de las investigaciones iniciales en los tricoticenos fueron hechas con la Toxina T2, por su relativa facilidad de producción y la suposición de que es un miembro representativo de los 12, 13-epoxitricoticenos. El efecto primario de la toxicosis por la Toxina T2 en pollos de engorda, ha sido descrito por Wyatt y col., las manifestaciones de esta toxicosis en las aves incluyen de retraso del crecimiento, acompañado por disminución del consumo de alimento (pero con un rango normal de conversión), disminución de la talla del bazo y la bolsa cloacal, incremento en la talla del páncreas y el hígado, incremento en la incidencia de hematomas en el hígado, disturbios neurológicos, alteración en la formación de la pluma y desarrollo de inflamación en la cavidad oral, con lesiones necróticas elevadas de color blanco cremoso (Kubena, 1994; Wyatt, 1990).

La Toxina T2 induce neurotoxicidad, el comportamiento de los pollos de engorda está caracterizado por la posición anormal de las alas, ataques histeroide, y baja respuesta a enderezarse. Los cultivos toxigénicos de *Lasium spp.* inconsistentemente afectan los reflejos de enderezamiento. Estos descubrimientos no están confirmados por ningún experimento similar que haya utilizado toxinas purificadas (Hoerr, 1991).

El desarrollo de lesiones orales ocurrió con concentraciones dietarias de toxina que no tienen efecto en otros parámetros medidos. Por lo tanto este efecto en particular fue considerado como un valor extremo de diagnóstico. Una investigación detallada de las lesiones orales asociadas con toxicosis por Toxina T2, reveló el rápido desarrollo de una intensa inflamación con necrosis localizada, seguida de la exposición inicial de la toxina. Las lesiones también son colonizadas por microflora bacteriana normal de la boca, apareciendo una intensa inflamación y necrosis (Diaz, 1993; Kubena, 1994).

Las lesiones orales asociadas con la intoxicación han sido confirmadas en pollos de engorda jóvenes, gallinas ponedoras y pavipollos. El grado de desarrollo de la lesión en la cavidad oral es dependiente de la dosis y es una respuesta típica más asociada con la ingestión de otros tricotécenos que con la Toxina T2. Una relación predecible parece existir entre la ingestión de tricotécenos y el principio de las lesiones orales visibles, un intervalo de tiempo de aproximadamente 4-7 días es típico entre la ingestión inicial y el desarrollo de las lesiones. La disminución en el consumo de alimento, el bajo peso corporal y la disminución en la producción de huevo, proteína plasmática, lípidos y dureza del cascarón han sido observados. Este particular cambio parece estar relacionado a la disminución severa en el consumo de alimento, resultado de la irritación oral (Díaz, 1994; Huff, 1988).

Doerr y col. notaron un daño en la coagulación de la sangre durante una toxicosis con toxina T2, en pollos de engorda. Comparada a las aflatoxinas y a la ocratoxina, la Toxina T2 parece tener un efecto menor en la coagulación. Cuando investigaron específicamente la Toxina T2 en el efecto en la coagulación, se encontró que causaba un cambio cuantitativo en la fracción lípido de la tromboplastina, hasta causar disminución en la actividad de los factores VII y X y protrombina y causar disminución en la concentración de fibrinógeno. Este dato indica alteraciones en las vías comunes y extrínsecas de la coagulación y proporciona evidencia de un posible papel de la toxina en las coagulopatias (Díaz, 1994; Hoerr, 1991).

### **1.2.3. Bioquímica del suero**

Las aves a las que se les administraron dosis intramusculares de Toxina T2 tienen cambios transitorios (disminución, después incremento) en triglicéridos plasmáticos y colesterol total, incrementos en la actividad de la aspartato transaminasa en el plasma y lactato deshidrogenasa y descenso de la fosfatasa alcalina. Estos cambios reflejan la toxicidad al hígado, intestino, músculo y se correlaciona con hallazgos macroscópicos. En pollos de engorda con toxicosis subaguda, el ácido úrico está incrementado y la fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa y el colesterol están disminuidos. Los parámetros séricos se presentan sin cambios después de 10 días seguidos de intoxicación subletal por toxina T2. En gallinas Leghorn incrementa las concentraciones séricas de la fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa y ácido úrico; las proteínas plasmáticas están reducidas (Hoerr, 1991; Wyatt, 1990).

#### 1.2.4. Metabolismo y residuos

El hígado es el principal órgano para el metabolismo y excreción de la T2 en el pollo, en el cual, ésta alcanza las más altas concentraciones después de 4 horas y en bilis e intestino después de 24 horas. El 8% de la toxina y otros metabolitos son excretados del cuerpo después de 48 horas. Los metabolitos recuperados de las aves a las que se les administró oralmente T2, indican que ocurre hidroxilación en los principales puntos de sustitución en el compuesto aparente (Hoerr, 1990).

#### 1.2.5. Deoxinivalenol

En 1973 se identificó un tricoteceno, el deoxinivalenol (DON o Vomitoxina) como factor emético, y posteriormente se determinó que causaba tanto rechazo al alimento como emesis. Los tricotecenos menos comunes que el DON también inducen rechazo y emesis y el *Fusarium sp.* produce metabolitos no caracterizados que causan rechazo del alimento. El DON es el tricoteceno más prevalente y aparece en el maíz, trigo y otros granos, a menudo, al igual que la zearalenona, la aflatoxina y otras micotoxinas. Como en el caso de la zearalenona, los granos contaminados con DON pueden ser dados a las aves por su relativa resistencia a esta micotoxina. Por esta razón ha recibido considerable estudio la micotoxicosis experimental por DON en la avicultura. No fueron encontrados reportes de intoxicación natural manifiesta, esta toxina es sustancialmente menos tóxica para los pollos que las aflatoxinas, la toxina T2 o la ocratoxina A. La micotoxicosis por DON han sido estudiadas experimentalmente en pollos de engorda y pollas Leghorn (Wyatt, 1990).

En intoxicaciones letales agudas en pollos de engorda, las aves boquean y tienen espontáneamente actividad reducida, desarrollan diarrea, cambios de postura y pueden morir. A la necropsia se han observado hemorragias subcutáneas difusas, gota visceral y hemorragias equimóticas en vísceras (Hoerr, 1991).

Los pollos de engorda, pollas leghorn y pavipollos, pueden tolerar arriba de 5mg de DON / kg de dieta formulada; no ocurren efectos adversos en el consumo de alimento, ganancia de peso, eficiencia alimentaria, mortalidad y porcentaje de emplume. Los pollos consumidores de dietas altamente contaminadas desarrollan placas orales y erosión de la molleja proporcionales a los niveles de DON. Las concentraciones requeridas para producir estas lesiones son mucho más altas que otros tricotecenos y un exceso de niveles causan rechazo del alimento y emesis en cerdos. Las lesiones únicas de numerosos experimentos con gallinas son erosión

leve del epitelio de la molleja. El DON induce cualquiera de las lesiones leves o no, en pollos en contraste con otros tricotricenos (Wyatt, 1990).

La micotoxicosis en las gallinas no ocurre a concentraciones que probablemente sean encontradas en granos contaminados naturalmente. Los efectos adversos están limitados a cambios en el porcentaje de yema y albúmina, calidad del cascarón y mortalidad embrionaria. Leves cambios en el consumo de la dieta son probablemente debidos a la platabilidad o a la respuesta olfatoria, y no directamente a efectos anoréxicos (Kubena, 1987).

Los pollos machos leghorn experimentaron disminución de la hemoglobina y el hematocrito cuando se alimentaron con concentraciones relativamente altas de DON por 35 días; los pollos de engorda desarrollan leucopenia también a concentraciones relativamente altas.

El DON tiene mala absorción en el intestino de gallinas leghorn, de modo que las concentraciones plasmáticas alcanzan sólo el 1% de una dosis oral. Las concentraciones máximas en el tejido son alcanzadas en 3 hrs. en el riñón, bazo e hígado, teniendo los más altos niveles en éstos tejidos. La vida media en el tejido es de 18 hrs y el 98% de la dosis es eliminada en las excretas dentro de las 72 hrs. Con dosis bajas repetidas de DON los niveles en el tejido no son alcanzados, ocurriendo únicamente concentraciones bajas en el huevo; estas continúan una vez que la dieta contaminada es retirada. Solamente un 10% de los metabolitos en huevo son el compuesto DON original. Esta toxina no es detectable en el músculo esquelético de los pollos de engorda, alimentados con dietas contaminadas a niveles de campo (Hoerr, 1991).

### 1.2.6. Zearalenona

La zearalenona es un progestágeno producido por numerosas especies y subespecies de *Fusarium spp.* por ejemplo: *F. roseum*, *F. graminearum* y *F. trincinctum*. En la naturaleza este hongo es considerado ubicuo, sin embargo las bajas temperaturas ambientales (10 -15°C ) favorecen la producción de la toxina (Hoerr, 1991).

Esta toxina ha sido aislada como un contaminante natural concurrendo en la cebada, maíz, alimentos animales comerciales, heno, avena y sorgo. Mirocha y col. también documentaron la producción simultánea de otras micotoxinas (deoxivalenol y toxina T2 ) con zearalenona. La zearalenona fue considerada **detrimental** en una explotación de 24,000 reproductores tipo carne donde ocurrió alta mortalidad. El pico de producción fue reducido, pero no la fertilidad.

los nacimientos y el desarrollo de la progenie. Las gallinas afectadas tenían ascitis en unión con quistes y distensión del oviducto con material fibrinoso. Los hallazgos histológicos y patológicos en oviducto y peritoneo fueron quistes caseosos acompañados por una respuesta inflamatoria crónica. La progesterona sérica estaba reducida, pero el estradiol no fue afectado. La zearalenona fue identificada a concentraciones mayores de 0,5 - 5,0 mg/kg en el alimento y fue considerado un factor en la enfermedad y problema en producción (Hoerr, 1991; Kubena, 1989).

La toxicosis experimental por zearalenona ha sido estudiada en pollos de engorda, pollos leghorn, pavos, codornices y gansos; en general, las aves son tolerantes a esta micotoxina, pero los pavos son menos tolerantes, siendo el tejido del tracto reproductivo sensible a hormonas sexuales. Estudios sobre dosis-efecto han sido reportados por muchos investigadores como variables de 100 a mayores de 800 mg/kg en la dieta, o 5mg/kg de peso corporal o 10 mg / ave. En pollos leghorn, el peso de la bolsa de Cloacal se incrementa posiblemente por inflamación regional inducida por las hormonas en la aves. La gravedad específica del huevo, grosor del cascarrón y calidad interior del huevo son reducidos en gallinas leghorn alimentadas con dietas de maíz contaminadas con *F. roseum* (Hoerr, 1991).

