

Profilaxis

Interacciones tóxicas con ionóforos

A. Anadón y M.R. Martínez-Larrañaga

(XXVII Symposium de la Sección Española de la WPSA, Barcelona, 15-17. Noviembre 1989)

Los antibióticos poliéteres ionóforos son compuestos que forman complejos con cationes, reversibles dinámicamente y liposolubles, y por este motivo facilitan el transporte iónico específico a través de las membranas biológicas. Existen dos principales subclases de agentes ionóforos:

1. Los neutros, que son altamente tóxicos porque forman complejos catiónicos cargados que son capaces de perturbar las membranas biológicas y los potenciales de acción.

2. Los carboxílicos, que forman con cationes "complejos zwitteriónicos" y promueven eléctricamente la difusión de intercambio catiónico neutro que se tolera mejor por los organismos intactos -Pressman y Fahim, 1982.

Los poliéteres ionóforos carboxílicos -monensina, narasina, salinomicina, maduramicina- forman complejos catiónicos $-Na^+$, K^+ , Ca^{++} -, lo que aumenta su transporte a través de las membranas lipídicas bimoleculares. Esta alteración en el transporte de cationes es la base de las alteraciones metabólicas, orgánicas y funcionales que concurren en relación a la toxicidad con esta clase de compuestos.

Los ionóforos incrementan la permeabilidad de las bicapas lipídicas por dos mecanismos diferentes: 1) formando canales o poros acuosos de dimensiones iónicas, "ionóforos formadores de canales o poros" y 2) por un mecanismo de transporte, "ionóforos portadores o transportadores". Los poros conductores de iones son estructuras estacionarias, relativamente de larga duración, que permiten el paso de un gran número de iones durante su existencia. Los ionóforos portadores, por el contrario, se mueven a través de la membrana en asociación con iones individuales.

Usos de los poliéteres ionóforos carboxílicos

Los antibióticos poliéteres ionóforos carboxílicos tienen una limitada actividad antibacteriana, siendo principalmente activos sobre organismos gram-positivos -las membranas más externas de las bacterias gram-negativas son relativamente impermeables a los complejos hidrofóbicos del tamaño molecular de los ionóforos, peso molecular de la monensina, 692-, y se utilizan como agentes anticoccidiosis en broilers, en los que son activos frente a especies de *Eimeria* conocidas como patógenas sin tener uso como promotores del crecimiento, ya que en aves sanas, libres de coccidiosis, no afectan al crecimiento y/o a la eficiencia de la conversión de alimento. Por el contrario, los antibióticos poliéteres ionóforos carboxílicos se utilizan como promotores del crecimiento en ganado vacuno, en el que producen alteraciones beneficiosas en la producción de los ácidos grasos volátiles ruminales, lo cual conlleva a una mejora en la ganancia de peso diario y en la conversión de alimento.

Toxicidad de poliéteres ionóforos carboxílicos

Las reacciones adversas se suelen presentar en los animales por el consumo de niveles más altos que los recomendados en el pienso o bien por un error en la ración o en la ingestión del premix concentrado conteniendo una cantidad no segura del compuesto. Cuadros de toxicidad también se presentan por incompatibilidades de fármacos con compuestos tales como la tiamulina y la oleandomicina entre otros. La incidencia de

toxicosis por monensina implicando a pollos en general suele ser el resultado de errores en el mezclado del alimento. Se conocen mayores informaciones de reacciones adversas para la monensina que para otros ionóforos, seguramente por estar comercializada hace más tiempo y por su amplio uso en avicultura. Otros ionóforos tales como el lasalocid, salinomycin y narasina pueden producir un síndrome tóxico similar al de la monensina tras una sobredosificación o un mal empleo.

