

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO

**Uso de diferentes dosis de aspirina y aminofilina para reducir la
incidencia del síndrome ascítico en pollos broiler en la altura.**

Daniel Rodas Z.

**Tesis de grado presentada como requisito para la obtención del
título de Médico Veterinario.**

Quito

Noviembre del 2009

**Universidad San Francisco de Quito
Colegio de Ciencias de la Salud
Programa de Medicina Veterinaria**

HOJA DE APROBACIÓN DE TESIS DE GRADO

**Uso de diferentes dosis de aspirina y aminofilina para reducir la
incidencia del síndrome ascítico en pollos broiler en la altura.**

Daniel Rodas Z.

Germán Romo, Ph.D.
Director de Tesis

Alejandro Torres, M.S. Dr.
Presidente del Tribunal

Lenin Vinueza, M.S. Dr.
Biometrista

Ramiro Díaz, M.S. Dr.
Vocal Principal

Luis Donoso, M.S. Dr.
Coordinador del Programa
de Medicina Veterinaria

Enrique Noboa, Dr.
Decano Colegio Ciencias
De la Salud

Quito, Noviembre del 2009

©Derechos de autor
Daniel Alfredo Rodas Zambrano
2009

DEDICATORIA:

A mí familia por ser el eje motor de mí vida y por saber que siempre voy a poder contar con ellos para la obtención de mis metas.

A mi esposa Stefy por ser una persona que ha sido mi apoyo y mi vida, llena de amor y paciencia que ha sido capaz de transmitirme mucha fuerza y motivación para la realización de este proyecto y de muchos otros en mí vida.

AGRADECIMIENTOS:

A mi esposa Stefy, mis padres Alfredo y Silvana, a la Universidad San Francisco de Quito, al Dr. Germán Romo, Dr. Antonio Kalinowski , Ing. Freddy Zapata por la ayuda brindada y su apoyo constante y a todos mis profesores, por su dedicación, para hacer de mí un buen ser humano y un buen profesional.

Resumen

El Síndrome ascítico (SA) es una afección a nivel mundial que afecta a pollos parrilleros, con mayor incidencia en zonas geográficas altas. El SA tiene una etiología compleja y puede tener predisposición cuando existen condiciones de poca ventilación, frío y enfermedades respiratorias que conducen a hipoxia. La hipoxia genera mayor viscosidad de la sangre por el aumento del hematocrito y glóbulos rojos, dificultando la circulación y correcta oxigenación de la sangre, provocando un sobreesfuerzo en el corazón. Se usaron dos fármacos con diferentes acciones disueltos en el agua de bebida, la aminofilina un broncodilatador y la aspirina un inhibidor de prostaglandinas, con el fin de determinar sus efectos en la disminución del SA a 2.460 m.s.n.m. El diseño experimental consistió en 2 ensayos de 4 tratamientos y 5 repeticiones dispuestos al azar, con un total de 200 pollos de 1 día de edad, para cada ensayo. La aplicación de las dosis de aspirina (control, 0.5, 1, 1.5 ml de aspirina/L de agua) y de aminofilina (control, 5, 10, 15 mg de aminofilina/Kg de peso corporal), se realizó diariamente, así como las mediciones de consumo y los pesos fueron tomados semanalmente. A las 3 semanas de edad, se tomaron muestras de sangre de una submuestra de 2 aves por tratamiento, para medir el hematocrito, hemoglobina y conteo de eritrocitos, se sacrificó a todos los pollos para obtener el RV:TV (radio ventricular en relación a la masa total ventricular). En el ensayo con aminofilina no hubo ningún efecto ($P > 0.51$) para ninguno de los parámetros evaluados. Para la aspirina se encontró un ligero efecto en la reducción de la incidencia del SA ($P < 0.10$), al comparar las dosis altas (1 y 1.5 ml de aspirina/L). Posiblemente el efecto antiagregante de plaquetas y antiinflamatorio que posee la aspirina, facilitaron la circulación sanguínea, ayudando a disminuir la sobrecarga de trabajo en el corazón, y de esta manera obtener un efecto beneficioso al administrar aspirina.

Abstract

Ascites syndrome (AS) is a worldwide disease that affects broiler chickens with mayor incidence in higher geographical areas. AS has a complex etiology, and may be predisposed where conditions of poor ventilation, cold and respiratory diseases exist that leads to hypoxia. Hypoxia generates increased blood viscosity by increasing hematocrit and red blood cells, difficulting circulation and proper oxygenation of blood causing overstress to the heart. There were two different action drugs dissolved in drinking water, a bronchodilator aminophylline and aspirin, prostaglandin inhibitor, in order to determine their impact in reducing SA at 2.460 m above sea level. The experimental design consisted of 2 trials of 4 treatments and 5 replicates randomly arranged with a total of 200, 1-d-old broiler chicks for each trial. The application of the aspirin doses (control, 0.5, 1, 1.5 ml/L of water) and aminophylline (control, 5, 10, 15 mg/Kg of body weight) was carried out daily along with food rations and weights were taken weekly. At the end of 3 weeks of age, blood samples were taken from a subsample of 2 chicks per treatment to measure hematocrit, hemoglobin and red blood cell count. All the birds were sacrificed in order to get the RV:TV (ratio of the right ventricle weight to the total heart mass). In trial 2, using aminophilline there was no effect ($P > 0.51$) for any of the parameters measured. In trial 1, however, aspirin was found to have a slight effect in reducing the incidence of SA ($P < 0.10$) when comparing the higher doses (1 and 1.5 ml of aspirin/L). Possibly aspirin's blood clotting inhibition and anti-inflammatory effects facilitated bloodstream, helping to reduce the workload on the heart and thereby obtaining a benefical effect from aspirin.