### 1.2.7. Ocratoxina

Las ocratoxinas, de las cuales la ocratoxina A es la más prevalente, son compuestos producidos como metabolitos secundarios de ciertas especies de hongos. Vander Mewer y col. aislaron la ocratoxina A como un metabolito secundario de *Aspergillus ochraceus*; adicionalmente otras especies de *Aspergillus spp* y *Penicillium spp* han de mostrado ser productores de ocratoxina A (Kubena, 1994).

La toxina es definida químicamente como 7-carboxil-8 hidroxil 3,4- dihidro 3-R-metil isocumarina unida a l -fenilalanina. Se han identificado cuatro ocratoxinas designadas A, B, C y D de estas la ocratoxina A es la más frecuente y de mayor importancia en la medicina veterinaria (Wyatt, 1990).

Brotos independientes de ocratoxicosis involucrando pollos de engorda, gallinas ponedoras y pavos, fueron considerados severos por la extremadamente alta mortalidad a las concentraciones de más de 16mg/kg. Episodios agudos de ocratoxicosis típicamente resultan en una dramática pérdida de aves caracterizada principalmente por nefrototoxicidad. Esta toxina es descrita como una nefrotoxina potente, con efectos patológicos secundarios asociados con el hígado; los efectos

en el riñón en el pollo han sido descritos como nefrosis aguda con inflamación de células epiteliales tubulares, dilatación tubular, con material proteináceo ocupando el lumen (Hoerr, 1991).

La nefrotoxicidad de la ocratoxina es fácilmente obvia a la necropsia de aves afectadas; los riñones aparecen extremadamente aumentados de tamaño y pálidos. Debido a la severa inflamación y a la acumulación de uratos, los túbulos individuales y los ureteres son obvios a simple vista. Aun cuando ha sido reportada gota visceral en ocratoxicosis aguda producida experimentalmente, ni gota visceral ni articular ha sido reportada durante situaciones donde pollos de engorda fueron expuestos a dietas de ocratoxina sobre un extenso periodo de tiempo (Burns, 1986, Dewivedi, 1984).

Los hígados de pollos afectados por ocratoxina A en la dieta, están caracterizados por alargamiento de células hepáticas, quizá el cambio más distintivo asociado con el hígado durante la aflatoxicosis en muchas especies aviares, es una acumulación de glicógeno. La síntesis de glicógeno parece ocurrir a rangos normales, sin embargo la movilización de glicógeno en el tejido hepático está reducida. Este daño en la movilización resulta de la inhibición de las enzimas responsables para la activación de las fosforilasas, que da como resultado el incremento del contenido de glicógeno en hígado y un incremento en los gránulos de glicógeno observados a la evaluación microscópica (Dewivedi, 1984).

La ocratoxicosis también tiene muchas similitudes con la aflatoxicosis, Doerr y col. descubrieron una coagulopatía severa asociada con ocratoxicosis en pollos de engorda. Los factores de coagulación VII, V y X, protrombina, tromboplastina y fibrinógeno fueron encontrados disminuidos durante la ocratoxicosis. El daño en la coagulación, asociado con ocratoxicosis, resultó primariamente de una fibrinogenemia, mientras que la coagulopatía durante la aflatoxicosis, resulta primariamente de una hipoprotrombinemia (Wyatt, 1990).

Huff y col. determinaron que las aves con ocratoxicosis tienen huesos con propiedades materiales alteradas. Esta alteraciones dirigen a una disminución de la resistencia a fracturas e incremento en la flexibilidad de los huesos largos. Ha sido de mostrado que la ocratoxina causa pobre pigmentación de las canales por muchos mecanismos incluyendo, dilución del contenido de carotenoides en el intestino, daño en la absorción intestinal de carotenoides, transporte pobre en el sistema circulatorio, niveles alterados de carotenoides en el hígado y daño a la acilación en la piel. Comparando el daño de la pigmentación por la ocratoxina es más severa (Wyatt, 1990).

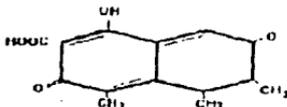
## Signos clínicos

La exposición aguda a la ocratoxina resulta en anorexia, polidipsia y deshidratación. El consumo continuo de concentraciones tóxicas disminuye la ganancia de peso y la eficiencia alimenticia. La ocratoxicosis en gallinas ponedoras está caracterizada por nefropatía severa, bajo peso corporal, incremento en el consumo de alimento con daño en la eficiencia alimenticia y retraso en la madurez sexual, disminución en la producción de huevo, disminución en nacimientos de huevos fértiles y pobre desarrollo de la progenie, proveniente de huevos puestos por gallinas con ocratoxicosis (Hoerr, 1991).

### 1.2.8. Citrinina

La citrinina es una micotoxina que fue aislada primero de cultivos de *Penicillium citrinum* var *thom* por Heatherington y Raistrick. Investigaciones subsecuentes han encontrado que la citrinina es producida por muchas especies de *Penicillium* spp y *Aspergillus* spp; estos hongos están ampliamente distribuidos en una gran variedad de ingredientes para alimentos. La toxicosis por citrinina fue descrita primero en las aves por Ames y col.; en pollos jóvenes las dietas con citrinina sólo han tenido un efecto menor en el rango de crecimiento (Wyatt, 1990).

#### ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA CITRININA



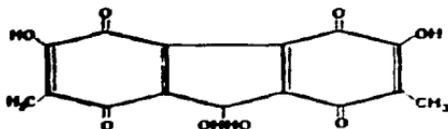
Aunque debido al descenso en el consumo de alimento asociado con los índices de crecimiento relativamente normales, se observó una aparente mejoría en la eficiencia alimenticia durante la toxicosis por citrinitina, generalmente se considera que este efecto se debe a la retención de agua en las aves afectadas. Por otro lado, las concentraciones dietarias de citrinitina en exceso de 125mg/kg, resultó en un descenso en el consumo de agua. El consumo de dietas con citrinitina a niveles de 500mg/kg por 3 semanas, resultó en unas tres veces el incremento de consumo de agua por pollos de engorda. Asociada al aumento significativo en el consumo de agua, estuvo presente una diarrea profusa. Los niveles no inhibidores del crecimiento también tuvieron como resultado el alargamiento del hígado y riñón; basados en la severidad del alargamiento del riñón, la citrinitina es considerada también como una nefrotóxica en las aves. En gallinas ponederas maduras, las dietas con citrinitina no influyen en el peso corporal, consumo de alimento, producción de huevo o calidad del cascarón. Las aves alimentadas con dietas conteniendo 250ppm de citrinitina resultaron también con un incremento en el consumo de agua y una diarrea severa; estos signos comenzaron 24 hrs después del inicio de la alimentación con citrinitina (Wyatt, 1990; Brown 1986).

Gustavson y col. determinaron que la diarrea asociada con toxicosis por citrinitina en pollos de engorda fue relacionada a poliipsia y poliuria, sin cambios detectables en los niveles de humedad fecal o alteraciones en la masa fluida del contenido intestinal. Es claro que la citrinitina es una nefrotóxica potente en una variedad de especies. Durante la toxicosis por citrinitina el incremento en el fluido de orina ocurre rápidamente después del comienzo de la toxicosis. Este fluido mayor de orina continúa, ya que una mayor ingestión de agua ocurre después del comienzo de un flujo mayor de orina. El resultado neto es un daño renal severo. En adición a las manifestaciones toxicológicas de la citrinitina en las aves, la presencia de camas mojadas o heces en el ambiente de las aves puede llevar al desarrollo de otras infecciones, por ejemplo la exposición a altos números de *Eimeria* puede resultar de la presencia de camas mojadas en las aves (Gustavson, 1981).

### 1.2.9. Oosporcina

La oosporcina es un pigmento tóxico, aislado primero del micelium de *Oospora colorans* por Kogl y Van Wesslem en 1944. La oosporcina ha sido aislada también de numerosos hongos filamentosos incluyendo *Chaetomium trilaterale* y *C. aureum*. Los aislados tóxicos del género *Chaetomium spp* han sido aislados de alimentos para animales, granos de cereales, cacahuates y varios productos alimenticios (Hoerr, 1991).

## ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA OOSPOREINA



El potencial de *C. trilaterale* a jugar un papel en la toxicosis de animales fue enfatizado cuando Cole y col. determinaron que la producción de oosporeina por el hongo puede exceder a 1000ppm en el maíz y la DL50 para la oosporeina en pollos de 1 día de edad fue determinada de 6.12 mg/kg, un valor de DL50 aproximado para las aflatoxinas. Basado en la diversa distribución de las especies toxigénicas de *Chaetomium* en la naturaleza, el aparente alto rango de producción de la Oosporeina en ingredientes para alimentos y, la relativamente baja DL50 de la oosporeina en las aves, esta micotoxina puede tener un impacto detrimental en la salud de las aves (Wyatt, 1990).

Pegram y Wyatt encontraron que la oosporeina es mucho menos tóxica a los pollos de engorda cuando se compara a otras micotoxicosis; por ejemplo una concentración dietaria de oosporeina de aproximadamente 400ppm fue requerida para deprimir el crecimiento significativamente. Por otro lado una dosis significativa relacionada a la alta mortalidad fue observada cuando la toxina se dio a pollos a concentraciones variando de 200 - 400 ppm. Estos investigadores notaron cambios significativos en la talla relativa del corazón, bazo, bolsa de cloacal y molleja. Sin embargo el riñón, hígado y proventrículo estaban significativamente alargados por 27.1, 14.8 y 30 % respectivamente. Obviamente el alargamiento proventricular puede ser usado en el acercamiento a un diagnóstico de toxicosis por oosporeina (Pegram, 1981).

En adición al alargamiento renal, el riñón de los pollos con toxicosis por oosporeina, está muy pálido con depósitos de uratos detectables en los túbulos renales. Se ha observado que los pollos afectados por oosporeina consumen más agua que los pollos normales. Esta observación presumiblemente refleja

insuficiencia renal y pone énfasis en la Oosporeina como una nefrotóxina primaria. Esta nefrototoxicidad también fue aparente en pollos jóvenes (de 7 días de edad) muertos por toxicosis aguda; en la examinación postmortem, fue encontrada gota visceral con deposición de uratos en los órganos internos, mesenterio, sacos aéreos, músculo y vesícula biliar; fue más notable la deposición de uratos en el pericardio y ocasionalmente, fue observada en las articulaciones del tarso y en las interfalángicas del dedo. Otras observaciones consistentes notadas en la necropsia incluyeron necrosis focal y moteado en el hígado y una coloración verde oscura a café en el recubrimiento de la molleja y proventrículo, un exudado pseudomembranoso cubriendo la mucosa proventricular y necrosis, con hemorragias del ístmo a la molleja (Wyatt, 1991).

Pollos muertos después del décimo día de edad exhibieron los mismos síntomas que las aves más jóvenes que morían de toxicosis aguda, aun esas aves raramente exhibieron gota visceral. La gota visceral y muscular, con mayor involucreción de piernas y patas fue el signo más prominente de la toxicosis. Peram y Wyatt encontraron que la extrema acumulación de uratos durante la toxicosis por oosporeina fue debida principalmente a un daño en la excreción renal de ácido úrico, en lugar de un rango mayor en la síntesis de uratos (Pegram, 1981).