Se han llevado a cabo diversos estudios de toxicidad en animales de laboratorio y en animales domésticos con diversos ionóforos. Por ejemplo, para el caso de la monensina se han determinado las dosis letales orales únicas para la mayoría de las especies; la DL50 de la monensina varía desde 200 mg/Kg en pollos broiler a 2-3 mg/Kg en caballos, especie animal doméstica más sensible.

Los signos clínicos en la toxicosis de monensina son los siguientes: anorexia, diarrea, depresión, hipoactividad con rigidez y desgana para moverse, debilidad de las patas y ataxia. La mayoría de estos siete signos ocurren en todos los animales testificados aunque con variaciones en ciertas especies. En pollos, la anorexia está asociada con diarrea, somnolencia y debilidad extrema y los animales adoptan la posición de tumbados esternalmente con las patas extendidas posteriormente -Howell y col, 1980; Hanrahan y col, 1981-. Pollos broiler alimentados con cinco veces el nivel recomendado de monensina durante ocho semanas muestran depresión del crecimiento y del índice de conversión de alimento así como una más alta mortalidad. Pollos broiler reproductores expuestos a altos niveles de monensina manifiestan un descenso agudo en la producción de huevos, anorexia, depresión, parálisis y muerte. Signos similares han sido observados en pavos adultos expuestos a piensos contaminados con niveles recomendados de monensina o salinomycin para uso en broilers.

En la necropsia se suelen presentar hemorragias y áreas pálidas en el corazón y en algunos músculos de las patas, edema pulmonar e inflamación del buche, molleja e intestino. Los animales que mueren rápidamente tras la exposición a menudo no tienen las lesiones bien claras. Los animales que sobreviven durante más de una semana sue-

len presentar en la necropsia hidropericardio, edema pulmonar, hidrotórax, ascitis, edema subcutáneo en abdomen y patas e hígado moteado con manchas rojizas.

La alteración más importante observada por microscopía es una miopatía tóxica caracterizada por áreas focales de degeneración, necrosis e inflamación en los músculos cardíacos y esqueléticos. Los parámetros hematológicos no suelen estar significativamente afectados por la toxicosis de monensina -TODD y col, 1984-; no obstante, una elevación de las enzimas séricas principalmente de la creatina fosfoquinasa, lactato deshidrogenasa y glutamato oxalacetato transferasa puede indicar una lesión en los músculos cardíacos y esqueléticos.

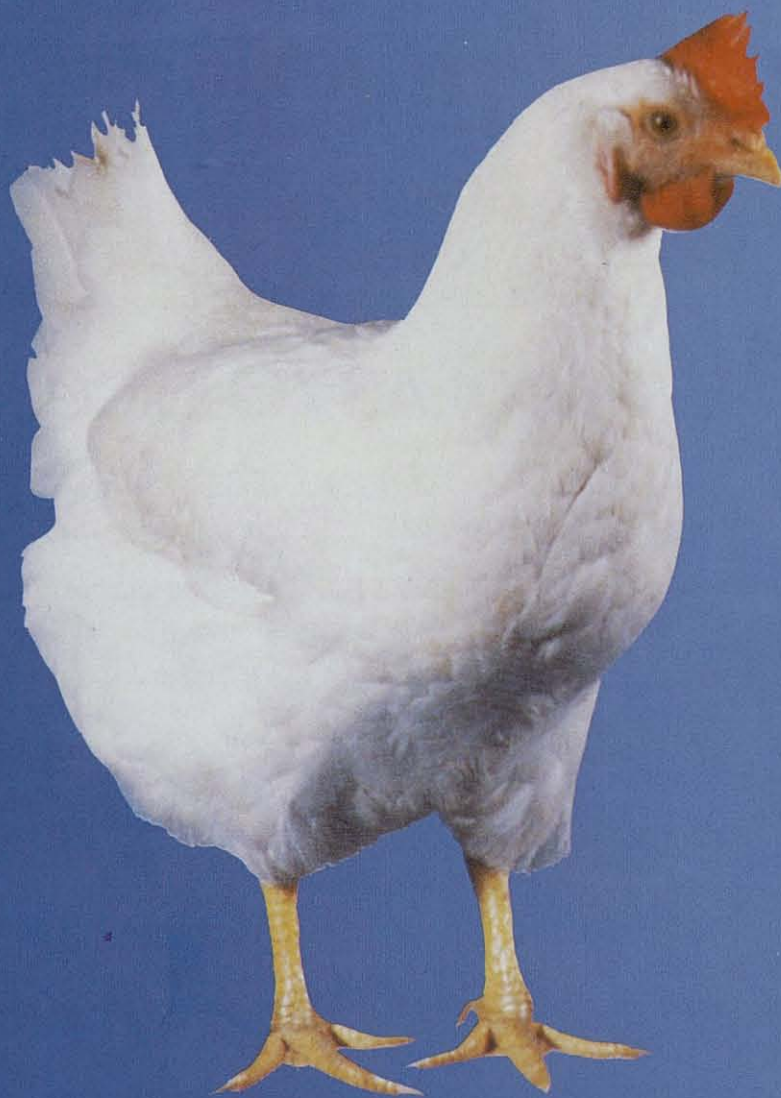
En aves debe considerarse un diagnóstico diferencial con la miopatía nutricional, el botulismo y la toxicosis por cloruro sódico. Aunque en estos dos últimos procesos no se producen lesiones del músculo estriado, los signos clínicos de flacidez del cuello y las lesiones de "agua en buche y molleja" pueden ser confundidos con una toxicosis por monensina.