TABLA DE CONTENIDO

Páginas

Introducción.....	1
I: Bioquímica.....	2
1.1. Aspirina.....	2
1.2. Aminofilina.....	3
II: Hipótesis y Objetivo.....	4
III: Materiales y Métodos.....	5
3.1. Tratamientos.....	5
3.2. Animales e Instalaciones.....	5
3.3. Modelo y Análisis Estadístico.....	6
IV: Resultados.....	6
V: Discusión.....	8
VI: Conclusiones y recomendaciones.....	11

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Promedio de consumo, peso, conversión alimenticia, RV:TV, hematocrito, hemoglobina y eritrocitos a los 21 días de edad del ensayo con aspirina.....	7
Tabla 2. Prueba de Kruskal-Wallis de las medianas del % de aves que presentaron un valor mayor a 0.28 en el RV:TV del ensayo de aspirina.....	7
Tabla 3. Promedio de consumo, peso, conversión alimenticia, RV:TV, hematocrito, hemoglobina y eritrocitos a los 21 días de edad del ensayo con aminofilina.....	8
Tabla 4. Tabla nutricional utilizada para los ensayos con aspirina y aminofilina.....	9

LISTADO DE GRÁFICOS

Figura 1. Biosíntesis de los eicosanoides para la formación de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos.....	3
Figura 2. Mecanismo de estimulación del sistema nervioso simpático a través del complejo hormona receptor, para la producción del efecto biológico.....	4

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía.....	11
-------------------	----

INTRODUCCIÓN

El síndrome ascítico (SA) no es una enfermedad, es un grupo de signos o lesiones que pueden resultar de uno o varios cambios fisiológicos, que causan una incrementada producción o disminución de la remoción de la linfa peritoneal. El estímulo primario para que se de el SA es la hipoxia (Julian; 1996), hay baja tensión de oxígeno y se reduce el flujo sanguíneo a los capilares pulmonares (Olander et al; 1967), las demandas de oxígeno del ave exceden su capacidad cardiopulmonar y como resultado se da la hipertensión pulmonar (Julian; 1986). Con esto se reduce la perfusión pulmonar produciéndose una hipoxia progresiva (Cotran et al; 2000).

La hipoxia causa lesión celular y el primer punto de ataque es la respiración aerobia de la célula a nivel de mitocondrias, afectando la fosforilación oxidativa, es decir disminución el ATP. A medida que disminuye la tensión de oxígeno en el interior de la célula, el agotamiento resultante del ATP, produce alteraciones en los sistemas intracelulares como: la bomba de Na^+ y K^+ , el metabolismo energético celular, pH intracelular bajo y reducción de la síntesis de proteínas (Cotran et al; 2000).

La hipertensión pulmonar o también llamada *cor pulmonale* (cardiopatía hipertensiva del lado derecho) es ocasionada por un incremento en la resistencia del flujo sanguíneo en los pulmones, debido a la obstrucción de arterias o arteriolas pulmonares o a compresión o desaparición de los tabiques alveolares. Esto va a ocasionar un aumento de presión al ventrículo y aurícula derecha, e induce una falla cardiaca del ventrículo derecho, causando una hipertrofia del mismo (Ridell; 1997. Julian; 2000. Cotran et al; 2000). En casos severos, el abombamiento del tabique interventricular hacia la izquierda, puede alterar la forma del corazón y causar insuficiencia del ventrículo izquierdo (Cotran et al; 2000).

Durante el desarrollo del SA las aves presentan cambios en su sangre, en cuanto al hematocrito, hemoglobina y conteo de glóbulos rojos, en consecuencia la viscosidad de la sangre incrementa drásticamente (Yersin et al; 1992, Aftab y Khan; 2005).

Diferentes estrategias terapéuticas, nutricionales y de manejo se han probado en varias investigaciones, para el control del SA (Aftab y Khan; 2005), entre las cuales se incluyen el uso de diuréticos como la furosemida al 0.015% en la dieta (Wideman et al; 1995), el uso de Clenbuterol un broncodilatador en la dieta con 0.25 ppm (Ocampo et al; 1998) y la utilización de Atenolol un bloqueador β -adrenérgico en la dieta. También se ha estudiado la adición de 20 a 40 mg/Kg de Coenzima Q 10 en la dieta (Geng et al; 2004), combinaciones de vitamina E 250 UI y selenio 0.3 ppm (Roch et al; 2000), suplementaciones con vitamina C 500 mg/Kg (Xiang et al; 2002), además de la aplicación de aceites ricos en ácidos grasos omega 3, y diferentes programas de restricción alimenticia. De igual manera, se han probado diferentes sistemas de manejo en el interior de los galpones, mejorando la ventilación, la temperatura, inclusive la aplicación de aceite en la viruta, con el objetivo de reducir el CO_2 , amoniaco y el polvo. Todas las investigaciones han otorgado resultados positivos en la reducción del SA en diferentes grados.

Las prostaglandinas regulan la constricción y dilatación de los vasos sanguíneos, incluyendo a los vasos sanguíneos pulmonares y además intervienen en la formación de trombos (Vane; 1971, Weissmann; 1991). El ácido acetilsalicílico o aspirina es un inhibidor de plaquetas y en los últimos años en medicina humana, se la ha utilizado en dosis bajas cuando hay riesgo de problemas cardiovasculares (Roskoski; 1998).

Los fármacos como la aminofilina poseen efectos de importancia clínica, además de su efecto broncodilatador, como la inhibición de las células de degranulación, previene la perfusión de líquidos de la microvasculatura, produce una mejor limpieza de los cilios de la mucosa (Mizus et al; 1985, Short; 1987), incrementa la fuerza de los músculos respiratorios y así disminuye el esfuerzo respiratorio (Hendeles y Weinberger; 1983, Murciano et al; 1984, Viires et al; 1984).

1.- BIOQUÍMICA

1.1.- Aspirina

El ácido araquidónico C₂₀ que procede de la posición 2 de los fosfolípidos de la membrana plasmática, a través de la fosfolipasa A₂, cataliza su liberación y permite la biosíntesis de los eicosanoides, por medio de la vía cíclica cicloxigenasa, dando origen a las prostaglandinas y tromboxanos, y la vía lineal lipoxigenasa de donde se derivan los leucotrienos y lipoxinas (Murray et al; 1997, Roskoski; 1998).