#### 1.2.10. Ácido ciclopiazónico

El ácido ciclopiazónico (CPA) fue aislado primero y su estructura química determinada por Holzapfel en 1968 a partir cultivos de *Penicillium cyclopium*. El CPA puede ser descrito como un indol- alcaloide; investigaciones subsecuentes han demostrado que el CPA es producido por numerosas especies toxigénicas de los géneros *Penicillium spp.* y *Aspergillus spp.* Las micotoxinas conocidas por ser producidas por miembros de esas especies de hongos toxigénicos incluyen patulin, ocratoxina, sterigmatocistina y aflatoxinas. Los hongos toxigénicos responsables de la producción de CPA parecen estar ampliamente distribuidos en varios sustratos incluyendo productos cárnicos, ingredientes para alimentos y raciones animales (Wyatt, 1990).

Gallagher y col. encontraron que aproximadamente el 26% de las cepas de *Aspergillus flavus* usados en su estudio produjo aflatoxina y CPA, 26% produjo solamente CPA, y 7% produjo aflatoxina; el 47% restante fueron considerados no toxigénicos. Estos hallazgos sugieren fuertemente que el CPA representa una micotoxina potencialmente problema de importancia a la industria avícola y en adición, la concurrente producción de CPA y otras micotoxinas

puede llevar a una contaminación múltiple por micotoxinas de un sólo ingrediente para alimentos. Esta contaminación múltiple puede entonces llevar a un sinergismo (Wyatt, 1990).

Quizá el estudio más definitivo para determinar la toxicidad del CPA en pollos fue conducido por Doner y col., en este estudio, CPA purificado fue administrado en pollos de engorda desde el nacimiento hasta las 7 semanas de edad. El CPA fue adicionado a dietas de pollos a niveles de 0, 10, 50 y 100ppm; durante el período experimental, ocurrió aproximadamente el 66% de mortalidad en el tratamiento del grupo recibiendo 100ppm, comparado a 0 - 10 % de mortalidad para los otros grupos. Las lesiones macroscópicas incluyeron erosión, ulceración e hiperemia de la mucosa proventricular con dilatación del lumen proventricular. Necrosis del epitelio de la mucosa e inflamación del buche, proventrículo y molleja fueron lesiones consistentes asociadas con la toxicosis. El hígado estaba caracterizado por un color moderadamente pálido, con talla variable y focos amarillos; estos focos también fueron observados en el bazo de aves recibiendo CPA. En pollos el órgano blanco para CPA parece ser el hígado, con efecto severo en el tracto gastrointestinal (Doner, 1983).

Basados en la relativamente alta DL 50 (12mg/kg) y la comparativamente alta concentración dietaria requerida para causar depresión del peso corporal y mortalidad en pollos de engorda (100ppm) la significancia del CPA como una fuente de producción de problemas parece ser dudosa. Sin embargo debido al potencial para la producción simultánea de CPA en ingredientes para alimentos usados en la industria avícola, el CPA debe ser considerado como un peligro potencial para la salud de las aves (Cullen, 1988).

### **1.3. Fusarochromanonas**

La discondroplasia tibial (DT) es una anomalía esquelética común en especies aviares de crecimiento rápido. Los síntomas de esta enfermedad consisten en la acumulación de cartilago no mineralizado y avascular en la fisis proximal tibiotarsal y algunas veces en la fisis proximal tarsometatarsal. Los factores que influyen en el desarrollo de discondroplasia tibial en pollos de engorda incluyen, pero no están limitadas a, rango de crecimiento de huesos largos, composición de la dieta, manejo, e intoxicaciones por fungicidas como el Thiram (Edwards, 1993).

Recientemente una micotoxina ha sido implicada como etiología de la discondroplasia tibial en el pollo de engorda. Walser y col. reportaron primero el desarrollo de discondroplasia en pollos jóvenes que consumían arroz con cultivos

de *Fusarium equiseti*, inicialmente identificado como *Fusarium roseum* "Graminearum". También fue reportado que el 3% de algunos cultivos fungales en las dietas de gallinas ponedoras, causan casi cero nacimientos de huevos fértiles (Wu, 1990, 1991, 1993).

Los pollos criados con raciones que contienen grano contaminado con *Fusarium roseum*, exhibieron una alta mortalidad y desarrollaron discondroplasia tibial. Las aves que recibieron niveles bajos del grano contaminado, sobrevivieron el período experimental de 6 semanas y mostraron una discondroplasia tibial bien desarrollada. La DT inducida por el *F. roseum* se asemeja morfológicamente a la misma enfermedad espontánea e inducida por los cloruros. El compuesto tóxico del *F. equiseti* ha sido aislado, caracterizado y designado TDP1 o Fusarochromanona (Edwards, 1993).

Lee y col. purificaron de cultivos de maíz un compuesto soluble (TDP1) que induce DT en pollos y redujo nacimientos de huevos fértiles a concentraciones dietarias de 75 ppm. Los hallazgos recientes por Walser y col. han sido confirmados en el laboratorio usando diferentes cultivos fungales y líneas de pollos de engorda. Sus datos también indican que las cepas de *F. equiseti* productoras de fusarochromanonas suprimen las respuestas humorales a eritrocitos de ovejas. En un estudio separado se encontró que un nivel excesivo pero no tóxico de cobre (200ppm) en la dieta de pollos disminuye la DT inducida por Thiram. Un estudio realizado por Wu y col. demostró que dietas con fusarochromanonas mayores que 20 ppm pueden inducir DT en pollos de engorda (Edwards, 1993; Sydenham, 1992).

### *Fusarium moniliforme*

*Fusarium* spp. son hongos de tierra que muchas veces contaminan granos; *F. moniliforme* y sus variedades son frecuentemente encontrados como contaminantes del maíz y sus productos. Varias micotoxinas son producidas por *F. moniliforme*, la cuales son causa la leucoencefalomalacia equina. La molitiformina es una micotoxina producida por ciertos aislados de este hongo y ha sido demostrado que es tóxico para patos, pavos, ratas y pollos de engorda cuando se da oral o parenteralmente. Ha sido sugerido un efecto tóxico en el sistema cardiovascular, pero las alteraciones morfológicas han sido reportadas sólo en ratas (Diaz, 1994).

### 1.3.1. Mecanismo de acción.

Wang y col. propusieron un mecanismo de acción posible para los efectos biológicos de las fumonisinas. Los autores proponen que la FBI puede interferir con la biosíntesis de esfingolípidos o con la producción de esfingosinas (Díaz, 1994).

Especies individuales de *F. moniliforme* varían y pueden producir diversas toxinas como: fusarina C, ácido fusárico, moniliformina, fusariocinas y otras micotoxinas con efectos adversos en las aves. En 1986, una nueva clase de *Fusarium* productor de micotoxinas fue identificada, esta clase produce Fumonisina A1, A2, B1 y B2. Estas toxinas son producidas por *F. moniliforme* y *F. proliferatum*. La fumonisina B1 es el principal metabolito y produce necrosis del cerebro e hígado en caballos, edema pulmonar agudo en cerdos y tumores y necrosis en hígado de ratas (Díaz, 1994, Wilson, 1990).

### 1.3.2. Signos clínicos

Raciones aviares con altos niveles de contaminación con *Fusarium spp.* han sido asociadas con desarrollo pobre, rechazo del alimento, diarrea, lesiones orales, debilidad de las patas y alta mortalidad (Brown, 1989, Engelhard, 1992).

La fumonisina disminuye los rangos de crecimiento en los pollos de engorda y la disminución más grande ocurre a las 2 semanas; previamente, se han reportado excreciones oscuras y pegajosas de pollos alimentados con maíz infectado con *Fusarium spp.* una depresión en la digestibilidad de la materia seca de la dieta fue asociada con este fenómeno. Un descenso en la digestibilidad de la materia seca podría haber contribuido a la disminución en la ganancia de peso observada en este estudio. También se ha demostrado una menor ganancia de peso y de consumo de alimento en ratas alimentadas con dietas que contenían material de cultivo de *F. moniliforme* que proveía 117mg de fumonisina B1/kg de dieta (Ledoux, 1992; Weibking 1993).

El incremento en el peso de los órganos observado en este estudio son característicos de algunas micotoxicosis en pollos de engorda. Un mayor peso en la molleja y bolsa cloacal ha sido observada en las dietas de pollos de engorda que contenían micotoxinas *Fusarium*, deoxinivalenol y toxina T2. La aflatoxina, una micotoxina producida por el género *Aspergillus spp.*, también aumenta los pesos de hígado y riñón. Sin embargo la fumonisina en la dieta disminuye los pesos en hígado de ratas (93- 139mg de FBI/kg.). Las lesiones histológicas del hígado en pollos, estuvieron relacionadas con la dosis y fueron similares a las

ratas y caballos a los que se les dio fumonisina. Se ha observado raquitismo en los pollos que consumían raciones con *F. moniliforme*, pero la toxina y el mecanismo patológico de su inducción no han sido identificados. En estudios realizados por Ledoux, la diarrea presente en los pollos tratados con fumonisina pudo haber llevado a una mala absorción intestinal o mala digestión de la vitamina D, calcio y fósforo dando como resultado raquitismo secundario. Ningún reporte previo había sido asociado a la diarrea con la toxicidad por Fumonisinina, por lo tanto no se recolectaron tejidos intestinales para su evaluación histológica. Es frecuente observar en pollos de engorda que sufren de estrés una atrofia cortical tímica. No se intentó realizar en este estudio piloto ninguna evaluación inmunológica del impacto de la lesión tímica. Pero el *F. equiseti* y *F. moniliforme* suprimen la inmunidad humoral en pollos. La FBI induce alteraciones humorales morfológicas en los macrófagos de los pollos (Brown, 1992; Ledoux 1992).

El incremento en la actividad de la AST fue observado también en ratas alimentadas con fumonisina por 2 o 4 semanas. Una marcada elevación en la actividad es indicativa de daño en los órganos y provee evidencia de toxicosis. Los niveles séricos de colesterol, glucosa, albúmina y calcio fueron observados en pollos tratados a rangos normales (Díaz, 1994; Espada, 1994).

La fumonisina en la dieta resultó en depresión de la ganancia de peso, incremento en peso de órganos, diarrea, atrofia cortical tímica, necrosis hepática multifocal, hiperplasia biliar y raquitismo en pollos alimentados con dietas conteniendo fumonisina por 21 días. La fumonisina del *F. moniliforme*, es tóxica en pollos jóvenes y a niveles necesarios a promover toxicosis es menor a 100mg/kg (Brown, 1992; Ledoux, 1992; Ramarishnan, 1994).