Mecanismo de toxicidad

La acción primaria de todos los poliéteres ionóforos es facilitar el transporte de iones a través de las membranas biológicas pero la afinidad por el ión difiere y existe evidencia de que los antibióticos poliéteres ionóforos carboxílicos pueden tener efectos múltiples a nivel celular. La monensina actúa como un ionóforo selectivo de Na^+ -Martínez-Larrañaga y Anadón, 1975- y produce un mayor incremento de las concentraciones intracelulares de Na^+ -figura 1-. El lasalocid forma complejos con cationes divalentes tales como Ca^{++} y Mg^{++} con un rango de capacidad de formación de complejo y transporte que incluye las aminas primarias, es decir catecolaminas. La salinomycin y la narasina preferentemente forman complejos con K^+ frente a Na^+ en proporción de 1:4. La maduramicina forma preferentemente complejos con K^+ y Na^+ .

Los ionóforos selectivos de Na^+ transportan el sodio dentro de la célula para ser intercambiado por un protón. Este intercambio puede conducir a una acidosis y a una pérdida de potasio celular. Asimismo el aumento en el Na^+ intracelular -mediado por el

Más carne con menos alimento
isa vedette



Hacemos progresar la avicultura

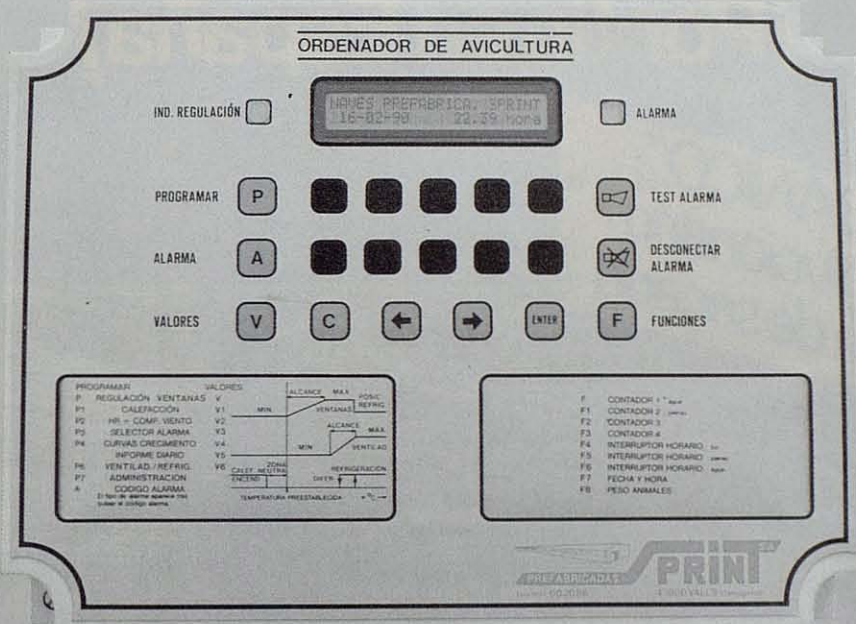


institut de sélection animale

119, AVENUE MARÉCHAL DE SAXE - 69003 LYON - FRANCE - TÉL. 78.95.40.44
TÉL EX · ISA 380 723 F - FAX: 72 61 92 55

Ordenador de Avicultura

PCS-9000



El Ordenador de Avicultura PCS-9000 permite supervisar y tener un control muy preciso del ambiente en naves avícolas. Su programa de funcionamiento ha sido especialmente diseñado en función de las características de las naves de nuestro país que combinan ventilación e iluminación naturales con complementarias.

