

ARTÍCULO ORIGINAL

Efecto del metronidazol en pollos de carne con síndrome ascítico

César Aquiles **Lázaro*** de la Torre^I, Pedro **Angulo**^{II} Herrera, Miguel **Ara**^{III} Gómez, Olga **Li Elías**^{IV},
Luis Antonio **Hoyos Sifuentes**^{IV}

^IUniversidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Posgrado, Jr. Puno 1002, Lima 1-Perú. Correo electrónico: aquil18@yahoo.com; ^{II}Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria, Laboratorio de Farmacología y Toxicología, Av. Circunvalación Cdra. 28, Lima 41 - Perú. Correo electrónico: pangulo@unmsm.edu.pe; ^{III}Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria, Laboratorio de Bioquímica, Nutrición y Alimentación Animal, Av. Circunvalación Cdra. 28, Lima 41 - Perú. Correo electrónico: miguelara49@gmail.com; ^{IV}Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria, Laboratorio de Patología Clínica, Av. Circunvalación Cdra. 28, Lima 41 - Perú. Correo electrónico olgalie@hotmail.com; veter_stone4@hotmail.com

RESUMEN: Con el objetivo de determinar el efecto del metronidazol 0.1% sobre los niveles de ON, hemoglobina, hematocrito, índice cardíaco, peso corporal y mortalidad en pollos de carne inducidos al síndrome ascítico en altura. Fueron utilizados trescientos pollos de carne distribuidos en tres grupos: Nivel del mar (criados a nivel del mar), Altura (criados a 3.320 msnm) y Altura-Metronidazol (criados a 3.320 msnm y suplementados con metronidazol al 0,1% en agua de bebida). Los pollos fueron criados por 42 días en condiciones similares; durante este periodo fue evaluada condición corporal y mortalidad. Cada semana fueron seleccionados siete pollos de cada grupo para colectar muestras de sangre utilizada en la evaluación de niveles plasmáticos de óxido nítrico, hematocrito y hemoglobina, asimismo fueron disecados los corazones de estas aves para evaluar el índice cardíaco. Los resultados mostraron que grupo Altura-Metronidazol incrementó significativamente los niveles plasmáticos de óxido nítrico los primeros 21 días de crianza, una mejora en la ganancia de peso y una reducción significativa de la mortalidad relacionada al síndrome ascítico en comparación al grupo Altura; sin embargo, ninguno de estos grupos mostro resultados comparables a los del grupo criado a nivel del mar el cual evidenció mejores promedios en ganancia de peso y ninguna mortalidad relacionada al síndrome ascítico. Los otros parámetros evaluados no evidenciaron alteraciones significativas. Estos resultados sugieren que el metronidazol tiene un efecto benéfico en el control del síndrome ascítico en pollos de carne y podría ser considerado como donador de óxido nítrico.

Palabras clave: avicultura, ascitis, óxido nítrico, metronidazol.

Effect of metronidazole in broiler chickens with ascitic syndrome

ABSTRACT: The aim of this study was to determine the effect of metronidazole on levels of NO, hemoglobin, hematocrit, heart rate, body weight and mortality in broiler with ascitic syndrome induced by high altitude. Three hundred broilers chickens were used and distributed in three groups: Sea level (raised at sea level), Altitude (raised at 3320 masl) and Altitude-metronidazole (raised at 3320 masl and supplemented with 0.1% metronidazole). Broiler chickens were bred 42 days under similar conditions. During this period, the body weight and the mortality were evaluated. Each week, seven broilers from each group were used to collect blood samples for nitric oxide (NO), hematocrit, and hemoglobin determination. The hearts were dissected for cardiac

* aquil18@yahoo.com

Av. Circunvalación Cdra. 28, Lima 41 – Perú

Fax: 619700 anexo 5018

rate evaluation. The Altitude-metronidazole group showed a significant increase to nitric oxide levels in the first 21 days of the experiment, an improvement in body weight and a significant reduction of mortality related to the ascitic syndrome, compared with the Altitude group. However, none of these groups showed better results compared with that of the Sea level group, which demonstrated the best averages in body weight and no mortality related to the ascitic syndrome. The other parameters evaluated showed no significant alterations. These results suggest that metronidazole has a beneficial effect in the control of the ascitic syndrome in broiler chickens and could be considered as a nitric oxide donor.