En un estudio de toxicidad del *F. moniliforme* var *subglutinum*, que produce moliniformina, fue letal para pollos, pavos y patos. Los signos clínicos observados antes de la muerte incluyeron disnea, cianosis y rechazo a moverse. Las lesiones macroscópicas fueron similares en las tres especies, las aves muertas tenían cianosis, ascitis e hidropericardio. Las aves con ascitis tenían adherencias viscerales fibrinosas. En el 30% de las aves afectadas el corazón era flácido y el músculo ventricular tenía estrias pálidas. Aproximadamente el 10% de los pavos alimentados con dietas contaminadas desarrollaron ulceraciones orales (Engelhard, 1989; Ledoux, 1992).

Las alteraciones microscópicas estaban limitadas a corazón e hígado. Se observó degeneración miocárdial multifocal, la cual estaba caracterizada por hinchazón de las fibras musculares con vacuolización o fragmentación del sarcoplasma y listas de miofibrillas entre los mioцитos cardíacos; también se observó hiper eosinofilia y núcleos picnóticos, cambios indicativos de necrosis en

las fibras miocárdicas. En el músculo se observaron focos esparcidos de degeneración y necrosis e infiltrado de bajo número de neutrófilos, macrófagos y linfocitos. En el pollo la degeneración miocárdial estaba acompañada de hemorragia. En el hígado las alteraciones de vacuolación multifocal e inchazón de hepatocitos están acompañadas de necrosis individual de hepatocitos. Las lesiones macroscópicas de ascitis, hidropéricardio y palidez miocárdial también indican toxicosis cardiovascular. Estas lesiones son similares a aquellas descritas en aves seguidas a la exposición a los ionóforos carboxilados como monensina, salinomicina, narasina así como a otras micotoxinas, como el ácido ciclopirozimo (Díaz, 1994; Engelhard, 1989).

#### **1.4. Prevención de las micotoxicosis**

Es necesario tomar medidas preventivas en la producción, almacén y consumo de granos para la reducción de los problemas fungales, por lo cual debe tenerse un control sobre la humedad y temperatura de los alimentos. La forma más segura de conservar granos y semillas es almacenándolos en lugares secos y a temperaturas bajas que no permitan el desarrollo de hongos; el tiempo de almacenamiento es un factor muy importante en la conservación de los productos agrícolas, al requerir en periodos largos, contenidos de humedad y temperaturas menores, que en lapsos cortos (Wyatt, 1990).

La única manera de evitar una micotoxicosis es impedir la ingestión de niveles tóxicos por las aves, por lo cual se recomienda realizar estudios toxicológicos periódicamente de los cereales y materias primas, almacenar los ingredientes apropiadamente, evitar que se humedezcan y se compacten. A la detección de las toxinas procede el retiro de inmediato del alimento o ingredientes sospechosos de contener la toxina y suministrar en la ración niveles altos de proteína y energía (Miranda, 1992).

Se considera que el proceso de pelletizado hace que el hongo los ataque más fácilmente, además que la toxina no se destruye en la molienda. Esta evidencia provee uno de los argumentos más fuertes para el uso de retardantes de moho en el alimento, controlando la actividad fungal y la producción de micotoxinas (Calnek, 1991).

Los antecedentes en la utilización de sustancias químicas para la reducción del problema datan de los años sesenta, cuando se usaron sustancias como cloruro de sodio, carbonato de sodio, cloruro de calcio y citrato de sodio, para la extracción de toxinas en granos. Posteriormente se puso en práctica la

aplicación de productos o compuestos de tipo industrial por su capacidad detoxificadora como los fungicidas, sustancias que evitan en cierto grado el crecimiento de hongos, pero no atacan a la toxina formada. Si bien el uso de procesos químicos debe evitar la destrucción del producto, no debe tener efectos tóxicos, ni alterar las características físicas y organolépticas de los granos, ni tampoco reducir las cualidades nutritivas y comerciales de los alimentos. Se espera que el desarrollo biotecnológico produzca la obtención de variedades de plantas cuyas semillas sean resistentes a condiciones adversas de almacenamiento, que será de gran valor para conservar las cosechas (Wyatt, 1990)

#### **1.4.1. Control**

No hay un tratamiento eficaz para combatir o eliminar a las aflatoxinas mientras permanecen en el hospedador, por lo que el tratamiento a seguir es retirar las aflatoxinas del alimento. Hasta hace poco no existía ningún método práctico y eficaz para el control de las aflatoxinas que no fuera el retiro o remoción del alimento contaminado. Una solución económica es la adición de un aditivo no tóxico para la dieta, o alguna modificación al alimento que pudiera hacer a las aves más resistentes a los efectos tóxicos de las aflatoxinas. Sin embargo se sabe muy poco acerca de la prevención de la absorción intestinal de las aflatoxinas y de la forma de incrementar su detoxificación en el organismo (Miranda, 1992).

Los agentes antifúngicos adicionados al alimento para prevenir el crecimiento del hongo, no tienen efecto sobre la toxina formada, pero pueden ser una medida económicamente efectiva junto con otras prácticas de manejo del alimento. La violeta de Genesiana y el Tiabendazol han demostrado cierta eficacia para inhibir el crecimiento de los hongos (Calnek, 1991).

Los ácidos orgánicos son efectivos, pero su eficacia se puede ver reducida por el tamaño de las partículas del alimento y el pH de ciertos ingredientes. Estos ácidos son corrosivos e irritantes para la piel, pero algunos pueden ser modificados para contrarrestar esta característica (Calnek, 1991).

Dalvi y col. (1984) reportaron la efectividad del carbón activado, el glutatión reducido y el pentobarbital en la reducción de la toxicidad crónica de la aflatoxina B1 en el pollo de engorda. Utilizando el carbón activado a una concentración del 1% en el alimento contaminado y administrando el glutatión reducido y el pentobarbital en el agua de bebida a una concentración del 0.05%,

se observó que la reducción en las tasas de ganancia de peso y consumo de alimento no es tan grave como la presenta con el consumo de alimento contaminado sin estos compuestos.

#### **1.4.2. Aluminosilicatos**

Recientemente se ha desarrollado el uso de aluminosilicatos de sodio como secuestradores de aflatoxinas con resultados prometedores, en particular cuando se han combinado aluminosilicatos sintéticos y naturales en la fórmula (Miranda 1992).

La familia de los aluminosilicatos abarca la zeolitas, aluminas, sílicas y los aluminosilicatos, los cual se han utilizado para absorber aflatoxinas *in vitro*. Estos compuestos poseen funciones como antiapelmazantes, absorbentes y secuestrantes de AFB1 en varios grados (Phillips, 1988).

Los aluminosilicatos de sodio y calcio atrapan la aflatoxina en el tracto digestivo posiblemente por secuestro. Esto hace que la cantidad de metabolitos de AFB1 disminuyan en hígado, riñón y tejido muscular, protegiendo así a los animales contra los efectos negativos de la toxina (Calnek, 1991, Chavez, 1992, Kubena, 1990).

Estos compuestos generalmente presentan buena efectividad si en su composición existe al menos un 60% de aluminosilicatos de sodio y calcio sintético y el resto de compuestos similares, pero de origen natural. Esto se explica porque la estructura cristalina del compuesto sintético optimiza la oclusión de los compuestos tóxicos y aparentemente los compuestos de origen natural sinergizan esta acción. Se ha comprobado que los compuestos 100% naturales también tienen la capacidad de secuestro de toxinas, sin embargo, son muy débiles para poder reingerlas a lo largo de todo el proceso digestivo de las especies que lo consumen y por lo mismo, este fenómeno sugiere que pudiera haber una liberación de compuestos tóxicos en la luz intestinal posterior (González, 1992).

El mecanismo de acción más aceptado en los aluminosilicatos es propuesto en base a su estructura cristalina y forma laminada, por la condensación de diferentes capas de silicatos tetrahedricos con diferentes aluminatos octahédricos, que les confiere gran superficie y porosidad por lo consiguiente pueden interactuar con ciertas moléculas inmovilizándolas via fuerzas electrostáticas o con la formación de enlaces covalentes (Brake, 1987).

Los aluminosilicatos 100% naturales y los sintéticos tienen comportamientos que no son totalmente reproducibles, dependiendo de las dietas para cada especie. Presumiblemente altas cantidades de grasa y sustancias polares afectan sus niveles de oclusión. Este tipo de aluminosilicatos no tienen efecto negativo sobre la mayoría de vitaminas, antibióticos y/o sustancias que son necesarias para la nutrición animal. Paralelo a esto hay un efecto benéfico en la retención de calcio para la aves ponedoras, ya que el aluminosilicato presenta especial predilección a "retener" este elemento y ayudar a su deposición en el cascarón (Gonzalez, 1992).

Los aluminosilicatos de sodio y calcio en una concentración de 0.55 en la dieta disminuyeron significativamente los efectos adversos sobre peso corporal y cambios hepáticos graves producidos por 7500ppb de AFB1 pura / Kg de alimento o 500ppb de Al Kg de alimento en la dieta de pollos en crecimiento (Kubena, 1988; Phillips, 1988).

La utilización de aluminosilicatos de sodio sintético a una concentración de 0.75% en dietas de aves de postura tipo Leghorn mejoró significativamente la eficiencia alimenticia y la gravedad específica del huevo en períodos de corta duración (Roland, 1989; Roland, 1991).

Estudios realizados en pollos de engorda de un día de edad (Arbo Acres x Peterson) a los cuales se les suministró 0.2% y 0.5% de aluminosilicato de sodio y calcio en dietas contaminadas con 20 y 80 ppb de aflatoxina radiomarcada con C14, indicaron la reducción de la biodisponibilidad de la aflatoxina activa en el hígado y sangre, demostrando que este aluminosilicato puede actuar como absorbente de aflatoxina en el tracto gastrointestinal (Davison, 1987).

## **2. Ionóforos**

Los ionóforos son polímeros usados en la industria avícola por su actividad anticoccidiana. La coccidiosis es un problema continuo en la industria avícola intensiva y en la producción de los pollos de engorda la medicación es requerida continuamente. La infección con coccidias causa destrucción del epitelio intestinal, el cual puede ser mortal. Más frecuentemente ocurren una alta morbilidad y reducción en el consumo de alimento, llevando a una reducida ganancia de peso. El controlar la enfermedad subaguda trae beneficios inmediatos en términos de ganancia de peso corporal y conversión de alimento (Dowling, 1992).

Long consideró que hay 3 posibles métodos para el control de coccidiosis, estos son sanidad, quimioterapia y métodos inmunológicos. Con el uso de paja en los gallineros el control por sanidad es impráctico y los métodos inmunológicos de control que aún están en uso por muchas parvadas de reproductoras de pollos de engorda, no son muy económicos ni seguros para su uso en pollos. Se puede obtener la inmunidad en pollos contra *Eimeria tenella* dándoles dosis diarias entre 1-20 ooquistes infectantes diariamente. Recientemente el trabajo de algunas vacunas atenuadas vivas obtenidas han tenido cierto éxito. Los avances hacia una vacuna atenuada genéticamente han sido alcanzados, sin embargo actualmente el control quimioterapéutico de la coccidiosis sigue siendo el principal método en los pollos (Shirley, 1988).