En función de la temperatura (y humedad relativa) obtenida en varios puntos de la nave y de la temperatura exterior se puede controlar:

– **Ventilación:** Para garantizar la temperatura y ventilación necesaria se realiza un control preciso de la posición de las ventanas complementado opcionalmente con ventiladores regulables y sistemas de refrigeración.

– **Calefacción:** Se puede controlar cualquier tipo de calefacción ya sean calefactores de aire caliente o pantallas de gas. Además se permite que la regulación sea proporcional.

El PCS-9000 también controla el abastecimiento de pienso y agua en función de unas entradas de contadores. La regulación de luz puede ser de simple reloj horario o de nivel luminoso proporcional a la necesidad de la nave en cada momento.

Todos los datos, además de poder ser programados por el granjero diariamente, pueden estar introducidos en curvas de crecimiento para todo el ciclo de crianza.

Este ordenador va equipado con un sistema de alarma eléctrica autónomo que, en caso de cualquier anomalía, nos puede activar una sirena, alarma telefónica o radiofónica.

En los casos en que una granja esté dividida en dos naves, el PCS-9000 nos permite controlar todos los parámetros anteriormente mencionados, separadamente para cada nave.

SOLICITE MAYOR INFORMACION A:

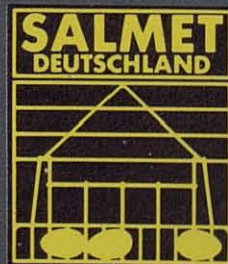


SALMET

LA JAULA

¡Por fin en España!

El "ABANICO":
el revolucionario
sistema de secado



Zulategui y Cía.

HA HOLLAM

Soto de Lezkairu, s/n • Apartado 1241
Teléfonos: (948) 23 12 93 - 23 20 71
Fax: (948) 23 10 25 - 31006 PAMPLONA

Gran Via de les Corts Catalanes, 224, 1.º 1.ª
Tel.: (93) 332 31 39 - Fax: (93) 421 39 12
08004 BARCELONA

Tabla 1. Incompatibilidades de fármacos con ionóforos en pollos broilers (*)