La enzima cicloxigenasa posee dos isoformas: la COX1 (constitutiva), presente en la mayoría de las células del organismo y la COX2 (inducida), que se encuentra en procesos inflamatorios. Los productos de esta vía son dos endoperóxidos la PGG₂ y la PGH₂, que son convertidos en prostaglandinas D, E y F, prostaciclina y también tromboxano A₂ (Flower; 2006). En la vía lipoxigenasa, el precursor es el hidroperóxido 5-HPETE (5-hidroperoxieicosatetraenoatos) y a partir de éste se forma el 5-HETE (5-hidroxicicosatetraenoico) o leucotrieno A₄, y éste da origen a los leucotrienos B₄, C₄, D₄, E₄, y F₄, produciéndose en mayor cantidad en los leucocitos, pero también en las plaquetas y macrófagos (Samuelson; 1983, Murray et al; 1997, Roskoski; 1998). También se da la formación de lipoxinas A₄ y B₄, que son generadas por los neutrófilos a partir del 15-HETE provisto por células epiteliales de la mucosa, a través de la interacción célula a célula y biosíntesis transcelular (Maddox et al; 1996, Gronert et al; 1998). Las lipoxinas tienen acción proinflamatoria y detienen la diapédesis de los neutrófilos y su reclutamiento en los tejidos (Colgan et al; 1993, Wallace y Fiorucci; 2003).

La aspirina es el éster acílico del ácido salicílico y pertenece al grupo de los analgésicos antiinflamatorios no narcóticos, actúa inhibiendo irreversiblemente a la enzima COX1 y COX2, no permitiendo la formación de prostaglandinas y tromboxanos (sintetizados en las plaquetas), porque acetila una serina del sitio activo interfiriendo con la tromboxano sintetasa, que tiene acción vasoconstrictora y agregante plaquetario intravascular. Esta inhibición, permite que domine la prostaciclina (producida en el endotelio de los vasos sanguíneos), que es agonista por su acción vasodilatadora y antiagregante plaquetaria

(Sumano y Ocampo; 1997, Roskoski; 1998).

La inhibición de las enzimas COX1 y COX2 por la aspirina, es el mecanismo más importante de las acciones analgésicas, antipiréticas, antiinflamatorias y antiplaquetarias que posee. Debido a que el SA puede favorecerse por la vasoconstricción o trombos sanguíneos, parece ser que el uso de aspirina como inhibidor plaquetario, puede ayudar a disminuir su presencia (Balog et al; 2000).

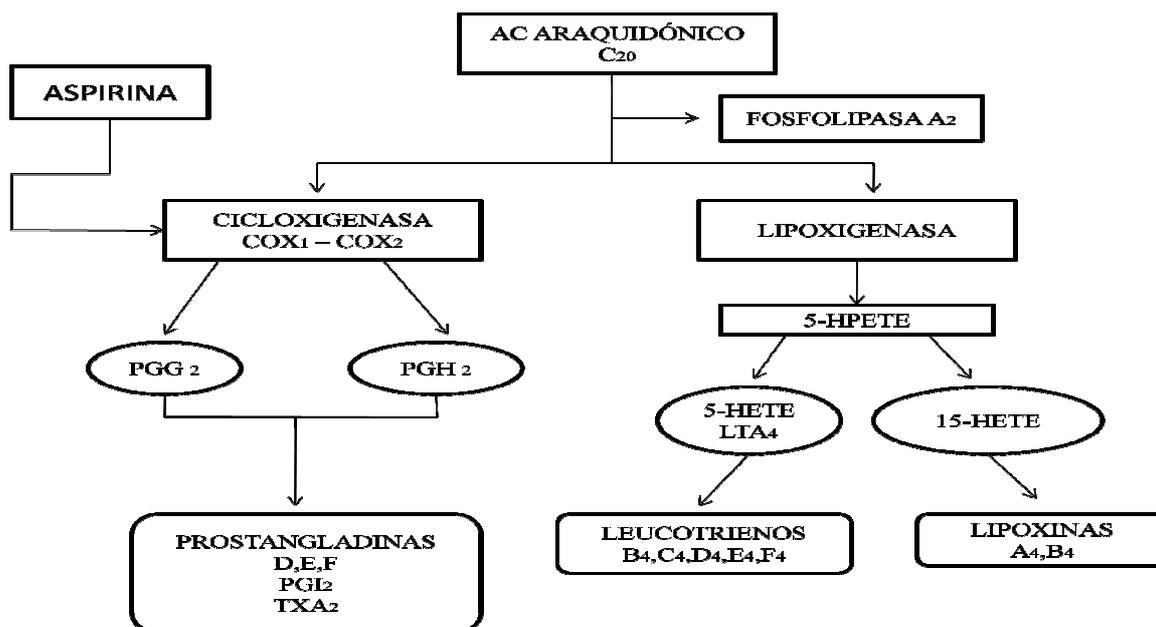


Figura 1. Biosíntesis de los eicosanoides para la formación de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos.

1.2.- Aminofilina

Las xantinas son sustancias que provienen de la purina y se diferencian de la anterior solo por la presencia de oxígeno en los carbonos 2-6 y a partir de ella se forma la teofilina (1,3 dimetil xantina), que junto con la sustancia etilendiamina, reciben el nombre de aminofilina (Samaniego; 1987).

Los derivados xánticos son poderosos estimulantes del sistema nervioso, en especial del sistema nervioso simpático perteneciente al sistema nervioso autónomo. Este posee neurotransmisores conocidos como catecolaminas siendo los más importantes la adrenalina y noradrenalina, las mismas que se sintetizan y secretan en la médula adrenal de las glándulas adrenales. Las catecolaminas son hidrosolubles y se unen a su receptor presente en la membrana celular conocidos como adrenorreceptores α (presinápticos) y β (postsinápticos) que se encuentran en los órganos efectores del sistema nervioso simpático (Samaniego; 1987, Sumano y Ocampo; 1997).