Key words: poultry, ascites, nitric oxide, metronidazole.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad la avicultura mundial ha logrado un incremento significativo de la producción de carne debido principalmente a una serie de avances relacionados con el manejo genético, sistemas de alimentación y crianza, programas de prevención y control sanitarios, entre otros; este desarrollo tuvo como objetivo principal conseguir un incremento de la masa muscular de las aves en el menor tiempo posible; sin embargo, este desarrollo no fue similar en los sistemas cardiaco y respiratorio los cuales no consiguen realizar sus funciones básicas, este desequilibrio puede originar la presentación de algunas enfermedades metabólicas (1).

Una de estas enfermedades es el síndrome ascítico la cual se origina por un metabolismo basal alto inducido por una serie de factores climáticos como la altura y bajas temperaturas, y/o metabólicos relacionados a una sobrealimentación y un incremento rápido de la masa muscular. Estos factores provocan un incremento de los requerimientos de oxígeno tisular, un aumento del flujo cardíaco e hipertensión pulmonar, desencadenando la presentación de ascitis e hipertrofia cardíaca derecha (2). Estos eventos son más evidentes en pollos de carne debido a que esta especie posee una reducida capacidad vascular en órganos vitales como el corazón y los pulmones (3, 4). La importancia de este síndrome radica en las pérdidas económicas que representa para la industria avícola mundial estimadas en un billón de dólares americanos (1).

Diversos estudios han relacionado al óxido nítrico (ON) con la aparición del síndrome ascítico, esta molécula sería responsable de regular la relajación de la musculatura lisa de los vasos sanguíneos pulmonares el cual es un factor clave para un adecuado intercambio gaseoso; como consecuencia, variaciones en los niveles de ON serían determinantes en la patogénesis de la hipertensión pulmonar crónica (5, 6). Angulo *et al.* (7) reportaron que pollos de carne criados de manera artesanal producían niveles elevados de ON en com-

paración con los mamíferos, el mismo grupo de investigación relacionó las variaciones de los niveles de ON con la presentación de ascitis en pollos de carne criados en una altura superior a 3.000 m sobre el nivel del mar (8).

Las diversas evidencias de la participación del ON en el síndrome ascítico han derivado en el estudio de sustancias donadoras de esta molécula. El metronidazol, compuesto nitroimidazólico utilizado en el tratamiento de infecciones producidas por protozoos y bacterias anaeróbicas, posee un radical $-NO_2$ dentro de su estructura heterocíclica (9), el cual podría actuar como donador de ON. El presente trabajo tuvo como objetivo determinar el efecto del metronidazol (0,1%) sobre los niveles de ON, hemoglobina, hematocrito, índice cardíaco, peso corporal y mortalidad en pollos de carne inducidos al síndrome ascítico en altura.

MATERIALES Y MÉTODOS

Trescientos pollos Cobb-Vantress de un día de edad fueron distribuidos aleatoriamente en tres grupos experimentales: Nivel del mar, criados a nivel del mar; Altura, criados a 3.320 msnm y Altura-Metronidazol, criados a 3.320 msnm y suplementados con metronidazol al 0.1% (Sigma-Aldrich Chemical Co.) en agua de bebida. Todos los grupos siguieron un mismo protocolo de crianza. Las aves fueron colocadas en galpones con temperatura controlada (32°C para el primer día de vida y reducida gradualmente hasta alcanzar 22 °C a los 21 días de vida, manteniéndose así hasta el final de la crianza), ventilación controlada (sistema de cortinas y ventiladores) e iluminación (ciclo de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad). La dieta fue *ad libitum* a base de alimento comercial (Iniciarina Purina® desde el día 1 hasta el día 21 de edad y Engordina Purina® desde el día 21 hasta el día 42 de edad), los cuales cumplían los requerimientos nutricionales para pollos de carne. Para inducir a las aves al síndrome ascítico los grupos correspondientes fueron trasladados al Instituto Veterinario de Investiga-

ción del Trópico y de Altura (IVITA) ubicado en el Valle del Mantaro (Huancayo, Perú), ubicado a una altitud de 3.320 msnm (10).