Fármaco	Incompatibilidad con ionóforos
Tiamulina (250 ppm agua de bebida)	Monensina (100-125 ppm) Narasina (70 ppm) Salinomicina (60 ppm)
Cloranfenicol (500 ppm agua de bebida o alimento)	Monensina (100 ppm) Narasina (70 ppm) Salinomicina (60 ppm) Lasalocid (80-100 ppm)
Oleandomicina (35 ppm agua de bebida)	Monensina (80 ppm)
Eritromicina (200 ppm agua de bebida)	Monensina (120-125 ppm)
Sulfametacina (750 ppm agua de bebida)	Monensina (120 ppm)
Sulfaquinoxalina (200 ppm agua de bebida)	Monensina (120 ppm)
Sulfadimetoxina (500 ppm agua de bebida)	Monensina (120 ppm) Lasalocid (125 ppm)
Furazolidona (800 ppm alimento)	Monensina (120-240 ppm) Lasalocid (125-250 ppm)
Furaltadona (200 ppm agua de bebida)	Monensina (120 ppm) Lasalocid (125 ppm)

(*) Entre paréntesis se señalan las dosis del ionóforo en el alimento y las dosis del agente antibacteriano.

ionóforo- indirectamente también incrementa los niveles intracelulares de Ca^{++} , fenómeno debido a un endoflujo de calcio aumentado, a una liberación de calcio copulado en la mitocondria y en el retículo sarcoplásmico - vía mecanismo de intercambio de Na^+ / Ca^{++} del sarcolema- y a un exoflujo celular de calcio disminuido. Los endoflujos excesivos de Na^+ y C^{++} pueden conducir a alteraciones patológicas, tales como degeneración y necrosis del músculo esquelético y cardíaco. El endoflujo excesivo de calcio incrementa la contractilidad muscular así como la actividad de células secretoras. Se conoce que la momensina origina liberación de catecolaminas en células adrenales cromafines en cultivo y la salinomicina causa un incremento de las catecolaminas circulantes. Las catecolaminas y productos tóxicos de oxidación han sido

implicados en la necrosis del miocardio, a través de un mayor endoflujo de CA^{++} y de la formación de radicales libres -Reichenback y Benditt, 1982; Van Vleet y col, 1983.

Interacción de poliéteres ionóforos y agentes terapéuticos

Ciertos agentes terapéuticos presentan interacciones tóxicas cuando se administran conjuntamente con los poliéteres ionóforos carboxílicos en las aves. La tabla 1 resume las incompatibilidades conocidas de ciertos antibióticos poliéteres ionóforos anticoccidiósicos con agentes antibacterianos:

Las interacciones adversas observadas en broilers tras la administración simultánea de ciertos ionóforos anticoccidiósicos y agentes terapéuticos, principalmente tales como el cloranfenicol oleandomicina, tiamulina, derivados

nitrofuranos y sulfamidas, incluyen una disminución de la ingesta y una severa depresión del crecimiento y de la conversión. Asimismo, los pollos suelen presentar síntomas evidentes de intoxicación, tales como ataxia, paresia e incremento de la mortalidad, efectos todos ellos dependientes de la dosis y duración del tratamiento del agente antibacteriano. Existen rasgos patológicos significativos en la miopatía inducida por combinaciones de ionóforos anticoccidiósicos-agentes antibacterianos. En el caso de la miopatía en pollos inducida por monensina-tiamulina y por monensina-oleandomicina los músculos esqueléticos del cuello y de las patas son afectados, mientras que los músculos pectorales permanecen intactos.

En la actualidad se vienen realizando esfuerzos para clarificar los mecanismos de la interacción tóxica de los ionóforos anticoccidiósicos y ciertos agentes antibacterianos.

La interacción ionóforos anticoccidiósicos-cloranfenicol parece estar claramente explicada. Se conoce la capacidad del cloranfenicol para inhibir el sistema enzimático microsomal hepático metabolizante de fármacos y por lo tanto el cloranfenicol influye sobre la intensidad y duración de acción de aquellos compuestos que se metabolizan por esta vía y se administran simultáneamente junto con él. Este sería el caso de una potenciación de la toxicosis de ionóforos debida a una interacción por fenómenos de inhibición enzimática. El mecanismo de interacción monensina-tiamulina también ha sido discutido. Parece posible que la tiamulina interfiera con el metabolismo de la monensina, hecho que puede conducir a las reacciones tóxicas observadas en los pollos. La tiamulina afecta la función del sistema oxidativo hepático en pollos, como se refleja por la disposición de antipirina - Anadón y col, 1989-, por lo