Los adrenorreceptores β se dividen en β_1 que están presentes en el corazón y β_2 presentes

en el músculo bronquial y vasos sanguíneos, utilizan un mecanismo de acción común a nivel intracelular al formarse el complejo hormona receptor (H-R). Como no pueden atravesar la membrana celular, requieren de un sistema de segundo mensajero, por lo cual se activa la proteína G (membranal), que activa a la adenilciclase la que va a estimular la transformación del ATP en AMPc, siendo éste el segundo mensajero. El AMPc va a activar a un complejo de enzimas la Proteinkinasa C, formada por dos subunidades, la primera catalítica que se une con la fosfolipasa A y producen el estímulo para la segunda subunidad estimuladora, la cual produce el efecto biológico de la hormona incrementando los niveles de Ca^{2+} provocando despolarización de la membrana celular (Murray et al; 1997, Cunningham; 2003).

Los broncodilatadores β -adrenérgicos como la aminofilina, inhiben a la enzima intracelular fosfodiesterasa, lo cual permite el incremento de AMPc, que es un mediador intracelular para la activación de los receptores β y de reacciones celulares que dan lugar a la broncodilatación, a través de la liberación de epinefrina endógena (Adams; 2001, Plumb; 2006).

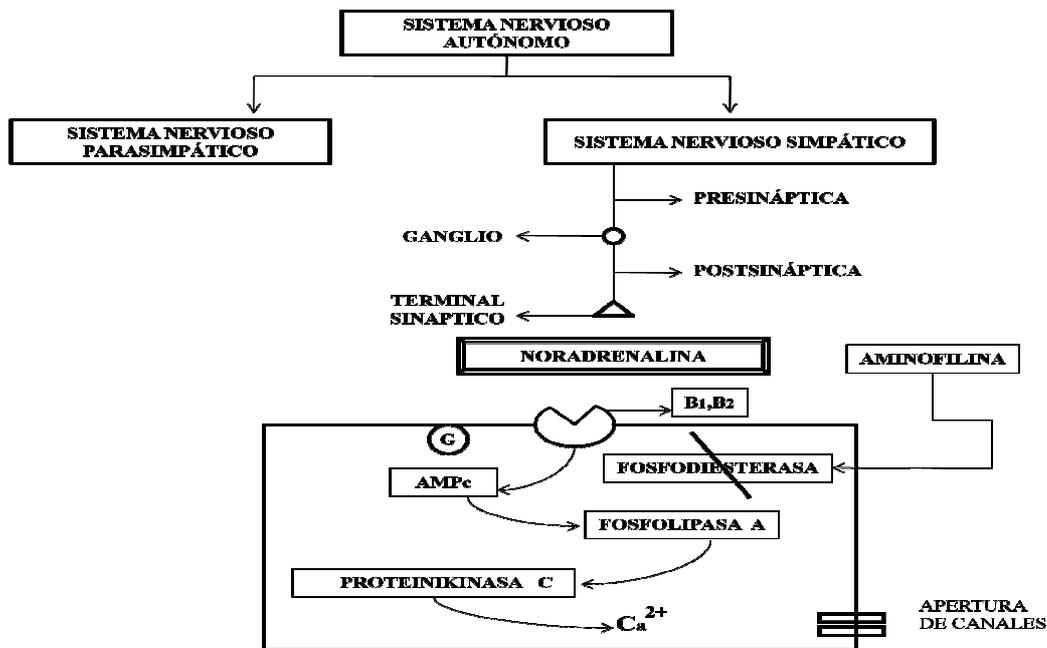


Figura 2. Mecanismo de estimulación del sistema nervioso simpático a través del complejo hormona receptor, para producción del efecto biológico.

2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVO

El uso de aminofilina y aspirina en pollos criados en zonas donde existe menor presión de oxígeno, podría ayudar en la captación de oxígeno a nivel pulmonar y a la disminución de la viscosidad de la sangre, reduciendo el esfuerzo cardíaco que se genera con la falta de oxígeno o hipoxia. El objetivo de este estudio, fue evaluar el efecto del uso de diferentes dosis de aspirina y aminofilina en el agua de bebida, en pollos broiler criados en la altura sobre la incidencia del SA.

3.- MATERIALES Y MÉTODOS

3.1.- Tratamientos

Se realizaron 2 ensayos a 2460 m.s.n.m cada uno de 21 días de duración. El diseño experimental de los estudios consistió de 4 tratamientos y 5 réplicas dispuestos completamente al azar. En el experimento 1, se utilizaron 4 dosis de aspirina líquida al 40 % (LAVATEC®) disuelta diariamente en el agua de bebida, siendo D0 el grupo control sin aspirina, D1 con 0.5 ml/L de agua, D2 con 1 ml/L de agua y D3 con 1.5 ml/L de agua. Para el experimento 2, se utilizó aminofilina en tabletas de 100 mg (QUÍMICA ARISTON), las dosis fueron D0 el grupo control, D1 con 5 mg/Kg de peso, D2 con 10 mg/Kg de peso y D3 con 15 mg/Kg de peso, de igual forma se administró por vía oral en el agua de bebida, pero con la diferencia de que se disolvieron en 100 ml de agua y se les suministró por un periodo de 30 minutos, previo a un tiempo de retiro del agua de bebida, para asegurar la ingestión completa del fármaco.

3.2.- Animales e Instalaciones

Se utilizaron 200 pollos Ross x Ross 308 en cada ensayo, obtenidos de una incubadora comercial y dispuestos en 2 baterías automáticas para crianza de aves con capacidad de 100 pollos cada una, distribuyendo 10 aves por jaula (0,08 m²/ave), entre las 10 jaulas de cada una de las baterías, en rangos de peso desde 37 hasta > 49 gramos por ave de manera homogénea. Los pollos fueron vacunados contra la enfermedad de Marek al día 1 de edad en la incubadora, y a los 8 días de edad en las baterías contra la enfermedad de Newcastle, Gumboro y Bronquitis infecciosa.

