

MICOTOXINAS Y SU EFECTO INMUNOSUPRESOR SOBRE AVES

M. A. CALVO TORRAS* y M. AGUT BONSFILLS**

Las micotoxinas son metabolitos secundarios elaborados y acumulados por hongos capaces de causar procesos de intoxicación principalmente sobre células eucariotas. Se caracterizan por ser termorresistentes y ello determina que las condiciones a las que se someten los piensos no sean adecuadas o suficientes para desnaturalizarlas cuando han sido vertidas al sustrato por el hongo productor, aunque éste haya sido eliminado (Calvo *et al.* 1993).

Podemos establecer varios grupos de micotoxinas, según sea su agente productor o su composición química. Atendiendo a esta última podemos diferenciar los grupos siguientes:

Grupo I: Derivados de quinonas y ácidos grasos.

Grupo II: Terpenoides y esteroides.

Grupo III: Nonadrina.

Grupo IV: Alcaloides y compuestos peptídicos.

Grupo V: Derivados del indol y de las cumarinas.

Grupo VI: Derivados de pironas, lactonas y lactamas.

Desde que en la década de los sesenta se descubrieron las aflatoxinas, son muchas las micotoxinas descritas, sin que la lista actual pueda considerarse en modo alguno exhaustiva ni cerrada, pero cabe mencionar que los principales géneros fúngicos implicados en la elaboración y acumulación de micotoxinas son *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Stachybotrys* y *Phythomyces* (Calvo *et al.* 1993).

Los factores que afectan la elaboración de las micotoxinas y concretamente de las aflatoxinas han sido ampliamente establecidos. Entre ellos, destacaremos fundamental-

* Departamento de Patología y de Producción Animales. Facultad de Veterinaria. Universitat Autònoma de Barcelona. 08193 Bellaterra, Barcelona. (E-mail: mariangels.calvo@uab.es).

** Departamento de Química Analítica. Instituto Químico de Sarriá. Universitat Ramon Llull. Via Augusta 390, 08017 Barcelona. (E-mail: magut@iqs.url.es).

La susceptibilidad de los animales frente a las micotoxinas, varía con la especie, la edad, el sexo y las condiciones fisiológicas y metabólicas del individuo. Debe tenerse asimismo en consideración que aún cuando la micotoxina sea metabolizada fundamentalmente en el hígado, puede también acumularse y aún pasado cierto tiempo desde la ingestión de la micotoxina, puede transferirse a productos de secreción del individuo, entre los que destacan la leche y la orina. Asimismo se ha demostrado que las aflatoxinas y sus metabolitos pueden detectarse en sangre, orina, órganos y tejidos del cerdo y de las aves de corral, entre otros (Calvo *et al.* 1993). En el caso de las aves, la eliminación de micotoxinas puede realizarse a través del riñón y de la puesta.

A partir de diversos estudios, se ha podido evidenciar la relación entre el consumo de productos que contengan aflatoxinas y las modificaciones manifiestas en el sistema inmunitario del individuo afectado. Entre las alteraciones observadas podemos citar las que afectan a las fracciones proteicas en los diferentes órganos responsables de la inmunidad. Pier *et al.* (1973) observaron una disminución en el nivel de proteínas, fundamentalmente en las concentraciones de alfa y beta globulinas y en albúmina, mientras que los resultados obtenidos sobre la gamma-globulina no permiten establecer una clara relación entre la ingestión de aflatoxinas y el nivel de esta proteína. Giambrone *et al.* (1978) demostraron una disminución en la concentración de Ig G y de Ig A, tras el consumo de piensos contaminados por aflatoxinas, según estos autores, la ingestión de aflatoxinas, facilita la instauración de procesos de infección que consideran secundarios al consumo.

Se ha demostrado que una larga exposición a bajos niveles de aflatoxinas puede desencadenar en algunas especies animales, un descenso de su respuesta inmunológica frente a la invasión de determinados microorganismos patógenos con el consiguiente grado de peligrosidad para contraer la infección. Estas experiencias permiten deducir que aún en el supuesto de que los animales no mueran por una micotoxicosis, los animales afectados, tras la ingestión de micotoxinas, presentan un cuadro de inmunosupresión.

Michael *et al.* (1973) estudiaron la influencia que podía tener la ingesta de aflatoxinas sobre el sistema reticuloendotelial en aves. Sus resultados permitieron deducir que la susceptibilidad a las infecciones aumentaba en estos animales ya que el mecanismo de destrucción de agentes exógenos se encontraba disminuído en la circulación sanguínea, no pudiendo procesar en ocasiones los componentes antigénicos para poder desarrollar una respuesta inmunológica adecuada.