Idealmente las drogas quimioterapéuticas no deberían tener efectos adversos en el crecimiento y en el consumo de alimento, deberían tener efecto contra todas las especies importantes de *Eimeria spp.* y no deberían dejar residuos en la carne. La droga o drogas deberían minimizar el efecto de la coccidiosis pero también permitir cierto desarrollo del parásito con objeto de estimular un alto grado de inmunidad. Long y col. encontraron que 40-50 mg/kg de monensina permitían que se desarrollase inmunidad en las reproductoras de reemplazo, mientras que de 100-121 mg/kg de monensina eran necesarios para prevenir pérdidas por coccidiosis en pollos de engorda. La inmunidad es importante en las parvadas porque incrementa el control total de la coccidiosis y evita su ocurrencia durante el periodo de retiro. Han sido utilizadas un gran número de drogas en el control de la coccidiosis. En los últimos 15 años, los antibióticos, particularmente la monensina se ha llevado una gran ganancia en el mercado (Long, 1989).

Desafortunadamente, los efectos tóxicos de los ionóforos causan preocupación por su estrecho margen de seguridad. La dificultad de asegurar una distribución uniforme de la droga en el alimento añade más preocupación a este problema. La reversibilidad y a menudo la ausencia de lesiones patológicas hace difícil el diagnóstico. Esta revisión resalta las ineficiencias y el pequeño número de investigaciones conocidas en los cambios histopatológicos y bioquímicos, que podrían ayudar en el diagnóstico y control.

## 2.1. Mecanismo de acción

Los miembros del grupo ionóforo son clasificados ya sea como monovalentes o divalentes, en base a su afinidad para cationes específicas. Los ionóforos monovalentes como la salmomicina, monensina y narasina tienden a combinarse más rápidamente con el sodio y el potasio; mientras que la lasalocida,

un ionóforo divalente se combina con el sodio y el potasio así como con el calcio y el magnesio. Los ionóforos dirigen sus efectos tanto a los ciclos sexuales y asexuales de las coccidias causando que fracase o falle el transporte normal de iones de sodio y potasio a través de las membranas superficiales. Ellos forman complejos lipido- solubles con los cationes polares, de los cuales el potasio, el sodio, el calcio y el magnesio son mas importantes biológicamente. La interferencia con el transporte de cationes en la membrana puede afectar las células, cuando es utilizado a altas concentraciones, sin embargo la citotoxicidad selectiva de los esporozoitos coccidiales, comparados con la célula es la base de la utilidad de las drogas. Para prevenir el desarrollo del parásito, el ionóforo deberá estar presente en el lumen intestinal al mismo tiempo que el esporozoito. Como las aves ingieren ooquistes continuamente es importante evitar la medicación interrumpida. Algunos investigadores propusieron que la toxicidad de las drogas para el tejido miocárdial y probablemente para el músculo esquelético podría ser explicada por los aumentos excesivos de calcio intracelular, el cual excedería la habilidad de los componentes celulares como la mitocondria para secuestrar el calcio efectivamente. Simultáneamente las células sobrecargadas de calcio podrían desarrollar una serie de alteraciones degenerativas con daño subsecuente a la membrana segunda de la hinchazón de toda la célula (Bramus, 1985; McQueen, 1987).

## 2.2. Efectos adversos

Las dosis óptimas y los niveles más bajos en los cuales podrían aparecer los primeros efectos tóxicos en los pollos son respectivamente de 75- 125 mg/kg y 125 - 150mg/kg para lasalocida, 100 - 125mg/kg y 121 - 150mg/kg para monensina, 60 -80 y 80 - 100 mg/kg para narasina y 60 - 75 mg/kg y 100mg/kg para salinomicina. En general se puede decir que 20- 25% de la dosis puede causar las primeras evidencia de toxicidad. Las hembras adultas son mas susceptibles a los ionóforos y los pavos y algunas aves no pueden tolerar dosis terapéuticas de algunos coccidiostatos ionóforos. En los pavos se puede utilizar la monensina de 60 - 100 mg/kg. La narasina y la salinomicina no son recomendadas. Un efecto letal de considerable preocupación para la industria avícola es el rango de crecimiento disminuido, observado en los pollos medicados en ausencia de coccidiosis (Bartov, 1994; Ficken, 1989; Perelman, 1993).

Keshavars y Wagner no encontraron efectos en el índice de crecimiento cuando fueron utilizadas, lasalocida y salinomicina a las concentraciones recomendadas. A concentraciones elevadas de la droga disminuyó considerablemente la ganancia de peso. La depresión fue principalmente atribuida a un menor consumo de alimento. Otros investigadores han encontrado depresiones importantes con dosis de 80 mg/kg de salinomicina. Los factores dietéticos, especialmente el contenido de proteína animal, afectaban la extensión o el grado de depresión del crecimiento causado por la monensina. El crecimiento compensatorio después del retiro de las drogas ionóforas ha sido reportado con la monensina y la salinomicina. Este es un fenómeno temporal que dura menos de una semana. Mc Dugal y col no encontraron evidencia de ganancia compensatoria de peso después del retiro de lasalocida, pero los pesos finales más altos de estas aves sugirieron que tenían menos que compensar después del retiro (Dowling, 1992).

### **2.3. Interacción con otros compuestos**

La aplicación simultánea de monensina y tiamulina utilizada contra las infecciones por micoplasma, puede tener como resultado una toxicidad incrementada. Las interacciones patológicas de la monensina, narasina y salinomicina, también han sido registradas contra algunos antibióticos incluyendo el cloramfenicol, la eritromicina y la oleandomicina. Broz y Frigg reportaron incompatibilidad entre la lasalocida y el cloramfenicol. En un estudio realizado ni la lasalocida ni la monensina exhibieron interacción indeseable con la furaltadona y la furazolidona, a menos de que esta última fuera administrada a 800mg/kg. Frigg y otros encontraron que lasalocida disminuía el desempeño de los pollos de engorda cuando estaba combinada con sulfametoxina. La monensina mostró interacciones adversas con la sulfaquinoxalina, sulfametazina y sulfadimetoxina. La monensina, que induce depresión del crecimiento tiene efecto mayor cuando las dietas contienen cantidades más bajas de proteína cruda. Otras combinaciones incompatibles han sido reportadas por Laczay, estas están incluidas en la tabla 2 (Bartov, 1994; Dowling, 1992; Weissman, 1994).

Tabla 2. Interacción de los ionóforos con otros compuestos (Dowling, 1992)

Compuesto	Ionóforo				
	Monensina	Narasin	Maduramicina	Saltomicina	Lasalocida
Tiamulina	I	I	I	I	C
Eritromicina	I	I	C	I	C
Tilosina	C	C	C	C	--
Kitasamicina	C	C	C	C	C
Flumequina	C	C	C	C	--
sulfaclopirazina	I	I	C	I	--
Sulfamonomitina	I/C	I	C	I	C
Cloramfenicol	I/C	I/C	--	I	I
Anti-oxidante CH-402	C	C	--	C	C
Anti-oxidante NAA-M	I	I	--	I	--
Oleandomicina	I	--	--	--	--
Furazolidona	C	--	--	--	C
Furazolidona	C	--	--	--	C
Sulfadimetoxina	I	I	--	--	I
Sulfametazina	I	--	--	--	C

I = incompatibilidad C = compatibilidad

#### 2.4. Signos clínicos

Clinicamente los signos incluyen incoordinación, debilidad de las patas, diarrea, reducción en el consumo de alimento, y disminución en el peso. Las aves pueden descansar en recumbencia esternal con el cuello y los miembros posteriores estradados una posición que se ha reportado es característica de las aves que se están muriendo de toxicidad por monensina. El paso anormal y poco común caracterizado por el caminar de puntillas y la debilidad progresiva de las patas ha sido observada en la parvadas intoxicadas con cloramfenicol y lasalocida. El comienzo de los signos de la toxicidad por ionóforos es variable. Los signos clínicos de incompatibilidad monensina-tiamulina han sido reportados como ocurriendo dos días después de la administración, con signos que se vuelven severos en el cuarto día. En otros casos, Hanrahan y otros reportaron mareo y depresión 3 hrs después de la administración de 250mg de monensina/kg. En las aves de postura, la calidad del cascarón se deteriora y la producción del huevo disminuye. Esto no es un problema comercial ya que no se ha registrado para las aves de postura y para reproductoras de postura que dependen del desarrollo de inmunidad para controlar la coccidiosis (Perelman, 1993, Weissman, 1994).

Los signos clínicos son rápidamente reversibles en la mayoría de los casos, una vez que a los pollos se les deja de administrar el ionóforo (Weissman, 1994).

## 2.5. Patología general

Las lesiones generales de la toxicidad por monensina incluyen emaciación, congestión generalizada, alargamiento miocárdico y palidez, ascitis e hidropericardio. Las lesiones más comunes fueron palidez y veteados miocárdico, dilatación de los ventrículos del corazón y carencia de tono miocárdico. Ocasionalmente, el examen post mortem revela que no hay lesiones generales importantes en ninguno de los tejidos, a menudo solo se observa emaciación (Vander Kop, 1989).

## 2.6. Histopatología

Las investigaciones de los cambios histopatológicos debido a toxicidad por ionóforos son escasos. La Tabla 3 resume los principales cambios patológicos registrados. La principal histopatología es observada en el tejido muscular. Hanrahan y otros reportaron lesiones tan prematuras como las halladas 18 hrs. después de la administración de dosis tóxicas de monensina. Sin embargo otros investigadores no encontraron lesiones histológicas atribuibles a la intoxicación por monensina. La variación en las lesiones histopatológicas en los casos de toxicidad por ionóforos ha sido observada, en muchos casos las lesiones musculoesqueléticas mostraron sólo focos diseminados de mionecrosis subaguda ligera a pesar de mostrar los signos clásicos de recumbencia lateral con las patas extendidas bastante atrás. En los casos de altas mortalidades, la histopatología de los músculos esqueléticos mostro degeneración muscular y necrosis severa con fragmentación miocárdica y edema e infiltración de grasa (Vander Kop, 1989).