La temperatura se programó automáticamente en la batería siguiendo la guía del manual Ross, para crianza de aves con 30°C el primer día y con un gradiente hasta los 20°C al día 21 de edad. La dieta para los 2 ensayos fue la misma con un consumo de agua ad libitum y un balanceado iniciador con 22% de proteína hasta los 18 días y otro de crecimiento con 20% de proteína hasta los 21 días. Las cantidades de alimento por ave que se proporcionó fueron las cantidades que normalmente se dan en zonas de menor altitud, y esto junto a un programa de luz de 24 horas durante todo el ensayo, se lo hizo con el fin de generar ascitis.

Las labores diarias de cuidados de las aves como la limpieza de bebederos, pesaje de la ración diaria de alimento, así como el sobrante del día anterior y necropsia de la mortalidad si era el caso, se cumplían por la mañana. De igual manera para los dos experimentos, también se efectuaron pesajes semanales a los 7, 14 y 21 días de edad de cada jaula. Al día 20 del ensayo se tomaron muestras de sangre por punción en la vena radial de una sub-muestra de 2 aves por réplica utilizando capilares con heparina, para obtener en el laboratorio los datos de hematocrito, hemoglobina y conteo de eritrocitos.

Al final del ensayo se sacrificaron las aves para realizar la necropsia y obtener el peso del corazón para efectuar el cálculo del RV:TV (radio ventricular en relación a la masa total ventricular), el cual debe ser ≥ 0.28 para determinar que hay ascitis y si es menor a

este valor es no ascítico (Burton y Smith; 1967, Julian; 1993, Wideman y Tackett; 1999, McGovern et al; 1999, Balog et al; 2000), de acuerdo a la siguiente fórmula $RV:TV = VD/(VI + VD)$; donde VD= peso ventrículo derecho y VI= peso ventrículo izquierdo.

3.3.- Modelo y Análisis Estadístico

Se empleó una aplicación del modelo lineal generalizado $y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + E$. Donde y corresponde a las variables de consumo de alimento, peso, conversión alimenticia, RV:TV, hematocrito, hemoglobina y eritrocitos. X_1 representa a las diferentes dosis de aspirina y aminofilina y E es el error o factor que no se explica.

Los datos fueron procesados estadísticamente mediante análisis de varianza con la prueba de Kruskal Wallis, usando el programa estadístico Minitab 14.0, con un nivel de probabilidad de $P \leq 0.10$ para ser significativo. Se definió este nivel de probabilidad porque ésta es una investigación exploratoria y primera vez que se realizó.

4.- RESULTADOS

La tabla 1 muestra los promedios y desviaciones estándar del ensayo con aspirina hasta los 21 días de edad en cuanto a consumo de alimento, peso, conversión alimenticia, RV:TV, hematocrito, hemoglobina y eritrocitos. En los datos del ensayo con aspirina, se pudo observar que las dosis altas (D2 y D3) de 1ml/L y 1.5ml/L se comportan diferentes a las dosis bajas (D0 y D1) del grupo control y 0.5 ml/L.

Se utilizó un ANOVA y un análisis no paramétrico (Kruskal-Wallis) comparando dosis altas y dosis bajas, porque este análisis se libra de asumir la distribución normal siendo menos restrictivo que el ANOVA, donde se cumplen más condiciones. Se halló que hay diferencia entre dosis altas y bajas $P = 0.09$ (Tabla 2). Debido a esto se enfocó el análisis en las dosis altas. Para el ensayo con aminofilina se realizó un ANOVA y se halló que no hay efecto $P > 0.51$.

TABLA 1. Promedio de consumo, peso, conversión alimenticia, RV:TV, hematocrito, hemoglobina y eritrocitos a los 21 días edad del ensayo con aspirina.

Trat	Consumo/ave			
	(Kg)	Peso (Kg)	CA (Kg/Kg)	Prom RV:TV
DO	0,95	0,71	1,34	0,23
D1	0,97	0,66	1,47	0,22
D2	0,95	0,72	1,34	0,22
D3	0,96	0,65	1,50	0,22
SEM	0,02	0,03	0,07	0,01
Valor P	0,82	0,25	0,30	0,43
Trat	% RV:TV ^a	Prom Hto (%)	Prom Hb (g/dl)	Prom Eritro (x10 ⁶ µl)
DO	12,00	38,20	12,80	2,82
D1	11,00	39,20	12,80	2,92
D2	4,00	36,20	12,00	2,64
D3	4,20	37,20	12,60	2,78
SEM	3,57	1,32	0,46	0,10
Valor P	0,27	0,46	0,58	0,26

*D0 = Control, D1 = 0,5 ml/L, D2 = 1 ml/L, D3 = 1,5 ml/L.

*CA = Conversión alimenticia, Hto = Hematocrito, Hb = Hemoglobina, Eritro = Eritrocitos.

a = %RV:TV es el % de aves que presentaron un valor mayor a 0.28 al realizar el RV:TV.

TABLA 2. Prueba de Kruskal-Wallis de las medianas del % de aves que presentaron un valor mayor a 0.28 en el RV:TV del ensayo de aspirina.

Dosis	N	Med	Rango Prom	Z
D2 – D3	5	5.00	3.9	-1.67
D0 – D1	5	10.50	7.1	1.67
		H = 2.79		P = 0,095
		H = 2.88		P = 0,090

TABLA 3. Promedio de consumo, peso, conversión alimenticia, RV:TV, hematocrito, hemoglobina y eritrocitos a los 21 días edad del ensayo con aminofilina.

Trat	Consumo/ave (Kg)	Peso (Kg)	CA (Kg/Kg)	Prom RV:TV
DO	0,876	0,592	1,488	0,218
D1	0,873	0,612	1,424	0,224
D2	0,858	0,613	1,400	0,252
D3	0,860	0,624	1,378	0,232
SEM	0,033	0,023	0,041	0,013
Valor P	0,974	0,812	0,288	0,298

Trat	% RV:TV ^a	Prom Hto (%)	Prom Hb (g/dl)	Prom Eritro (x10 ⁶ µl)
DO	11,00	42,60	14,40	3,14
D1	8,00	40,60	13,60	3,02
D2	22,20	38,80	13,00	2,88
D3	13,60	42,60	14,20	3,26
SEM	6,842	1,343	0,514	0,089
Valor P	0,513	0,178	0,250	0,470

*D0 = Control, D1 = 5 mg/Kg, D2 = 10 mg/Kg, D3 = 15 mg/Kg.

