

## **Conociendo el impacto de las micotoxinas en Avicultura**

Prof. Elizabeth Santin. Departamento de Medicina Veterinária. Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba – PR – Brazil. [santin@ufpr.br](mailto:santin@ufpr.br)

### **Una visión general de casos de micotoxicosis**

Las micotoxinas son un gran grupo de toxinas producidas por hongos que pueden ser tóxicas para plantas, animales y humanos. Causan distintas enfermedades dependiendo de su estructura química y presentan distintos mecanismos de acción en las células de los distintos tejidos. Hasta ahora se han descubierto más de 500 estructuras que son agrupadas como micotoxinas.

Aunque el diagnóstico de las micotoxinas es muy complicado, se llega al diagnóstico mediante la clínica y algunas lesiones en el hígado, siendo éste el órgano más afectado por estas toxinas. Pero esta lesión no siempre está presente, sobre todo cuando solamente se observa inmunosupresión.

Debido a la variabilidad de micotoxinas y al inadecuado muestreo de granos, el proceso de diagnóstico de micotoxicosis mediante análisis de micotoxinas es muy difícil. Las micotoxinas no están distribuidas de manera uniforme en los cereales, y en la mayor parte de las situaciones el muestreo se hace en pocas partes de la partida de cereal y el resultado puede ser negativo o dar niveles muy bajos de toxinas que no representan la realidad.

Por otra parte, las micotoxinas pueden tener un efecto sinérgico entre sí. La ausencia de una toxina o su presencia en bajos niveles no indica una seguridad absoluta, ya que las asociaciones de más de una micotoxina pueden tener un gran efecto en la salud de los animales.

Desde el punto de vista epidemiológico, las micotoxinas son producidas por hongos y el crecimiento de hongos se puede dar en distintos puntos de la producción del alimento. Los hongos se pueden desarrollar en la planta, antes de la cosecha, durante el tiempo de almacenamiento y transporte de granos o durante la fabricación de piensos y el manejo de estos en las granjas.

De hecho, cuando estudiamos el crecimiento de los hongos, observamos que las pérdidas productivas o los problemas sanitarios no están solo ocasionados por micotoxinas, sino que se trata de un cúmulo de factores. Los hongos, antes de producir toxinas, utilizan los nutrientes de los granos para crecer, de manera que esa pérdida nutricional va a ser un componente aditivo en las micotoxicosis.

La actividad metabólica de los hongos está asociada a la respiración aeróbica y la oxidación de grasa y carbohidratos, y resulta en ácido carbónico, agua, calor y estructura fúngica (Dixon y Hamilton 1981). De esa manera, el contenido de grasa de los cereales está disminuido en granos afectados por hongos, lo que está relacionado con una pérdida de energía. Este punto puede influenciar en la severidad de las micotoxicosis si no se considera una corrección nutricional cuando se usan granos dañados por hongos.

Evaluando todos esos puntos, está muy claro que para conocer y controlar las micotoxicosis en la producción de pollos es importante conocer la epidemiología del desarrollo de los hongos y de su producción de toxinas. Es también necesario aprender a valorar el costo/ganancia de un programa integrado de control de esos factores en la producción animal.

### Efecto de las micotoxinas en la salud de las aves

El efecto de las micotoxinas en la salud de las aves esta directamente relacionada con la estructura y los niveles de toxinas, ya que se han descrito más de 500 micotoxinas. Las toxinas más estudiadas que afectan a las aves se presentan en la tabla 1.

Tabla 1: Las micotoxinas más estudiadas que afectan la salud de las aves.