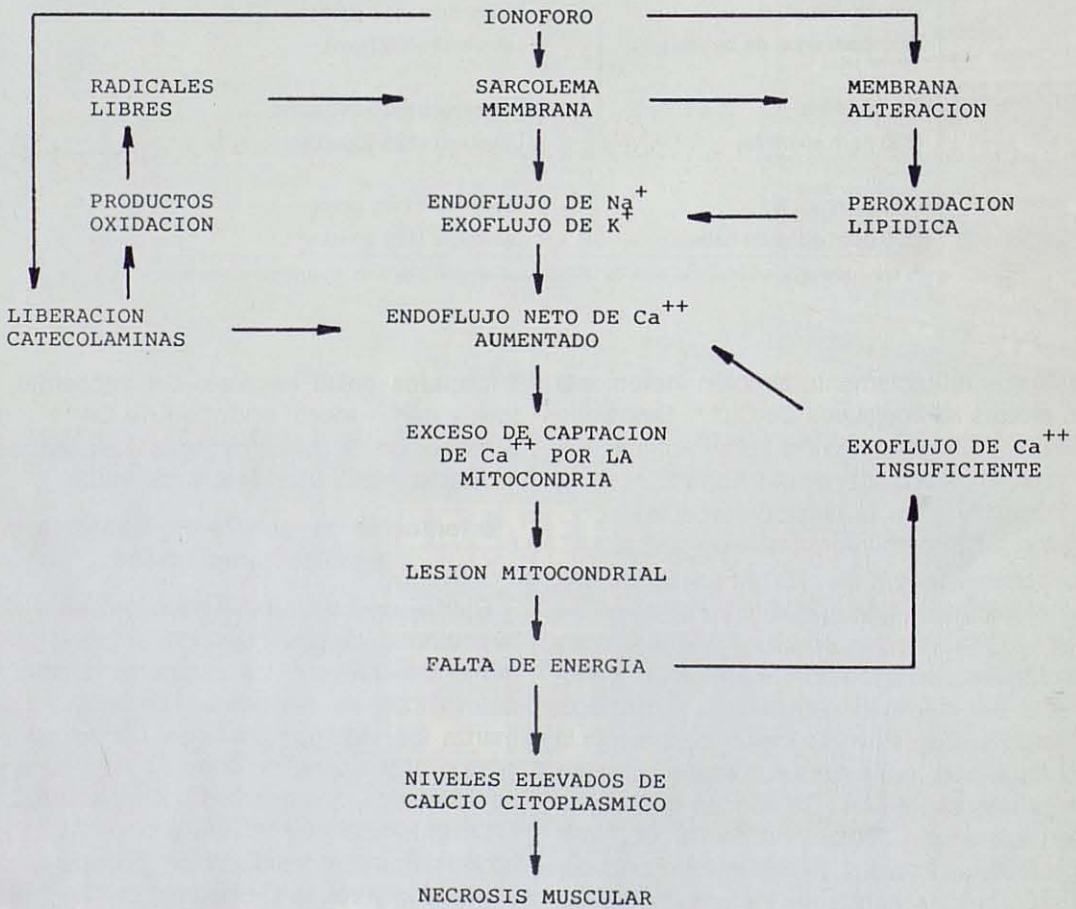
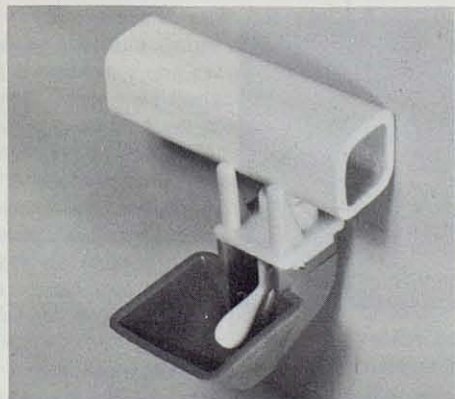