*CA = Conversión alimenticia, Hto = Hematocrito, Hb = Hemoglobina, Eritro = Eritrocitos.

a = %RV:TV es el % de aves que presentaron un valor mayor a 0.28 al realizar el RV:TV.

5.- DISCUSIÓN

Los ensayos realizados no tuvieron alta presencia de SA, aún cuando se proporcionó periodos de luz de 24 horas y una tabla alimenticia (tabla 4), más alta a la que normalmente se da en zonas altas como para ver una respuesta a las drogas.

En relación a los parámetros productivos y hematológicos como el consumo de alimento, peso, conversión alimenticia, hematocrito, hemoglobina y el conteo de eritrocitos, los datos del ensayo con aminofilina, muestran variaciones inconsistentes entre el grupo control y las dosis D1a D3.

TABLA 4. Tabla nutricional utilizada para los ensayos con aspirina y aminofilina.

Edad	gramos de alimento por ave		Edad	gramos de alimento por ave	
	Sierra	Ensayos		Sierra	Ensayos
1	11	23	12	40	55
2	14	23	13	43	61
3	17	23	14	46	67
4	18	23	15	50	72
5	21	23	16	54	79
6	23	23	17	58	86
7	26	24	18	62	92
8	27	34	19	66	100
9	30	38	20	70	107
10	34	43	21	75	114
11	37	49			

*Edad expresada en días.

Para el presente estudio, la incidencia del SA fue definida como el porcentaje de aves que murieron con SA durante los 21 días del ensayo, combinado con el porcentaje de aves que exhibieron signos patológicos de SA a la necropsia a través del cálculo del RV:TV. La tabla 1, en cuanto al % de RV:TV en las dosis D2 y D3, se observa que el 96% de las aves presentó un valor $< 0,28$ y solamente el 4% del total de las aves presentó un valor $\geq 0,28$ (valor determinado para confirmar o descartar el SA, medida determinada a través del RV:TV), comparado con las dosis D0 y D1 donde el 88% de las aves, estuvo por debajo del 0,28 y el 12% del total de las aves sobrepasó este valor, indicando de esta manera que existió un efecto positivo de la aspirina, en la disminución de la incidencia del SA en los tratamientos de las dosis D2 y D3.

Esta baja incidencia en la presencia y mortalidad por SA que se observa en el % de RV:TV en el ensayo de aspirina, pudo verse beneficiado en parte por el bajo peso corporal de los pollos. Estudios anteriores realizados por Balog et al; 2000 con aspirina y Ocampo et al; 1998 utilizando de igual manera un broncodilatador β -adrenérgico, encontraron que existió una disminución en el peso de las aves y que esta condición pudo haber causado algún efecto benéfico en la reducción del SA, pero no necesariamente por efecto de los fármacos.

En la tabla 3, el % de RV:TV de la aminofilina tendió a ser mayor en los tratamientos, posiblemente porque actúa directamente sobre el corazón, produciendo aumento de la fuerza de contracción, del gasto y de la frecuencia, aumento del calibre y perfusión sanguínea en vasos coronarios, a tal punto que pueden presentarse arritmias de grado variable (Samaniego; 1987). Estos efectos junto con un aumento en la viscosidad de la sangre dado por los parámetros hematológicos, son resultados totalmente opuestos a lo que se pretendía obtener con el uso del fármaco para reducir el SA.

Uno de los factores que se consideró para el uso de la aminofilina como broncodilatador,

fue que si había una mayor facilidad para respirar, entonces habría una buena cantidad de eritrocitos con hemoglobina para transportar el oxígeno en la sangre, pero no tuvo ningún impacto en la reducción de la hipoxia. López-Coello; 1991, demostró que las aves clínicamente sanas y con SA, no presentaron valores diferentes en la cantidad de hemoglobina por eritrocito, ni en la concentración media, lo que indica que no es la cantidad de hemoglobina total la que puede ser uno de los factores de hipoxia, sino la calidad de la misma la que puede estar involucrada en las causas que pueden generar hipoxia.

Posiblemente una de las mayores causas para su falta de acción, es que el cálculo de la dosis debe ser acorde al peso exacto del ave, ya que ésta actúa en forma eficaz en situaciones de emergencia, donde se amerita el uso de dosis altas, que están muy cercanos al umbral de intoxicación. Otra forma de utilización correcta de la aminofilina, es mediante administraciones de 2 a 3 veces al día, para evitar ascensos y descensos bruscos de la droga (Samaniego; 1987), lo cual no se realizó en el ensayo, porque la aplicación fue realizada una sola vez al día.

La disminución en el % de RV:TV en el ensayo con aspirina, pudo deberse a su acción vasodilatadora y antiinflamatoria, la cual permitió un retraso de la lesión muscular que con lleva a una hipertrófia, que puede presentarse también en procesos inflamatorios sostenidos. La musculatura endotelial de los vasos sanguíneos y del ventrículo derecho que es delgada, responden rápidamente a la sobrecarga de presión y volumen mediante la hipertrofia, lo cual no es el detonante del SA, sino una respuesta (Riley et al; 1990, Meyrick; 1991). Los factores detonantes del SA son aquellos factores que incrementan o causan resistencia del flujo sanguíneo en los pulmones lo suficiente para causar la hipertensión pulmonar (Julian; 1996, Wideman et al; 2000, Aftab y Khan; 2005). Todos los otros signos y lesiones como la hipertrofia de la pared del ventrículo derecho y músculos de las arterias pulmonares, producción de troponina cardiaca y otros cambios cardíacos, incrementan los niveles de radicales libres, los cuales son parte de procesos inflamatorios (Julian; 2000).