Micotoxinas	Hongo	Acciones
Aflatoxina B1, B2, G1, G2	<i>Aspergillus</i> <i>Penicillium</i>	Lesión de hígado inmunosupresión, reducción del metabolismo, lesiones renales
Trichotecenos (T2, DON, DAS, nivalenol, etc)	<i>Fusarium</i>	Lesiones tóxicas orales e intestinales, inmunosupresión, reducción en la producción y calidad de huevos
Ochratoxina	<i>Aspergillus</i> <i>Penicillium</i>	Lesión de hígado inmunosupresión, reducción del metabolismo, lesiones renales
Patulina	<i>Aspergillus</i> <i>Penicillium</i>	Lesiones renales
Zearalenona	<i>Fusarium</i>	Estrogenismo en hembras mamíferas (abortos, etc.)
Citrinina	<i>Aspergillus</i> <i>Penicillium</i>	Lesiones renales e inmunosupresión
Fumonisinina	<i>Fusarium</i>	Inmunosupresión, mala absorción intestinal
Gliotoxina	<i>Aspergillus</i>	Inmunosupresión
Moniliformina	<i>Fusarium</i>	Inmunosupresión, peor rendimiento productivo
Ergotamina	<i>Claviceps</i>	Gangrena y necrosis
Acido Ciclopiazónico	<i>Aspergillus</i>	Lesión en molleja
Acido Fusárico	<i>Fusarium</i>	Inmunosupresión, disminución en el consumo de alimento

### Efecto de las micotoxinas en el comportamiento y salud animal

En casos reales de micotoxicosis, normalmente no se observa ningún comportamiento o signo clínico específico en las aves. Pueden observarse los síntomas típicos de enfermedad, caracterizados por apatía, plumas revueltas, en estadios avanzados del proceso patológico, pero estos son fácilmente atribuibles a cualquier otra enfermedad. En algunos casos, el principal efecto de las micotoxicosis es la inmunosupresión, y esta puede conducir a infecciones bacterianas.

Así, puede observarse fácilmente un incremento de lesiones como aerosaculitis y celulitis, asociadas a *E. coli*. El efecto de las micotoxinas sobre el rendimiento de los

animales está relacionado con el nivel de toxina y con otros factores externos, como una nutrición pobre o un mal manejo, que pueden agravar las pérdidas productivas.

Las lesiones renales que se dan en intoxicaciones por ocratoxina, patulina y citrinina pueden causar heces líquidas e incrementar la humedad de la cama, con la presencia de uratos que caracteriza las heces blancas.

En la ingestión de un alimento contaminado con micotoxinas, las células del epitelio intestinal pueden estar expuestas a altas concentraciones de micotoxinas. Algunas de ellas, como los tricotecenos, pueden causar lesiones necróticas por contacto en enterocitos. Por otro lado, micotoxinas como las fumonisinas afectan la resistencia epitelial intercelular, afectando la barrera intestinal contra patógenos y la regulación osmótica (Bouhet et al, 2004). Todos esos eventos pueden ser observados clínicamente como enteritis de severidad progresiva, con la participación final de bacterias. Se pueden ver lesiones microscópicas como una reducción en la altura de las vellosidades intestinales, y en la microscopia electrónica se detecta erosión en su ápice.

Las aflatoxinas y ocratoxinas, son potentes hepatotoxinas que provocan un rápido aumento en el tamaño del hígado, causando distensión de la vesícula biliar. En un estado más avanzado de la enfermedad el hígado se presenta friable y de coloración amarilla y la vesícula biliar muy reducida y vacía. En la histopatología se observa megalocitosis y vacuolización de los hepatocitos con proliferación de los conductos biliares (Santin et al, 2002). La ocratoxina (OA) tiene una DL50 más baja que la aflatoxina (significa que es tóxica a niveles más bajos) y, además de afectar al hígado, también causa lesiones importantes en riñones que se presentan pálidos y muy aumentados de tamaño, con presencia de uratos en los uréteres. Como consecuencia de estas lesiones, se produce un evidente retraso en el desarrollo de las aves, empeora la conversión alimenticia e incrementa el consumo de agua y la humedad de la cama.

Las lesiones mencionadas siempre van acompañadas de un aumento de las enzimas AST y GGT y una reducción de los niveles de calcio y proteína en la sangre de los animales (Santin et al, 2002b).