Mohiuddin *et al.* (1986) detectaron en pollitos intoxicados con micotoxinas una disminución en la capacidad fagocitaria de las células de Kupffer y de los heterófilos, aunque estos últimos estaban proporcionalmente incrementados.

Giambrone *et al.* (1978) observaron una inmunosupresión en aves coincidiendo con la administración de aflatoxina B1 que quedaba regularizada al suprimir la micotoxina de la dieta por lo que apuntaron que se trataba de una inmunosupresión temporal. Detectaron una inmunidad celular deficiente que coincidía con los datos aportados por Chang *et al.* dos años antes. Estos últimos autores demostraron la inhibición de la capacidad quimiotáctica de los leucocitos y de la capacidad fagocitaria de los heterófilos. Contrariamente a estas afirmaciones, Campbell *et al.* (1983) no hallaron ninguna relación entre la administración de aflatoxinas y la modificación de la capacidad fago-

citaria de los heterófilos. Estos resultados contradictorios pueden ser debidos a que utilizaban dosis bajas de aflatoxinas que eran administradas durante períodos de tiempo muy cortos. Giambrone *et al.* (1985a, 1985b, 1985c) detectaron una disminución en la inmunidad celular de pollos y pavos tratados con aflatoxina B1, concretamente una disminución en la población de linfocitos T que se agudizaba al administrar conjuntamente aflatoxinas B1 y B2.

Los estudios de Pier *et al.* (1973) demuestran que las aflatoxinas disminuyen la producción de interferón y reducen la actividad del complemento. Stewart *et al.* (1985) confirmaron estos datos detectando una disminución en la actividad global del complemento, hallazgo también descrito con anterioridad por Campbell *et al.* (1983), quienes consideraron que esta disminución era una de las respuestas más significativas del sistema inmunitario frente a las micotoxicosis y en particular a las aflatoxicosis. Asimismo la capacidad fagocítica de los macrófagos alveolares, se ve reducida cuando los animales han recibido dosis elevadas de aflatoxinas y presentan concentraciones de las mismas detectables en sangre.

Las aflatoxinas ejercen por lo tanto un efecto sobre la respuesta inmunológica, al menos en parte a través del timo y de los linfocitos. Se observa también una significativa diferencia y reducción de la hipersensibilidad cutánea.

Asimismo, es de gran interés el efecto que en las aves, pueden ejercer las micotoxinas fundamentalmente sobre los órganos inductores de inmunidad, es decir, sobre el timo y la bolsa de Fabricio, pues su involución puede ser causa de inmunosupresión que facilitará la complicación del cuadro de intoxicación con la instauración de otros procesos patológicos secundarios. Así por ejemplo, ya en 1973 Newberne publicó que una ingesta diaria de dosis bajas de aflatoxinas en pavos, disminuía su resistencia a cepas de *Salmonella*. También Chang y Hamilton (1982) señalaron que las aves que padecían la enfermedad bursal infecciosa presentaban un agravamiento del cuadro clínico e incluso la aparición de síntomas atípicos cuando concomitantemente eran diagnosticadas de aflatoxicosis. Podemos destacar, sin embargo, que Giambrone *et al.* en 1985 demostraron que la ingestión de aflatoxinas no incrementaba la susceptibilidad de las aves de padecer la enfermedad de Newcastle. Asimismo, Richard *et al.* en 1973, ya evidenciaron que en aves expuestas a la ingestión de aflatoxinas no se presentaba mayor incidencia de aspergilosis por *Aspergillus fumigatus* que en los controles.

Okeye y Okeke (1986) indicaron una deplección de linfocitos a nivel de la bolsa de Fabricio y del bazo.

Al estudiar la influencia de las micotoxinas sobre el sistema inmunitario de los pavos, Pier *et al.* en el año 1971 observaron una alteración del peso del timo en relación con el peso vivo del animal intoxicado que se manifestaba también por una involución histológica del mismo deduciéndose de ello que las aflatoxinas ejercían un efecto directo sobre el sistema inmunogénico de estos animales. Posteriormente, en 1977 estos mismos autores comprobaron los efectos de la mencionada involución pero sin detectar una alteración en la bolsa de Fabricio. Raina y Singh (1991) exponen que las alteraciones sobre la bolsa de Fabricio dependen de la micotoxina ingerida, pero que en general se acompañan de modificaciones de las células linfoides que pueden ser observadas también en la bolsa de Fabricio.