Maxwell et al; 1986, reportó un incremento de heterófilos maduros e inmaduros en el corazón e hígado de pollos ascíticos, sugiriendo que ocurre una respuesta inflamatoria en aves que sufren SA. La inflamación ha sido descrita como la base de muchas patologías y es la respuesta inmediata del organismo hacia el daño interno o externo del tejido (Serhan et al; 2007). La ingestión de aspirina desencadena la formación de lipoxinas endógenas (15-epi-lipoxinas) llamadas ATLs (lipoxinas producidas a partir de la aspirina) (Claria y Serhan; 1995). Las células que expresan receptores para la COX2 como las del endotelio vascular, epiteliales, neutrófilos y macrófagos, están envueltas en la producción de ATLs (Chiang et al; 2004), la cual induce la expresión de hemo oxigenasa 1 y óxido nítrico por parte de las células endoteliales, lo cual bloquea la adhesión leucocitaria al endotelio vascular y permiten un sistema endógeno clave de protección de los tejidos y de resolución local de la inflamación (Paul-Clark et al; 2004, Nascimento-Silva et al; 2005, Biteman; 2007).

6.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Debido a los avances en selección genética, manejo y nutrición, los pollos broiler modernos tienen altas tasas metabólicas, de crecimiento y conversión alimenticia. Estas condiciones causan un sobre esfuerzo en el sistema cardiovascular, predisponiendo a los pollos a desordenes metabólicos como la falla cardíaca del ventrículo derecho y el SA (Julian; 2005).

Los resultados del ensayo con aspirina, probaron tener un ligero efecto en la disminución de la incidencia del SA por el tiempo de duración del ensayo, lo cual puede ser un beneficio para la industria avícola. La liberación de ATLS endógenos, ofrecen nuevos y potencialmente importantes mecanismos que enfatizan los beneficios clínicos de la aspirina (Chiang et al; 2004, Paul-Clark et al; 2004). Esta cualidad sumado a la acción antiplaquetaria de la aspirina, pudieron haber ayudado a la circulación sanguínea y a facilitar el trabajo del corazón, ya que disminuyen la cantidad de elementos circulantes (hematocrito bajo). En las dosis D2 y D3, el % de RV:TV fue más bajo posiblemente debido a que a éstas dosis, la densidad sanguínea disminuyó hasta un punto en el cual, el trabajo de sístole cardíaca se vio facilitado y por ende no causó un engrosamiento de la pared del ventrículo derecho. Se recomienda realizar más investigación en este tema, comenzando por aumentar el periodo de estudio a una crianza completa y con mayor número de animales, para comparar los parámetros productivos de grupos tratados y no tratados y llegar al costo beneficio del uso de aspirina líquida en el agua de bebida.

7.- REFERENCIAS

1. Adams R. Veterinary pharmacology and therapeutics. 8th edition. Iowa State University Press.USA.2001.
2. Aftab U, Khan AA. Strategies to alliviate the incidence of ascites in broiler: a review. Brazilian Journal of Poultry Science.2005;7:199-204.
3. Balog J, Huff G, Rath N, Huff W. Effect of dietary aspirin on ascites in broiler raised in a hypobaric chamber. Poultry Science.2000;79:1101-1105.
4. Biteman B, Iram RH, Walker E, Leedom AJ, Dunn M, Seta E, Laniado-Schwartzman, Gronert K. Interdependece of lipoxin A4 and heme-oxygenase in counter-regulating inflammation during corneal wound healing. FASEB J.2007;21:2257-2266.
5. Burton R.R, Smith A.H. The effect of polycythemia and chronic hypoxia on heart mass in the chicken. J. Appl. Physiol.1967;22:782-785.
6. Claria J, Serhan C.N. Aspirin triggers previously undescribed bioactive eicosanoids by human endothelial cell-leukocyte interactions. Proc. Nati. Acad. Sci. USA.1995;92:9475-9479.
7. Colgan S.P, Serhan C.N, Parkos C.A, Delp-Archer C, Mandara J. Lipoxin A4 modulates trasmigration of human neutrophils across intestinal epithelial monolayers. J. Clin. Inest.1993;92:75-82.
8. Cotran R, Vinay K, Collins, T. Patología estructural y funcional. McGraw-Hill Interamericana. 6ta edición. México. 2000.

9. Cunningham J. Fisiología veterinaria. Elsevier. 3era edición. España.2003.
10. Chiang N, Bermudez E.A, Ridker P, Hurwitz S, Serhan C.N. Aspirin Triggers anti-inflammatory 15-epi-lipoxin A4 and inhibits thromboxane in a randomized human trial. *Proc. Nati. Acad. Sci. USA.*2004;101:15178-15183.
11. Diaz G.J, Julian R.J, Squires E.J. Cobalt-induced polyethaemia causing right ventricular hypertrophy and ascites in meat-type chickens. *Avian Pathology.*1994;23:91-104.
12. Feddie M.R, Wideman R.F. Jr. Blood viscosity in broilers: influence on pulmonary hypertension syndrome. *Poultry Science.*1996;75:1261-1267.
13. Flower R.J. Prostaglandins bioassay and inflammation. *Br. J. Pharmacol.*2006;147:S182-S192.
14. Geng AL, Guo YM, Yang Y. Reduction of ascites mortality in broilers by Coenzyme Q 10. *Poultry Science.* 2004;83:1587-1593.
15. Gronet K, Gewirtz A, Mandara J.L, Serhan C.N. Identification of a human enterocyte Lipoxin A4 receptor that is regulated by IL-13 and IFN- γ and inhibits TNF- α -induced IL-8 release. *J. Exp. Med.*1998;187:1285-1294.
16. Hendeles T, Weinberger W. The Xantines. In Goodman L, Gillman A. *The pharmacology basis of therapeutics.* 6th edition. The Macmillan Company Inc. 1983.
17. Julian R.J. Production and growth-related disorders and others metabolic diseases of poultry: a review. *Veterinary Journal.*2005;169:350-369.
18. Julian R.J. Physiological, managment and enviromental triggers of the ascites syndrome: a review. *Avian Pathology.*2000;29:519-527.
19. Julian R.J. Cardiovascular disease. In Jordan F.T.W & Pattinson M. *Poultry Diseases.* 4th edition. Bailliére Tindall. London. 1996.
20. Julian R.J. Ascites in poultry: a review. *Avian Pathology.*1993;22:419-454.
21. Julian R.F, Friars G.W, French H, Quinton M. The relationship of right ventricular hypertrophy, right ventricular failure, and ascites to weight gain in broilers and roasters chickens. *Avian Disease.*1986;31:130-135.
22. López-Coello C. Investigaciones sobre el síndrome ascítico en pollos de engorda. *Ciencia veterinaria.*1991;5:13-46.
23. Maddox J.F, Serhan C.N. Lipoxin A4 and B4 are potent stimuli for human monocyte migration and adhesion: selective inactivation by dehydrogenation and reduction. *J. Exp. Med.*1996;183:137-146.
24. Maxwell M.H, Spence G, Robertson W, Mitchell M.A. Studies on ascites syndrome in young broilers 1. Haemathology and pathology. *Avian Pathology.*1986;15:511-524.
25. Meyrick B. Structure function correlates in the pulmonary vasculature during acute lung injury and chronic pulmonary hypertension. *Toxicologic Pathology.*1991;19:447-457.
26. McGovern R, Feddes J, Robinson F, Hanson J. Analysis of right ventricular areas to assess the severity of ascites syndrome in broiler chickens. *Poultry Science.*1999;78:62-65.
27. Mizus T, Keth L, Menard P. The use of calcium channel blockers in asthma and hypertension. *Hospital Pharmacy.* 1985;11:419-432.