Los Tricotecenos son un grupo con más de 100 metabolitos de hongos con la misma estructura química básica y distintos radicales (T2, DAS y deoxinivalenol-DON son algunas de las más conocidas). En el caso de las intoxicaciones por tricotecenos se observan lesiones orales, disminución en el consumo de alimento, disminución en la producción y tamaño de los huevos y reducción de la calidad de la cáscara. DON y T2 en el alimento disminuyen el hematocrito y el número total de células rojas en la sangre, así como de linfocitos T (CD4+, CD8+), linfocitos B y de la concentración biliar de IgA.

La Zearalenona también es una toxina de *Fusarium* conocida por su efecto estrogénico, especialmente en cerdas y ratas, causando vulvovaginitis y anomalías reproductivas. Su efecto en aves no está muy claro. La mayoría de las referencias coinciden en que la zearalenona es la menos tóxica para aves de todas las micotoxinas. Malekinejad et al (2006) descubrieron que la zearalenona puede ser metabolizada en el hígado de los animales en dos distintos metabolitos, alfa ó beta zearalenol. El Alfa-zearalenol tiene un efecto de 3 a 4 veces más potente que la zearalenona y el beta es menos tóxico. Al contrario de lo que sucede en cerdos, en las aves, la mayor parte de la zearalenona es transformada en beta-zearalenol. Por otra parte, el efecto sinérgico de la zearalenona con otras toxinas no está muy bien estudiado en aves, aunque la detección de esa toxina en el alimento puede ser usado como un biomarcador para otras toxinas de *Fusarium*.

Las Fumonisinias se asocian normalmente a la leucoencefalomalacia de los caballos y al edema pulmonar porcino. En aves pueden causar diarrea severa, alta mortalidad y reducción en la producción (Ledoux et al, 1992).

Los alcaloides de ergot son otra clase de micotoxinas producidas por los hongos *Claviceps sp.* que causan isquemia, necrosis y gangrena en la barbilla de las aves. Son muy comunes en trigo y sorgo.

Además de eso, la interacción de micotoxinas, que en condiciones reales es muy común, tiene un efecto sinérgico y puede recortarse el umbral tóxico de las micotoxinas por separado, pudiendo asociarseles varios síntomas clínicos.

### **Efecto de las Micotoxinas en la inmunidad de las aves**

Las Micotoxinas causan regresión y agotamiento celular de los órganos linfoides. En el caso de las aflatoxinas y ocratoxinas, probablemente la interferencia en la síntesis proteica podría ser la principal causa de la supresión inmunológica. Para mantener una respuesta inmune adecuada, los animales necesitan una mayor síntesis de proteínas y cuando no es posible, el sistema inmunológico falla. En una investigación con micotoxinas se observó una reducción en el número de células en mitosis en la bursa de pollos, y paralelamente también una peor respuesta inmune humoral a la vacuna contra el virus de la enfermedad de Newcastle (Santin et al, 2002). Esto significa que en situación de campo la presencia de micotoxinas podría reducir la eficacia de la vacuna. Esos estudios también sugirieron que micotoxicosis en reproductoras podrían causar una reducción de la inmunidad materna en los pollitos, resultando en una disminución de la viabilidad en los pollitos de un día. El descubrimiento de que las fumonisinias son potentes inhibidores de la enzima esfinganina N-acil transferasa revela otro aspecto en el mecanismo de acción de esas toxinas, en esta ocasión sobre la síntesis de membranas celulares, principalmente en células que están en proceso de mitosis rápida, como las células inmunitarias. Ledoux et al (1992) observaron que la fumonisina disminuye la inmunidad humoral, suprime la proliferación de linfocitos y reduce la fagocitosis de bacterias. Algunas de nuestras investigaciones no publicadas también mostraron una interferencia lineal de la fumonisina en los títulos vacunales contra NDV en pollos de carne: a mayores niveles de fumonisina, más bajos son los títulos vacunales.