Las observaciones experimentales fueron realizadas los días 7, 14, 21, 28, 35 y 42 de crianza mediante la selección aleatoria de 7 pollos por grupo. El peso de las aves fue determinado por medio de una balanza digital y luego del sacrificio (dislocación cervical) fueron obtenidas muestras de sangre de las venas yugulares para determinar los valores de ON, hemoglobina y hematocrito. Finalmente se procedió a retirar el corazón de cada ave para evaluar el índice cardíaco.

El óxido nítrico fue determinado indirectamente a través de la cuantificación de nitrito (metabolito estable), para este objetivo 3-5 ml de sangre con heparina fueron centrifugados por 10 minutos a 1370 g, posteriormente fue realizada la desproteínización de 0,8 ml de plasma separado adicionando 0,6 ml de agua destilada; 0,1 ml de NaOH 0,3M y 0,1 ml de ZnSO₄ 5%; esta mezcla fue homogenizada y centrifugada por 10 minutos a 1789 g; seguidamente para reducir los nitratos a nitritos fueron adicionados 5g de cadmio (Sigma-Aldrich Chemical Co.). Finalmente 1 ml de la solución fue mezclada con 0,5 ml de sulfanilamida 1% (Reactivo de Griess A) y luego de 10 minutos de reposo fue adicionado 0,5 ml de N-1-naftil-etilenediamida dihidroclorido 0,1% (Reactivo de Griess B) observándose la formación de una coloración rosácea. La absorbancia del cromóforo fue determinada con un espectrofotómetro UV - VIS LaboMed con una longitud de onda de 546 nm (11).

Los valores de hemoglobina fueron obtenidos mediante el método de la cianometahemoglobina (12) y la determinación del valor del hematocrito se obtuvo mediante la técnica del microhematocrito llenando tubos capilares con sangre periférica. El índice cardíaco fue obtenido mediante la relación entre el peso del ventrículo total y el ventrículo derecho, para esto el corazón fue extraído de la cavidad torácica para luego proceder con la separación y pesado de los ventrículos (13).

La mortalidad fue evaluada considerando un n=58 debido a que las aves seleccionadas para la obtención de los otros parámetros no fueron consideradas; así, la mortalidad relacionada al síndrome ascítico fue determinada contabilizando las aves muertas durante el periodo del experimento y que a la necropsia fueron encontradas con signos de cardiomegalia, hidropericardio, ascitis y congestión generalizada los cuales son compatibles con el síndrome ascítico (14).

Los resultados de peso vivo, ON, hemoglobina, hematocrito e índice cardíaco fueron modelados en un

diseño completamente al azar con alturas como parcelas principales, metronidazol como sub-parcelas y días de evaluación como sub-subparcelas utilizando el PROC MIXED de SAS® V 8.01. Las pruebas de significancia para las comparaciones mencionadas, así como el error estándar apropiado para los límites de confianza de las medias fueron obtenidas a través de la evaluación de efectos simples-simples pertinentes. El efecto de la altura y del metronidazol sobre la mortalidad debida al síndrome ascítico fue evaluado mediante tablas de contingencia, usando χ^2 como criterio de independencia. Todas las pruebas estadísticas usaron 0,05 como nivel de significación.

RESULTADOS

El efecto del metronidazol sobre los niveles de ON en los pollos criados en altura fue observado a lo largo del experimento; el grupo tratado con este fármaco evidenció niveles altos de ON en la primera semana de crianza los cuales comenzaron a descender gradualmente hasta la cuarta semana cuando empezaron a equipararse con los valores encontrados en los grupos criados a nivel del mar y a 3.320 msnm que no recibieron tratamiento de metronidazol (Fig. 1).