En pollos, Thaxton *et al.* en el año 1974 y Ubosi *et al.* en 1985 determinaron que tras el consumo de aflatoxinas, las aves intoxicadas presentaban una disminución del peso relativo del hígado, de la bolsa de Fabricio y del timo, aunque para ello las dosis administradas eran relativamente elevadas. Sin embargo, estos últimos autores no detectaron ninguna pérdida de peso del bazo.

Thaxton *et al.* (1974) aportaron la relación directa entre la concentración de aflatoxina ingerida y el grado de inmunosupresión que presentaban los pollos en los primeros días de vida. En contraposición con estos datos, Giambone *et al.* en 1985 no detectaron ningún tipo de alteración ni en el timo ni en la bolsa de Fabricio de individuos sometidos a aflatoxina B1. Una posible explicación de estos resultados contradictorios podemos encontrarla en la diferente metodología utilizada, así como en la estirpe genética y edad de los animales y en la duración del proceso de intoxicación.

Harvey *et al.* (1991) citan que las modificaciones sobre el sistema inmunitario pueden observarse tanto a nivel de la inmunidad celular como de la inmunidad humoral.

Las aflatoxinas causan una reducción de la función de las células T, disminuyen la respuesta de los anticuerpos, así como la actividad fagocitaria (Miller, 1991). De forma similar, las ocratoxinas modulan varios aspectos de la respuesta inmune tanto a nivel celular como humoral. La exposición a las ocratoxinas induce la actividad de las células «natural killer» y suprime la respuesta de los anticuerpos (Pestka y Bondy, 1990). Las toxinas de *Fusarium* inhiben la producción y función de los macrófagos. Los animales expuestos a tricotecenos muestran un incremento de su susceptibilidad a procesos fúngicos como la criptococosis y la candidiasis, y también a toxiinfecciones ocasionadas por *Listeria* y *Salmonella*. Los tricotecenos afectan a las células B y T, así como a la función de los macrófagos, siendo capaces de desencadenar una desregulación de la inmunoglobulina A. Mekhancha-Dahel *et al.* (1990) demostraron que la presencia de la toxina T-2, deoxinivalenol (DON) y de la diacetoxiscirpenol (DAS) en alimentos a concentraciones que se encuentran en condiciones naturales pueden ser recuperadas en sueros en concentraciones suficientes para ser causa de inmunosupresión.

Dietert *et al.* (1985) detectaron modificaciones en las respuestas de inmunidad congénita, demostrando que la exposición de embriones a aflatoxina B1 podía inducir un proceso de inmunosupresión más acentuado a nivel de la inmunidad celular, detectando una disminución de la población de linfocitos T. El alcance de esta investigación radica en que demuestra que individuos en los que ya no persisten micotoxinas puede establecerse un estado de inmunodeficiencia.

Finalmente, cabe mencionar que para que se produzcan interferencias de las micotoxinas con la inmunidad adquirida, éstas deben ser administradas o consumidas durante o después de un período de inmunización activa frente a un determinado proceso.

En vista de los datos expuestos se evidencia la gran influencia que ejercen las micotoxinas sobre el sistema inmunitario de las aves con la consiguiente repercusión económica pues la ingesta de micotoxinas se traduce en una disminución de la respuesta inmunitaria. Por ello, es necesario avanzar en el estudio de estos metabolitos indeseables, para evitar su producción y acumulación en los piensos y sus efectos perjudiciales sobre las aves que los ingieren.