Tabla 3. Cambios histopatológicos descritos en toxicidad por ionóforos (Dowling, 1992)

Ionóforo/Antibiótico	Patología
Monensina	Necrosis de miofibrillas Infiltración grasa intermiofibrilar (0.5-7µm) Degeneración mitocondrial Infiltración intersticial de Macrófagos heterófilos Infiltración en sarcoplasma de Macrófagos heterófilos Contractura segmental fragmentación de fibras Miocardio hiperclular, pálido vacuolado y granulado
Monensina/Tramulina	No mionecrosis
Monensina/Oleandomicina	Afecta músculo esquelético
Lasalocida/Clorafenicol	Músculos cardíacos y pectorales intactos Se han visto cambios parecidos en toxicidad monensina/tramulina pero son progresivos y permanentes
Salinomicina	Miopatía aguda en músculos abductores Necrosis caseosa focal en páncreas de pavos

### Histopatología cardíaca - Toxicidad por monensina.

Hanrahan y otros reportaron que en la toxicosis por monensina estuvo presente la vacuolación intermiofibrilar histológicamente positiva para la grasa neutral, tan prematuramente como a las 3 hrs en grupos de pollos de 7 semanas de edad con dosis de 150, 200, 250 mg/kg de peso corporal respectivamente. Al mismo tiempo las miofibrillas estaban separadas ampliamente y sus estrias eran menos aparentes. Las mitocondrias del miocardio estaban afectadas y el material granular basófilo apareció en los espacios perinucleares e intermiofibrilares. Los macrófagos infiltrantes y los heterófilos en la fibras miocárdicas degenerativas eran a menudo prominentes en el miocardio alrededor del día 5. Chalmers reportó lesiones similares del miocardio hiperrecular, vacuolado, pálido, especialmente en las áreas perinucleares) Wagner y otros utilizando monensina en el alimento a una concentración 2 veces mas alta que el nivel máximo para el uso aprobado, observaron cambios vasculares en el epicardio del 40% de las aves de engorda lo cual tuvo como resultado una importante hemorragia y congestión. No se observó ni parálisis ni efectos en el músculo esquelético (Hanrahan, 1981)

### Histopatología del músculo esquelético- Toxicidad por monensina

Las lesiones en el músculo esquelético variaron de leves a severas dependiendo del tipo de fibra muscular. Las lesiones fueron severas en las fibras del músculo sartorio, moderadas en las fibras intermedias del músculo dorsal y sartorio, y leves o ausentes en las fibras blancas del músculo sartorio y pectorales superficiales. De esta manera la acción tóxica de la monensina parece estar dirigida principalmente a las células rojas del músculo las cuales son mas dependientes del metabolismo aeróbico para producción de energía Chalmers reportó miopatía extensa en pollos de engorda en la toxicidad por monensina en los principales músculos pectorales (Ficken, 1989; Hanrahan, 1981).

### Miopatias por monensina - tiamulina.

Las miopatías monensina- tiamulina mostraron 2 características patológicas importantes, primero: los músculos esqueléticos del cuello y patas estaban afectados, mientras que los músculos cardíaco y pectorales estaban intactos. Segundo, la apariencia histológica de los músculos seleccionados era característica. Las miopatías degenerativas de los músculos esqueléticos aviarios están caracterizados por necrosis miocítica. En las miopatías por monensina-tiamulina la necrosis no predomina en los músculos afectados. La mayoría de las

fibras mostraron núcleos marcadamente grandes y sarcoplasma desde pálido hasta basófilo con lisis miofibrilar parcial. Apareció un cambio flocular y hialinización, en un pequeño número de fibras musculares (Umemura, 1984).

#### Miopatías por monensina- oleandomicina.

La histopatología de la miopatía monensina -oleandomicina pasa desapercibida en la miopatía por tiamulina- monensina en los pollos. En ambas miopatías los músculos del cuello y patas son afectadas selectivamente pero los músculos pectorales y cardíacos permanecen intactos. Las discrepancias de las miopatías por monensina pueden estar relacionadas a diferencias en la dosis. También se documentó el daño preferencial de los músculos esqueléticos comparados con los músculos cardíacos en la toxicosis aguda por monensina en los cerdos (Umemura, 1984).

#### Patología por lasalosida-cloramfenicol

Los descubrimientos patológicos de lasalosida y el cloramfenicol se asemejan a los patrones miopáticos observados en la interacción monensina-tiamulina y monensina oleandomicina en los pollos de engorda, sin embargo en este estudio, el panorama clínico fue progresivo y permanente. Aún cuando el caminar de puntillas y la debilidad progresiva sugieren neurotoxicidad, rara vez se observan cambios patológicos en la espina dorsal y en los nervios ciáticos y no pudieron ser considerados como característicos de esta condición (Perelman, 1993).

#### 2.7. Concentraciones de ionóforos en los tejidos.

Los estudios llevados a cabo de la tercera a la séptima semana de edad mostraron que los residuos de monensina, incluso, en los pollos más severamente intoxicados seguían siendo bajos. La monensina administrada oralmente es absorbida, metabolizada completamente, excretada en la bilis y eliminada en heces. Cuando se alimenta a los pollos de acuerdo a las prácticas recomendadas la monensina no fue detectada en los tejidos comestibles (-0.05mg/kg). Donald y Kline encontraron que al tiempo de retiro cero del alimento, la grasa de los pollos contenía aproximadamente 0.1mg/kg de monensina mientras que otros tejidos comestibles contenían residuos no detectables cuando fueron evaluados en un límite de detección de 0.025- 0.05mg/kg. En un estudio realizado por Ocada y col., hubo una traza de monensina en la grasa, hígado, riñón y músculo a la hora

cero de retiro del medicamento (límite de detección 0.01  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). Eathim y otros reportaron 4.6 y 2.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de monensina en el hígado y músculo respectivamente al tiempo cero de retiro mientras que Presman y col. reportaron 0.68 y 0.6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  para los mismos tejidos inmediatamente después del retiro de la monensina. Los niveles de las concentraciones residuales de monensina en el tejido después de una dosis de monensina de 1000mg/kg de peso, fueron de 3.45, 2.25, 7.3 y 7.0 mg/kg para el músculo cardíaco, esquelético, hígado y riñón respectivamente después del día de ser almacenados. Vander Kop y otros encontraron que la vida media de la monensina en el tejido del hígado era mucho menor que la observada para el músculo y riñón. El tejido renal tenía una alta correlación de la concentración de monensina para el tiempo de congelación, con su alta concentración residual real a los 80 días (1.46  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) este tejido fue considerado como el órgano marcado más adecuado para la detección de monensina después de un prolongado almacenamiento en el congelador. Cuando los niveles de residuos en los tejidos de animales intoxicados (dosificados aproximadamente a concentraciones 10 veces arriba de lo normal) son comparados con niveles después de la dosis normal. Aún hay un problema de diagnóstico establecido por los reportes conflictivos de lo que es una concentración normal. Si el trabajo de Fahim y otros es excluido, el análisis de tejidos puede ser una herramienta adecuada de diagnóstico cuando las intoxicaciones son 10 veces arriba de lo normal. Para concentraciones menores, más estudios son requeridos antes que esta sea utilizada (Dowling, 1992, Vander kop, 1989).

## 2.8. Cambios bioquímicos.

La influencia de las dosis profilácticas recomendadas o de la sobredosis de monensina en las actividades enzimáticas de la sangre y otros órganos en pollos de 5 - 8 semanas de edad fue investigada por Jorovitz. A niveles tóxicos (300-400 Mg/kg) ocurrieron considerables incrementos en las actividades de la aminotransferasa- aspartato, (AST) de hidrogenasa- Lactato (LDH), deshidrogenasa malato (MDH), Triatino fosfoquinasa (CPK) y Malicoenzima (ME) en el plasma. Se registraron incrementos importantes en las alcalinofosfatasa (ALP, AST) y Alanino-Aminotransferasa (ALT) en el hígado y en un grado menor en el músculo. A 400mg/kg, pero la actividad del CPK cardíaca disminuyó significativamente. La dosis profiláctica de 100 Mg/kg de monensina afectó a aquellas enzimas involucradas en el metabolismo clave, como la LDH, MDH, Y AST, después de los 5 días de alimentación. También se reportaron elevados niveles séricos de CPK y AST en las interacciones lasalofidaclofamfenicol, y se encontraron elevados niveles de CK en las interacciones cloramfenicol-eritomicina-monensina-narasina.

Elshiev encontró cambios cuantitativos en las respuestas electroforéticas de la proteína sérica en las fracciones de albúmina de animales infectados con *E. tenella* el tratamiento normalizó algunas de las fracciones. Los cambios fueron principalmente a los 5 días posteriores a la infección. Aun cuando estos parámetros bioquímicos no son específicos para las toxicidades por ionóforos el monitoreo de los niveles séricos de proteínas y enzimas puede tener un potencial para los niveles seguros de ionóforos en las parvadas especialmente en los pollos de engorda dentro del grupo de edad vulnerable de 12- 15 días de edad. Elshiev también encontró una fracción débil de albúmina mediante electroforesis en poliácrilamida, en pollos infectados con *E. tenella* tanto en grupos tratados como no tratados (Horowitz, 1988).

## 2.9. Diagnóstico.

Aparte de los cambios en la M-F y M-O los cuales se reporta muestran lesiones distinguibles de otras miopatías aviares. Las lesiones para la toxicidad por monensina no son patognomónicas. El diagnóstico de las miopatías y/o hidropericardio, incluye toxicidades químicas y plantares, desbalance mineral y posibles causas infecciosas. El diagnóstico de la toxicidad por ionóforos se basa en una historia clínica de signos típicos junto con la recuperación de las aves cuando se les es retirado el alimento y también por la presencia histológica de miopatías. Vander kop y col. reportaron que todas las aves muertas por intoxicación por monensina mostraban 3 o 4 signos clínicos característicos que incluían el rehusarse a comer, depresión del crecimiento, disnea, diarrea de color cremoso, parálisis muscular y la debilidad y recumbencia esternal. Una confirmación final de la toxicidad se lleva a cabo cuando se encuentran concentraciones incrementadas de ionóforos, en las muestras de alimento. Sin embargo hay muchos casos de toxicidades por ionóforos sospechosas cuando no se encuentran lesiones histopatológicas y se desea un diagnóstico más definitivo. Se puede hacer un análisis más sensible y preciso para los ionóforos en el alimento y residuos utilizando el sílica gel y el RP-18 y un cromatógrafo de capa delgada de alta resolución. Podría ser ventajoso el estudiar los niveles en los tejidos involucrados en la toxicidad para un diagnóstico definitivo de la toxicidad por ionóforos especialmente a bajos niveles de intoxicación. La histopatología parece ser demasiado variable para un uso práctico; y el análisis del alimento puede ser engañoso si se evalúa una muestra errónea (Vander kop, 1989; Weissman, 1994).

Los fabricantes de coccidiostatos generalmente proporcionan un análisis de niveles en el alimento para toxicidades sospechosas. Algunos usan una muestra antimicrobial general seguida de una cromatografía en capa fina para la

confirmación de niveles excesivos de ionóforos. Las microtrazas (generalmente de metales) también pueden ser colocadas con el alimento (25gr) de tal manera que los fabricantes de alimentos puedan checar la concentración de ionóforos observando el cambio de color en una prueba simple para indicar niveles de ionóforos presentes. Medidas como estas tienen el potencial de facilitar grandemente un diagnóstico rápido (Vander Kop, 1989).