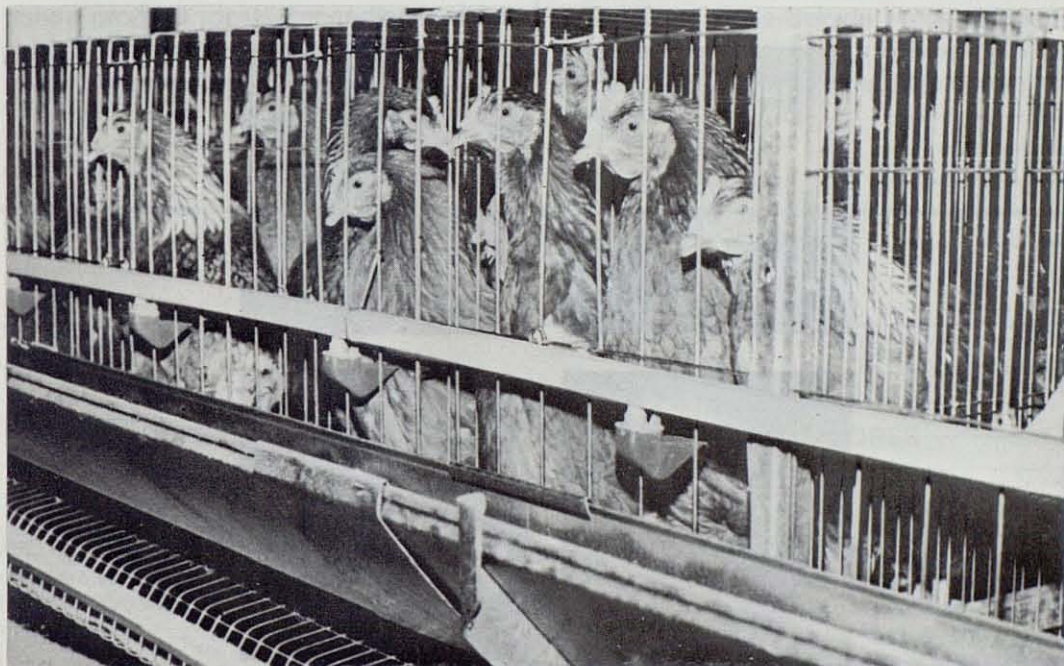