BIBLIOGRAFIA

- CALVO M.A., AGUT M., CALVO R.M. y J. LARRONDO. 1993. Los hongos: agentes etiológicos en procesos patológicos en el hombre y los animales. *Rev. Real Acad. Med. Cat.* **8** (2): 81-8.
- CAMPBELL M.L., MAY J.D., HUFF W.E. y J.A. DOERR. 1983. Evaluation of immunity of young broiler chickens during simultaneous aflatoxicosis and ochratoxicosis. *Poultry Sci.* **62**: 2138-2144.
- CHANG C.F. y P.B. HAMILTON. 1976. Impairment of leukocyte chemotaxis and phagocytosis during aflatoxicosis. *Ann. Meet. Am. Soc. Microbiol.* 181.
- CHANG C.F. y P.B. HAMILTON. 1982. Increased severity and new symptoms of infectious bursal disease during aflatoxicosis in broiler chickens. *Poultry Sci.* **61**: 1061-1068.
- DIETERT R.R., QURESHI, M.A., NANNA U.C. y S.E. BLOOM. 1985. Embryonic exposure to aflatoxin-B1: mutagenicity and influence on development and immunity. *Environ. mutagen.* **7**: 715-725.
- GIAMBRONE J.J., DIENER U.L., DAVIS N.D., PANANGALA V.S. y F.J. HOERR. 1985a. Effect of purified aflatoxin on broiler chickens. *Poultry Sci.* **64**: 852-858.
- GIAMBRONE J.J., DIENER U.L., DAVIS N.D., PANANGALA V.S. y F.J. HOERR. 1985b. Effect of purified aflatoxin on turkeys. *Poultry Sci.* **64**: 859-865.
- GIAMBRONE J.J., DIENER U.L., DAVIS N.D., PANANGALA V.S. y F.J. HOERR. 1985c. Effect of aflatoxin on young turkeys and broiler chickens. *Poultry Sci.* **64**: 1678-1684.
- GIAMBRONE J.J., EWERT D.L., WIATT R.D. y C.S. EIDSOM. 1978. Effect of aflatoxin on the humoral and cell-mediated immuno systems of chicken. *Am. J. Vet. Res.* **39**: 305-308.
- HARVEY R.B., KUBENA L.F., HUFF W.E., ELISSALDE M.H. y T.D. PHILIPPS. 1991. Haematologic and immunologic toxicity of deoxynivalenol (DON) contaminated diets to growing chickens. *Bull. Environ. contam. toxicol.* **46** (3): 410-416.
- HUFF W.E., KUBENA L.F., HARVEY R.B. y J.A. DOERR. 1988. Mycotoxin interactions in poultry and swine. *J. Anim. Sci.* **66** (9): 2351-2355.
- MEKHANCHA-DAHEL C., LAFARGE-FRAYSSINET C. y C. FRAYSSINET. 1990. Immunosuppressive effects of four trichothecenes. *Food Add. Cont.* **7** (Supp.): 94-96.
- MICHAEL G.Y., THAXTON P. y P.B. HAMILTON. 1973. Impairment of the reticuloendothelial system of chickens during aflatoxicosis. *Poultry Sci.* **52**: 1206-1207.
- MILLER J.D. 1991. Significance of grain mycotoxins for health and nutrition. *ACIAR Proc.* **36**: 126-135.
- MOHIUDDIN S.M., REDDY M.V., REDDY M.M. y K. RAMAKRISHNA. 1986. Studies on phagocytic activity and haematological changes in aflatoxicosis in poultry. *Ind. Vet. J.* **63**: 442-445.
- NEWBERNE P.M. 1973. Chronic aflatoxicosis. *J.A.V.M.A.* **163**: 1262-1267.
- OKOYE J.O.A. y C.N. OKEKE. 1986. Pathogenicity of an isolate of *Aspergillus flavus* in chickens. *Avian Pathol.* **15**: 259-270.
- PESTKA J.J. y G.S. BONDY. 1990. Alteration of immune function following dietary mycotoxin exposure. *Can. J. Phys. Pharmac.* **68**: 1009-1016.
- PIER A.C. 1973. Effects of aflatoxin on immunity. *J.A.V.M.A.* **163**: 1268-1269.
- PIER A.C., FICHTNER R.E. y S.J. CYSEWSKI. 1977. Effects of aflatoxin on the cellular immune system. *Ann. Nutr. Alim.* **31**: 781-788.

- PIER A.C., HEDDLESTON K.L., CYSEWSKI S.J. y J.M. PATTERSON. 1971. Effect of aflatoxin on immunity in turkeys. II. Reversal of impaired resistance to bacterial infection by passive transfer of plasma. *Avian Dis.* **15**: 381-387.
- RAINA J.S. y B. SINGH. 1991. Prevalence and pathology of mycotoxicosis in poultry in Punjab. *Ind. J. Anim. Sci.* **61** (7): 671-676.
- RICHARD J.L., PIER A.C., CYSEWSKI S.J. y C.K. GRAHAM. 1973. Effect of aflatoxin and aspergilosis on turkey poults. *Avian Dis.* **17**: 111-121.
- STEWART R.G., SKEELES J.K., WYATT R.D., BROWN J., PAGE R.K., RUSSELL I.D. y P.D. LUKERT. 1985. The effect of aflatoxin on complement activity in broiler chickens. *Poultry Sci.* **64**: 616-619.
- THAXTON J.P., TUNG H.T. y P.B. HAMILTON. 1974. Immunosuppression in chickens by aflatoxin. *Poultry Sci.* **53**: 721-725.
- UBOSI C.O., GROSS W.B., HAMILTON P.B., EHRICH M. y P.B. SIEGEL. 1985. Aflatoxin effects in white leghorn chickens selected for response to sheep erythrocyte antigen. 2. Serological and organ characteristics. *Poultry Sci.* **64**: 1071-1076.