La coccidiosis sigue siendo uno de los principales problemas de la industria avícola, esta requiere medicación por ionóforos lo cual sigue causando problemas de toxicidad. Ya que el diagnóstico continúa siendo un problema importante, la existencia de la toxicidad puede ser más alta de lo que se cree

Esta revisión ha demostrado que la toxicidad por ionóforos es inadecuada y que se requiere del mejoramiento y de un manejo y control efectivo. Los criterios actuales son insatisfactorios y descansan excesivamente en los signos clínicos no específicos y en la historia clínica. Hay una clara necesidad de investigar otros métodos, el análisis sensible de ionóforos en los tejidos del ave puede ser un área que valga la pena seguir investigando. De la literatura revisada existe información limitada disponible en esta áreas. Aún cuando los niveles en los tejidos de las aves intoxicadas siguen siendo bajos. Los niveles sensibles dejan la posibilidad de error en un muestreo del alimento sospechoso

Las variables bioquímicas como las actividades de las enzimas séricas también podrían ser exploradas como una ayuda para el diagnóstico. Esto requeriría el establecer experimentos que documentan los cambios bioquímicos para los ionóforos a diferentes concentraciones. Los métodos preventivos como el monitoreo de los cambios de la proteína sanguínea de la parvada que ocurren con las infecciones por coccidias pueden permitir una manipulación correcta de los niveles de ionóforos para minimizar las dosis y por lo tanto la intoxicación. Sin embargo el diagnóstico sigue siendo una necesidad fundamental ya que sin una definición adecuada del problema las prioridades para las medidas de control siguen siendo menos urgentes. Con el uso extensivo de ionóforos y con su conocido bajo margen de seguridad, la industria avícola se beneficiaría de un mayor énfasis en esta área.

### 3. Vómito Negro

Es una intoxicación de las aves que se caracteriza por producir un líquido negrozco en la molleja, que sale por el pico cuando el ave se coloca con la cabeza hacia abajo. En casos graves este padecimiento produce una baja de peso corporal, mortalidad, despigmentación y disminución en la producción de huevo. Se ha observado en pollos de engorda, gallinas de postura y pavos, la edad de presentación varía, siendo, desde los 12 días hasta que las aves son enviadas a rastro. Esta enfermedad está relacionada principalmente con la presencia de erosiones y ulceraciones en la molleja debido principalmente a la alimentación con ciertas harinas de pescado. Se puede encontrar también el proventrículo y el buche flácidos y distendidos llenos de fluido oscuro (Victoria, 1989).

Las aves pueden presentar lesiones histopatológicas de la molleja y alteraciones del buche y del proventrículo cuando están expuestas a ciertas harinas de pescado mal procesadas o en concentraciones elevadas en la dieta. También existen referencias de erosiones de la molleja inducidas con otras harinas de origen animal. En forma experimental se ha obtenido erosiones de la molleja alimentando aves con concentraciones elevadas de harina de pescado (mas del 12% en la ración) o suministrando harinas de pescado previamente sobrecalentadas por varias horas antes de ser incorporadas en la ración, así mismo por el calentamiento de una mezcla de histidina y caseína, o de histidina y harina de pescado de cualquier tipo, o de histidina y una proteína de origen animal o vegetal (Victoria, 1989).

También se han observado erosiones en la molleja suministrando en el alimento excesos de cobre o de histamina, o con dietas deficientes en aminoácidos que contengan grupos o radicales azufrados como la metionina y la toxina aislada de harinas de pescado sobrecalentadas, denominada mollerossina (Jensen, 1991).

La mollerossina es una toxina muy potente que se produce en harinas de pescado ricas en histidina libre y procesada a temperaturas elevadas por varias horas (135°C 3hrs; 160°C 1hrs; 120°C 5hrs). La harina de pescado necesita sobrecalentarse para ocasionar problemas y si contiene niveles de histidina de 1g/kg se debe tener precaución en su proceso, aparentemente la histidina necesita de la leche o de proteína aislada de soya para reaccionar con la ayuda de la histaminasa descarboxilada. Al reaccionar el radical etil-imidazólico de la histidina o histamina con el radical  $\epsilon$ -amina de la lisina, se forma la mollerossina, que estimula la secreción de jugo gástrico y favorece la presentación de úlceras en la molleja. Si la harina de pescado contiene niveles bajos de histidina, apesar del calentamiento, no se producen efectos tóxicos. La mollerossina es mas potente que la histamina para producir erosiones en la molleja (Medina, 1989).

### **3.1. Incidencia y signos clínicos**

El vómito negro se puede definir como una intoxicación de las aves con mollerossina. No es una enfermedad infecciosa ni contagiosa y hasta el momento no hay evidencia de desarrollo de inmunidad.

Las erosiones y ulceraciones de la molleja se pueden observar en aves de cualquier edad, en pollos de engorda o en ponedoras, a diferentes altitudes, en tiempos fríos o de calor, con uso de alimentos comerciales o privados, con prácticas de manejo buenas o malas, con diferentes razas o procedencia, con aves en piso o en jaula. La incidencia es mayor en los pollos de engorda que en las ponedoras, en los pollos se presenta entre la semana 3 y 4 hasta la edad para sacarlos al mercado (Victoria, 1989).

La historia clínica generalmente indica que los síntomas de la enfermedad aparecen 5- 10 días después de la exposición al nuevo lote de alimento. Los efectos se pueden observar por 2-5 días después de suspender la administración del alimento tóxico y reemplazarlo.

Los signos clínicos incluyen pérdida del apetito, disminución del peso corporal, letargo, deshidratación, diarrea, palidez, plumas erizadas, distensión del buche, presencia de fluido oscuro que sale de la nariz y boca y finalmente hay mortalidad. El color del fluido es tomado aparentemente de la harina de pescado o posiblemente de las hemorragias y sangre digerida como consecuencia de las úlceras de la molleja.

La mortalidad puede ser baja de 0 al 0.5 % o alta del 2 al 12% aproximadamente, la morbilidad es mayor del 20 -30%. En las aves adultas la producción de huevo baja drásticamente hasta 30% durante una semana, las barbillas y crestas se ven pálidas y se produce una diarrea verde oscura (Victoria, 1989).

#### **Lesiones**

En general, se hace énfasis en los cambios morfológicos del buche, proventrículo y molleja. Al revisar la parte interna del órgano se observa erosión y necrosis marcada de la capa de queratina, con hemorragias en la unión con el proventrículo en donde se forma una úlcera perforante por la cual sale material a cavidad peritoneal provocando la muerte del ave (Victoria, 1989).

### **3.2. Pérdidas económicas**

Las pérdidas económicas de esta intoxicación se pueden calcular en la pérdida de la ganancia de peso, el tiempo adicional requerido para alcanzar el peso de mercado, mortalidad, despigmentación de la canal y disminución de la

postura. Las aves de postura pueden bajar la productividad en un 30- 50% y pueden demorar para recuperarse hasta 30 días. Por otro lado, el procesamiento de las vísceras se hace más difícil por la dificultad de remoción de la mucosa lo que puede llevar al descarte de la molleja.

Por último se deben incluir las pérdidas que debe afrontar por este concepto la industria procesadora de alimentos (Victoria, 1989).

## **Conclusión**

Los problemas tóxicos dentro de la alimentación avícola tienen importancia relevante ya que aunado a la mortalidad, perjudican parámetros productivos muy importantes como: ganancia de peso, consumo de alimento (por afectar la palatabilidad como en el caso de algunas micotoxinas), conversión, producción de huevo, índice de nacimientos, e índice de crecimiento lo que se traduce en pérdidas económicas para el avicultor. Aunado a esto también debemos tomar en cuenta las pérdidas que causa el daño a la pigmentación (como es el caso de algunas micotoxinas y los tonóforos) lo que trae consigo el descarte de pollos en la planta procesadora por el rechazo de los consumidores.

Es necesario tomar medidas preventivas en la producción, almacen y consumo de granos para evitar los problemas fungales, además de realizar estudios toxicológicos periódicos de cereales y materias primas para evitar intoxicaciones; y debe realizarse un monitoreo de muestras de alimento para asegurar una distribución uniforme de los medicamentos administrados.

## **Bibliografia**

- Atef, M., Ramadan, A.** Pharmacokinetic profile and tissue distribution of monensin in broiler chickens. *British Poultry Sci.* 34(1) 195-203 1993
- Bartov, I.** Effect to grow promoters on monensin toxicity in broilers chicks. *British Poultry Sci.* 35 123-133 1993
- Brake, J.** Field results on broilers chickens with a selected aluminosilicate. Recent development in a study of mycotoxins Kaiser Aluminum and Chemical Corporation 1987
- Branius, W.W.** Ionophorus. anticoccidial drugs in coccidiosis control. *World Poultry Sci.* 41, 198-209 1985
- Brenes, A., Beyer, R. S., Cervantes, M.H.** Dietary and monensin effects on activity of hepatic microsomal mixed function oxidase sistem in chickens. *Poultry Sci.* 69 (8) 1285-1291 1990
- Brown, P.T.; Manning, R.O.; Fletcher, O.J.** The individual and combined effect of citrinin and ochratoxin A on renal ultrastructure in leyer chicks. *Avian Dis.* 30 191-198 1986
- Brown, P.T., Rottinghaus, E. G., Williams, M.E.** Fumonisin micotoxicosis in broilers. Performance and pathology. *Avian Diseases.* 36 450-454 1992
- Burns, R.B.; Dwivedi, P.** The natural occurrence of Ochratoxin A and its effects in poultry. A review. Pathology and immunology. *World Poultry Science.* 42 48-55 1986
- Cullen, J.M.; Wilson, M.; Hagler, W.M.** Histologic lesions in broiler chicks given Cytlopiazonic acid orally. *J. Vet. Res.* 49, 728-731 1988
- Dalvi, R.; McGonn, C.** Experimental induction of chronic aflatoxicosis in chickens by aflatoxins and it's reversal by activated charcoal, phenobarbital and reduced glutathione. *Poultry Sci.* 63 485-491 1984
- Davison, J.N.; Babish, J.G.** Hydrated sodium calcium aluminosilicate decrease the bioavailability of aflatoxin in the chicken. *Poultry Sci.* 66 (Suppl.) 1 1987
- Diaz, G.J.; Boemans, H.J.** Fumonisin toxicosis in domestic animals. A review. *Vet Hum Toxicol.* 36 (6) 548-555 1994
- Doerr, J. A.; Hamilton, P.B.** Aflatoxicosis and intrinsic coagulation function in broilers chicks. *Poultry Sci.* 60, 1406 1981