28. Murciano K, Buxd M, Goodman F. A review of studies on the pharmacology of expectorants and inhalants. *J. Clin. Pharmacol.* 1984;3:55-68.
29. Murray R, Granner D, Mayes P, Rodwell V. *Bioquímica de Harper. El Manual Moderno S.A. México.*1997.
30. Nasciminetto-Silva V, Arruda M.A, Barja-Fidalgo C, Villela C.G, I.M. Novel lipid mediator aspirin-triggered lipoxin A4 induces heme oxygenase-1 in endothelial cells. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*2005;289:C557-C563.
31. Ocampo L, Cortez U, Sumano H, Avial E. Use of low doses of clenbuterol to reduce the incidence of ascites síndrome in broilers. *Poultry Science.* 1998;26:1297-1299.
32. Olander H.J, Burton R, Adler H.E. The pathophysiology of chronic hypoxia in chickens. *Avian Disease.*1967;11:609-620.
33. Paul-Clark M.J, van Cao T, Moradi-Bidhendi N, Cooper D, Gilroy D.W. 15-epi-lipoxin A4-mediated induction of nitric oxide explains how aspirin inhibits acute inflammation. *J. Exp. Med.*2004;200:69-78.
34. Plumb D. *Manual de farmacología veterinaria. 5ta edición. Inter-Médica. Argentina.*2006.
35. Ridell C. Capítulo 35. Developmental, Metabolic, and other Noninfectious Disorders. Calnek B, Barnes J, Beard C, McDougald L, Saif Y. *Diseases of Poultry. 10th edition, Iowa State University Press. USA. 1997.*
36. Riley D.J, Poiani G.J, Tozzi C.A. Mechanism of increased vascular collagen content in hypoxic pulmonary hypertension. In Widimsky J, Herget J. *Pulmonary Blood Vessels in Lung Disease. Basel Karger. 1990.*
37. Roch G, Boulianne M, De Roth L. Effect of vitamin E and selenium on incidence of ascites, growth performance and blood parameters in cold-stressed broilers. *Poultry Science.* 2000;79:1:41.
38. Roskoski R. *Bioquímica. McGraw-Hill Interamericana. México. 1998.*
39. Roth G.R, Siok C.J. Acetylation of the NH₂ terminal serine of the prostaglandin synthetase by aspirin. *J. Biol. Chem.*1978;253:3782-3784.
40. Samaniego E, Escaleras R. *Fundamentos de farmacología médica. 3era edición. Editorial Universitaria. Ecuador. 1987.*
41. Samuelson B. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science.*1983;220:568-575.
42. Serhan C.N, et al. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. *FASEB J.*2007;21:325-332.
43. Short D, Booth N, McDonald L. *Farmacología y terapéutica veterinaria. Acribia S.A. España. 1987.*
44. Sumano H, Ocampo L. *Farmacología veterinaria. McGraw-Hill Interamericana. 2da edición. México. 1997.*
45. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. *Nat. New. Biol.*1971;231:232-235.
46. Viires D, Milenkivié P, Pavlovié-Kentera V. The pharmlological basis of bronchodilators therapy. *Rational Drug Therapy.* 1984;11:6-13.
47. Wallace J.L, Fiorucci S. A magic bullet for mucosal protection. And aspirin is the trigger *Trends. Pharmacol. Sci.*2003;24:323-326.
48. Weissmann G. Aspirin. *Sci. Am.*1991;264:84-90.

49. Wideman R.F.Jr, Fedde M.R, Tackett C.D, Weigle G.E. Cardio-pulmonary function in preascitic (hypoxemic) or normal broilers inhaling ambient air or 100% oxygen. *Poultry Science*.2000;79:415-425.
50. Wideman R.F, Tackett C. Cardio-pulmonary function in clinically healthy and preascitic broilers: Inhalation of 100% oxygen does not reduce pulmonary vascular resistance or pulmonary arterial pressure. *Poultry Science*.1999;78(suppl. 1):35 (Abstr).
51. Wideman Jr. RF, Ismail M, Kirby YK, Bottje WG, Moore RW, Vardeman RC. Furosemide reduced the incidence of pulmonary hypertension syndrome (ascites) in broilers exposed cool environmental temperatures. *Poultry Science*. 1995;74:314-322.
52. Xiang RP, Sun WD, Wang JY, Wang XL. Effect of vitamin C on pulmonary hypertension and muscularization of pulmonary arterioles in broilers. *British Poultry Science*. 2002;43:705-712.
53. Yersin A.G, Huff E, Kubena L.F, Elissalde M.A, Harvey R.B, Witzel D.A, Giroir L.E. Ghanges in hematological, blood gas, and serum biochemical variables in broilers during exposure to simulated high altitude. *Avian Disease*.1992;36:189-197.