La reducción de la respuesta inmune es el aspecto más conocido de las micotoxicosis. Una interesante investigación de Petska et al (2004) mostró un modelo de mecanismo celular y molecular de la modulación inmune de DON y otros tricótesenos, en los que se muestra que las micotoxinas también pueden incrementar la respuesta inflamatoria. En ese estudio, una exposición baja a tricotecenos disminuye, vía transcripcional y post-transcripcional, las expresiones de citocinas, quimiocinas y otras proteínas pro-inflamatorias que ocurren junto a la estimulación inmunitaria, mientras que altas dosis de exposición promueven la apoptosis de leucocitos con la consecuente inmunosupresión. Esos resultados deberían ser examinados más de cerca para ser comprendidos mejor. A dosis más bajas de tricotecenos incluso hay una estimulación inmunitaria, aunque esto no significa que pudiera tener un efecto beneficioso en la salud y el rendimiento del animal. De hecho, de acuerdo con Koutsos y Klasing (2001), cada vez que la respuesta inmune se activa, el coste para el organismo es muy alto. Desde un punto de vista práctico, cada vez que un animal tiene que responder ante un agente patógeno, tiene que usar una parte importante de recursos orgánicos, lo que resulta en un empeoramiento del índice de conversión. Debido a esto, el efecto de las micotoxinas debe

ser evaluado en varios aspectos. Pruebas de campo valorando esta supresión inmunológica han mostrado reducción de títulos vacúnales, aumento de la incidencia de infecciones oportunistas (como E. coli o Clostridium sp) e incremento de las pérdidas en matadero debido a lesiones por septicemia. Por otro lado, el aumento inespecífico de la reacción en la mucosa intestinal y de la boca (respuestas inespecíficas) y la baja tasa de conversión alimenticia podrían estar asociadas a una regulación extrema del sistema inmunológico.

### **Programa de monitoreo para evaluar la influencia y el costo de la micotoxicosis sobre el rendimiento y la salud de las aves**

Para establecer un programa de monitoreo para medir la micotoxicosis como un factor de interferencia en la salud animal, en primer lugar es necesario conocer el efecto de las micotoxinas (supresión inmunológica, lesiones, etc.) y por otro lado saber cuándo van a estar presentes en los piensos.

Como ya se ha explicado, la evaluación de los cereales en el campo no es fácil debido al gran número de muestreos y metodologías de análisis disponibles. Aunque a nivel práctico, existe una alta correlación entre los granos dañados, las pérdidas nutricionales de los cereales y los niveles de micotoxinas. Cuanto mayor es el porcentaje de granos dañados mas alta será la probabilidad de tener un mayor nivel de micotoxinas y un menor valor nutricional del grano. Hacer análisis de micotoxinas considerando un buen muestreo de los cereales también me parece muy interesante, pero es importante evaluar siempre un numero grande de esas moléculas.

Para relacionar esos resultados de calidad del grano y micotoxinas con problemas en los animales, es necesario también tener en el campo un monitoreo constante para evaluar los problemas atribuibles a micotoxinas. Para eso se recomienda vigilar el rendimiento de los animales (consumo de alimento, ganancia de peso, producción de huevos, índice de conversión, etc.), evaluar los títulos vacunales (promedio y coeficiente de variación de la respuesta de anticuerpos vacunales), controlar la mortalidad, el uso de medicación (para infecciones secundarias) y el índice de desecho en el matadero y hacer necropsias representativas de las aves. Así, todos estos datos deben registrarse e compararlo con los resultados de los cereales.

### **Prevención práctica para Micotoxicosis.**

Una vez el costo de las micotoxinas esta calculado y es considerado importante, nos podemos plantear algunas prácticas de prevención e iniciamos el programa de control de micotoxicosis para el próximo lote. Ya que no hay medicamentos para curar micotoxicosis y las pérdidas nunca se recuperarán en el mismo lote, el resultado de la evaluación del costo de la micotoxicosis en un lote determina la rentabilidad de la aplicación de un sistema de control en el futuro.