Fig. 1. Esquema de sucesos probables que ocurren en la toxicidad de ionóforos selectivos de Na^+ . (Novilla y Folkerts, 1986).

BEBEDEROS PARA AVES



Bebedero automático con cazoleta



Bebedero de chupete



*Bebedero de chupete
acero inox.*



**EL BEBEDERO MAS VENDIDO
EN EL MUNDO**

Disponemos de bebederos y accesorios para toda clase de explotaciones avícolas, cunícolas y porcícolas.

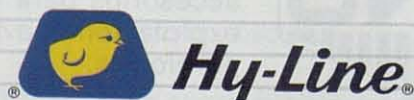
LUBING IBERICA, S.A. - Parcela Nido R+0, Pol. Ind. de Bayas - Tels. (947) 33 10 40 y 33 10 41
Fax. (947) 33 02 68 - 09200 MIRANDA DE EBRO (Burgos)

Hy-Line®

MARCA
PONEDORAS



Genética Confiable Ahora y en el Futuro



Hy-Line International • West Des Moines, Iowa 50265

TELEX 910-520-2590 HYLINE WDMS

Tel: (515) 225-6030

Marca Registrada de Hy-Line Indian River Co., West Des Moines, IA, U.S.A.

Hy-Line es una marca.

que la tiamulina parece originar, al igual que el cloranfenicol, un fenómeno de inhibición enzimática que podría ser la causa de las incompatibilidades observadas entre este antibiótico y ciertos ionóforos anticoccidiósicos.

Compuestos específicos que puedan contrarrestar la toxicosis de ionóforos no son conocidos. La monensina, como todos los poliéteres ionóforos carboxílicos, es lipofílico y puede producir, dosis-dependiente, alteraciones de membrana así como una peroxidación lipídica aumentada y entonces podría

conducir a procesos de degradación como se esquematiza en la figura 1. Si esta secuencia de sucesos demuestra ser la fase común para el desarrollo de la toxicidad, la vitamina E y el selenio podrían tener un papel en la prevención y en el tratamiento de la toxicosis de ionóforos, pero estudios de campo en la toxicosis de monensina no han confirmado esta teoría. Hasta que se conozca una terapia propia y eficaz, la prevención de la toxicidad de ionóforos viene dirigida con el uso racional de estos compuestos, dosis apropiadas y respetando las recomendaciones de especie. □

INSTRUCCIONES DE PUBLICACION PARA LOS AUTORES

-SELECCIONES AVICOLAS se complacerá en aceptar toda colaboración que se ajuste a las siguientes pautas generales:

1- Los trabajos versarán sobre temas de avicultura. Deben ser originales e inéditos, y una vez aceptados por el Consejo de Redacción de la revista, pasarán a ser propiedad de ésta hasta su publicación.

2- Debido a que *Selecciones Avícolas* es una revista eminentemente divulgativa, se aceptarán trabajos de revisión o experimentales de campo, que sean de actualidad y tengan interés práctico para el avicultor.

3- Los manuscritos deben ser enviados a la Real Escuela de Avicultura de Arenys de Mar, mecanografiados a doble espacio en papel formato DIN A4 (21 x 29,7 cm), por una sola cara, dejando un margen a la izquierda de 2,5 cm como mínimo; las páginas se numerarán correlativamente en el ángulo superior derecho. Los autores deberán guardar una copia de los artículos. La Redacción de *Selecciones Avícolas* no

se hace responsable de posibles extravíos.

En la primera hoja de los manuscritos se hará constar el título, nombre de los autores, institución o centro y la dirección. En la segunda página deberá figurar un resumen del artículo con una extensión máxima de 200 palabras, en el que se expondrá concisamente el objeto del trabajo, los resultados y las conclusiones más relevantes obtenidas.

4- La bibliografía se ordenará alfabéticamente, numerándose las citas de modo consecutivo. Todas las referencias bibliográficas serán citadas en el texto, con su numeración correspondiente. Si la referencia es de un libro: Autor(es), título, volumen, (si la obra consta de más de uno), número de Edición (si es otra que la primera), editorial, ciudad, año y páginas de la cita. Las citas bibliográficas que hagan referencia a artículos publicados en revistas se harán constar por este orden: Apellido e iniciales del autor(es), título original, abreviatura del nombre de la revista, volumen, páginas inicial y final, y año.

5- Las fotografías, en blanco y negro, sobre papel brillante y bien contrastadas, tendrán un tamaño mínimo de 6 x 9 cm y llevarán una numeración arábiga consecutiva según son mencionadas en el texto, bajo el nombre genérico de figuras.

6- Los esquemas, gráficos y figuras deberán estar trazados en tinta, sobre papel blanco y estarán ordenados consecutivamente según sean mencionados en el texto, con numeración romana. En el dorso de las fotografías se hará constar a lápiz el nombre del autor, número de la página y una flecha indicando claramente su correcta posición.

7- Las figuras se enviarán en blanco y negro y en número no superior a cinco. Un mayor número de ilustraciones o la reproducción en color, necesitarán previamente un presupuesto del Editor, que será cargado al autor. No obstante las fotografías en color que el Consejo de Redacción considere esenciales para la comprensión del texto serán incluidas sin cargo alguno.