- Doner, J.W.; Cole, R.J.; Lomas, L.M.** Cielopiazonic acid production by *Aspergillus flavus* and its effects on broilers chicks. *Appl Environ Microbiol.* 46, 698 1983
- Dowling, L.** Ionophore toxicity in chickens - a Review of pathology and diagnosis. *Avian pathol.* 21:355-368 1992
- Dwivedi, P.; Burns, R.B.** Pathology of Ochratoxicosis A in young broilers chicks. *Res Vet. Sci.* 36, 92- 103. 1984
- Edwards, H.M.** Etiologia de las anomalidades de las patas en pollos de engorda. *Avirama II* (28) 1993
- Engelhardt, J.A.; Carlton, W.W.; Turte, J. E.** Toxicity of *Fusarium* *var. subglutinum* for chicks, ducklings, and turkeys poults. *Avian Diseases* 33: 357-360 1989
- Espada, Y. Ruiz, G.R.** Fumonisin mycotoxicosis in broilers. Weights and serum chemistry modifications. *Avian Dis* 38, 454-460 1994
- Ficken, M.D. ; Wages, D.P. ; Gonder, E.** Monensin toxicity in turkey breeder hens. *Avian Diseases* 33 186-190 1989.
- González, A.** Las micotoxinas en alimentos balanceados, determinación y control. *Correo Avicola* Febrero 14-19 1992
- Gustavson, S.A.; Beasley, J.N; Nelson, T.S.** Effect to dietary citrimn on urine excretion in broiler chickens. *Avian Dis* 25 827 1981
- Hanrahan, L.A.; Corrier, D.E.; Naqvi, S.A.** Moensin toxicosis in broilers chickens. *Veterinary Pathology*, 18 665- 671 1981
- Harvey, R.B. ; Kubena, L.F., Elissalde, M.H. ; Phillips, T.D.** Efficacy of zeolite ore compounds on the toxicity of aflatoxin to growing broilers chickens. *Avian diseases* 37: 67-73 1993
- Hoerr, J.F.** Mycotoxicosis. In: *Diseases of poultry*, Calneck, B.W 9th Edition Iowa State University Press, 1991
- Horovitz, C.T.; Avidar, Y. Bogin, E.** Enzyme profile in blood and tissue of chickens fed various levels of monensin. *Journal of Veterinary Medicine* 35 473-480 1988
- Huff, W.E., Harvey, R.B., Kubena, L.F.; Rottinghaus, G.E.** Toxic synergism between aflatoxin and T2 toxin in broiler chickens. *Poultry Sci.* 67 1418- 1423 1988

**Javed, T. Richard, J.L., Bennett, G.A.** Mortality in broiler chicks on feed amended with *Fusarium proliferatum* culture material or with purified Fumonisin B1 and moliniformin Mycopathology 123 (3) 171-184 1993

**Jensen, L.S. Dunn, P.A.** Induction of oral lesions in broilers chicks by supplementing the diet with copper Avian Diseases 35 (4) 969-973 1991

**Julian, J.R.** Ascites in Poultry Avian Pathology 22 419-454 1993

**Kubena, L.F. Harvey, R.B.** Effect of hydrated sodium calcium aluminosilicates on aflatoxicosis in broiler chicks Poultry Sci 72 651-657 1993

**Kubena, L.F. Huff, W.E. Harvey, R.B.** Individual and combined toxicity of deoxinivalenol and T2 toxin in broilers chicks Poultry Sci 70 1895-1901 1989

**Kubena, L.F. Harvey, R.B. Phillips T.D.** Diminution of aflatoxicosis in growing chickens by dietary addition of hydrated sodium calcium aluminosilicate Poultry Sci 69 727-735 1990

**Kubena, L.F. Harvey R.B. Huff, W.E.** Efficacy of hydrated sodium, calcium aluminosilicate to reduce the toxicity of aflatoxin and T2 toxin Poultry Sci 1078-1086

**Kubena, L.F. Harvey, R.B. Huff, W.E. Elissalde, M.H.** Efficacy of hydrated sodium calcium aluminosilicate to reduce the toxicity of aflatoxin and diacetoxycirpenol Poultry Sci 72 51-59 1993

**Kubena, L.F. Harvey, R.B. Edrington, T.S.** Influence of ocratoxin A and diacetoxycirpenol singly and in combination on broiler chickens Poultry Sci 75 408-415 1994

**Kubena, L.F.; Smith, E.E.; Gentles, A.** Individual and combined toxicity of T2 toxin and cyclopiazonic acid in broilers chickens Poultry Sci 73 1390- 1397 1994

**Kubena, L.F.; Harvey, R.B.; Corrier, D.E.** Effects of feeding deoxinivalenol (Don-Vomitoxin)-contaminated wheat to female white leghorn chickens from day old through egg production Poultry Sci 66 1612-1618 1987

**Ledoux, R.D. Brown, P.T. Weibking, T.S.** Fumonisin toxicity in broiler chicks Journal of Veterinary Diagnostic Investigation 4 330-333 1992

**Long, P.L.; Millard, B.J.; Smiyh, K.M.** The effect of some anticecidial drugs on development of immunity to coccidiosis in field and laboratory conditions Avian Pathology 8 453-467

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

**Marojanovic, D.R. Holt, P. Norred, W.P.** Immunosuppressive effects of *Fusarium moniliforme* corn cultures in chickens Poultry Sci 70 1895- 1898 1991

**Márquez, N.R. Tejada, H.I** Estudio comparativo de varios aluminosilicatos y su efecto adsorbente de aflatoxina B1 en raciones contaminadas para pollos Avirama (3) 23 1993

**Mc Queen, P.A.** Ionophore toxicology. Proceeding Veterinary clinical toxicology The University of Sidney 379-398 1987

**Medina, B.J.C. Muñoz, S.J. Castillo, R.E.** Contaminacion con zearalenona y deoxinivalenol en sorgo y alimentos balanceados en Mexico Avirama (3) 30 1993.

**Miranda, A.C.; Valladares, C.E.** Aflatoxicosis Revisión bibliográfica y hallazgos en estudios experimentales realizados en Mexico. Correo avícola 1992

**Mirocha, C.J.** Aflatoxinas Química, Metabolismo y sus efectos en la salud animal Avirama (2) 34 1994

**Morilla, GA** Aflatoxinas e inmunidad Avirama (3) 93 1990

**Norred, W.P.** Cyclopiazonic acid Toxicity and tissue distribution Vet Hum Toxicol 32 20-26 1990

**Pegram, R.A.; Wyatt, R.D** Avian gout caused by Osporein, a mycotoxin produced by *Chaetomium trilaterale*, Poultry Sci 60 2429- 2435 1981

**Perelman, B.M. Smith, B.P.** Effects of the accidental feeding of Lasalocid sodium to broiler breeder chickens Veterinary Record 1993

**Phillips, T.D. Kubena, I.F. Taylor, D.S.** Hydrated sodium calcium aluminosilicate a high affinity sorbent for aflatoxin Poultry Sci 67 243-247 1988

**Phillips, T.D. Clement B.A. Kubena, I.F.** Detection and detoxification of aflatoxin prevention of aflatoxicosis and aflatoxin residues with hydrates sodium calcium aluminosilicate Vet Hum Toxicol 32 15-19 1990

**Piér, A.C.** The influence of micotoxins on the immune sistem In mycotoxin and animal Foods

**Ramakrishnan, Y.** Toxicity of corn culture material of *Fusarium proliferatum* M-7176 and nutritional intervention in chicks. Poultry Sci 73 617-626 1994.

**Roland, D.A. Dorr, P.E.** Beneficial effect of syntetic sodium aluminosilicate on feed efficiency and performance of commercial leghorns Poultry Sci 69 1241-1245 1989

**Sheideler, E. S.** Effects to various types of aluminosilicates and aflatoxin B1 on aflatoxin toxicity, chick performance, and mineral status. *Poultry Sci.* 72: 282-288 1993

**Shirley, M.W.; Bellatty, M.A.** Live attenuated coccidiosis vaccine: selection of a second precocious line of *Eimeria maxima*. *Research in veterinary sci.* 44: 25-28 1988

**Smith, E.E.; Kubena, I.F.; Braithwaite, C.E.** Toxicological evaluation of aflatoxin and ciclopiazonic acid in broiler chickens. *Poultry Sci.* 71: 1136-1144 1992

**Stipkovits, I.; Csiba, E.; Laber, G.; Burch, G.S.** Simultaneous treatment of chickens with salinomycin and tiamulin in feed. *Avian Diseases* 36: 11-16 1992

**Sydenham, W.E.; Walter, F.O.** Fumonisin concentration in Brazilian feeds associated with field outbreaks of confirmed and suspected animal nicotinicosis. *J. Agric. Food Chem.* 40: 994-997, 1992

**Umemura, T.H.; Nakamura, M.** Histopathology of monensin-tiamulin myopathy in broiler chickens. *Avian Pathology* 13: 459-468 1984

**Valladares, J.C.; Cervantes, R.** Efectos del consumo de aflatoxinas y de la vacunación contra el virus de la infección de la bolsa de Fabricio en el pollo de engorda. *Avirama* 3: 1993

**Vanderkop, M.N.** Monensin intoxication in broiler chickens. Is it really so easy to identify? *Can Vet J.* 3: 823-824 1989

**Victoria, M.G.; López, C.C.; Fernández, R.P.** Atlas de deficiencias e intoxicaciones nutricionales en las aves. *Memorias XIV Convención Nacional ANECA*, 1989

**Wyatt, R.D.** In *Mycotoxin and animal Foods*. Smith, J.E., Henderson, R.S. CRC PRESS 1990

**Weibking, S.T.; Ledoux, D.R.; Bermudez, A.J.** Effects of feeding *Fusarium moliniforme* culture material containing known levels of fumonisin B1, on the young broiler chicks. *Poultry Sci.* 72: 456-466 1993

**Weissman, Y.; Wax, E.; Bartov, E.** Monensin toxicity in two breeds laying hens. *Avian Pathology* 23: 575-578 1994

**Wilson, T.M.; Ross, P.F.; Rice, L.G.** Fumonisin B1 levels associated with an epizootic of equine leukoencephalomalacia. *J. vet. Diagn. Invest.* 2: 213-216

**Wu, W.; Cook, E.M.; Smalley, B.E.** Tibial dyschondroplasia of chickens induced by fusarochromanone, a mycotoxin. *Avian Diseases* 37: 302-309 1993

**Wu, W. Cook, M.E.** Prevention of thiram-induced dyschondroplasia by copper. *Nutr Res.* 10:55-566, 1990.

**Wu, W. Cook, M.E.** Decreased immune response and increased incidence of tibial dyschondroplasia caused by *Fusaria* grown on sterile corn. *Poultry Sic* 70: 293-301 1991.

**Wu, W. Nelson, P.E. Cook, M.E.** Fusarochromanone production by *Fusarium* isolates. *Appl. Environ. Microbiol.* 56: 2989-2993 1990.

**Wu, W. Cook, M.E. Smalley, E.B.** Decreased immune response and increased incidence of tibial dyschondroplasia caused by corn experimentally infected with *Fusarium*. *Poultry Sic.* 69: 146- 149, 1990.