Cuando se evalúan los aspectos epidemiológicos de la micotoxicosis, la primera observación es que las micotoxinas son producidas por hongos en el alimento o en los ingredientes de los piensos. Esto conduce directamente al primer punto de control de las micotoxinas en los pollos de engorde: evitar el crecimiento de hongos sobre los piensos o sus ingredientes. Así, la detección de alimentos contaminados es la principal defensa contra las micotoxinas. Desde el punto de vista práctico, es un buen mantener niveles mínimos de granos dañados en la dieta.

Cuando el porcentaje de granos dañados es superior al máximo establecido, es posible aplicar algunas correcciones nutricionales como la limpieza del grano (hay algunos equipos que lo hacen por diferencia de gravedad) y corregir la formulación de la dieta de acuerdo con las pérdidas nutricionales.

En el caso de almacenamiento de granos, es importante preocuparse por la humedad y la temperatura del interior de los molinos. La inclusión de inhibidores de hongos como los ácidos orgánicos inhibe el crecimiento de hongos y consecuentemente reduce la producción de toxinas.

A menudo se utiliza una dilución de cereales contaminados con granos limpios para reducir la concentración de micotoxinas por debajo de los niveles considerados como tóxicos. Esta práctica presenta un riesgo, ya que nunca se sabe exactamente la cantidad de micotoxinas presentes ni los niveles tóxicos para un ecosistema específico. Más aún, existe la posibilidad de que toda la mezcla llegue a contaminarse.

Durante la fabricación de los piensos, es muy importante controlar la limpieza de los equipos para evitar la acumulación de polvo durante períodos largos, que permite el crecimiento de hongos que producirán micotoxinas. Después del proceso de granulación, por ejemplo, se debe evitar la humedad y la temperatura, que podrían favorecer el crecimiento de hongos dentro de los sacos o los silos de la granja.

El mismo control de limpieza se debe aplicar a cualquier silo y sistema de alimentación en las granjas, ya que también puede haber crecimiento de hongos y producción de micotoxinas en estos puntos.

Cuando las micotoxinas ya están presentes, una buena alternativa es usar adsorbentes de micotoxinas.

## **Referencias:**

Bouhet, S., Hourcade, E., Loiseau, N., Fikry, A., Martinez, S., Roselli, M., Gaultier, P., Mengheri, E., Oswald, I. The mycotoxins fumonisin B1 alters the proliferation and the barrier function of porcine intestinal epithelial cells. *Toxicological Sciences*, 77, 165-171, 2004.

Dixon, R.C., Hamilton, P.B. Evaluation of some organic acids as mould inhibitors by measuring CO<sub>2</sub> production from food and ingredients. *Poult. Sci.* 60, 2182-2188, 1981

Santin, E., Paulillo, A.C., Maiorka, P.C., Alessi, A.C., Maiorka, A. The effects of ochratoxin/aluminosilicate interaction on the tissues and humoral immune response of broilers. *Avian Pathol.* 31, 73-79, 2002.

Santin, E., Maiorka, A., Krabbe, E.L., Paulillo, A.C., Alessi, A.C. Effect of hydrated sodium calcium aluminosilicate on the prevention of toxic effects of ochratoxin. *J. Appl. Poult. Res.* 11, 22-28, 2002

Malekinejad, H., Maas-bakker, R., Fink-Gremmels, J., Species differences in the hepatic biotransformation of zearalenone. *The Veterinary Journal* 172, 96-102, 2006.

Pestka, J.J., Zhou, H.R., Moon, Y., Chung, Y.J. Cellular and molecular mechanisms for immune modulation by deoxinivalenol and other trichothecenes: unraveling a paradox.

Toxicology Letters 153, 61-73, 2004.

Koutsos, E. A., Lasing, K.C. Interactions between the immune system, nutrition and productivity of animals. In: Recent Advances in Animal Nutrition 2001, Nottingham University Press, 173-190, 2001.

Ledoux, D.R., Brown, T.P., Weibking, T.S., Rottinghaus, G.E., 1992. Fumonisin toxicity in broiler chicks. J. Vet. Diagn. Invest. v.4, 330-333.