La crianza en condiciones de altura provocó un incremento significativo de los niveles de hemoglobina e índice cardíaco durante todo el experimento y del hematocrito a partir del día 21 en comparación del grupo criado a nivel del mar; sin embargo, no fueron observadas diferencias significativas en estas tres variables entre los grupos Altura y Metronidazol-Altura (Tabla 1).

La evolución del peso corporal de los grupos es apreciada en la Fig. 2, siendo que el grupo criado a nivel del mar mostró los mejores promedios durante todo el experimento. En general, los grupos Altura y Altura-Metronidazol presentaron pesos similares hasta las últimas dos semanas cuando se observó un ligero incremento a favor del grupo tratado con metronidazol; sin embargo, este incremento no alcanzó los valores de peso del grupo Nivel del mar.

Los grupos criados en altura evidenciaron una alta mortalidad relacionada al síndrome ascítico siendo que el grupo Altura fue el que alcanzó el nivel más alto (48/58) seguida del grupo Altura-metronidazol (29/58); contrariamente, la mortalidad asociada al síndrome ascítico no fue apreciada a nivel del mar (Tabla 2).

DISCUSIÓN

La reducción paulatina de los niveles plasmáticos de ON en el grupo criado en altura y tratado con

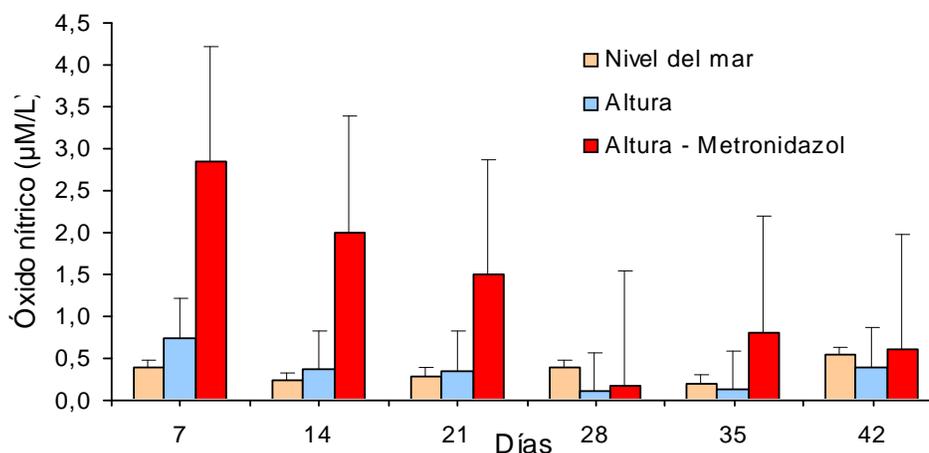


FIGURA 1. Evolución de los niveles plasmáticos de ON ($\mu\text{M/L}$) en pollos de carne criados a nivel del mar, Altura (3.320 msnm) y Altura – Metronidazol (3.320 msnm con Metronidazol 0.1%). La longitud de las barras de error representan el $LC_{0.95}$ de las medias correspondientes ($n = 7$)./ *NO plasmatic levels ($\mu\text{M/L}$) evolution in Sea level, Altitude (3,320 masl) and Altitude-metronidazole (3,320 masl with Metronidazole 0,1%) bred broiler chickens. The length of error bars represents the $CL_{0.95}$ of the corresponding averages ($n = 7$).*

TABLA 1. Evolución de los niveles de hematocrito (%), hemoglobina (g/dl) e índice cardíaco en pollos de carne criados a nivel del mar, Altura (3.320 msnm) y Altura-Metronidazol (3.320 msnm con Metronidazol 0.1%) durante los 42 días del experimento, expresados en promedio \pm desvió estándar./ *Hematocrit (%), Hemoglobin levels (g/dl) and cardiaca index evolution in Sea level, Altitude (3,320 masl) and Altitude-metronidazole (3,320 masl with Metronidazole 0,1%) bred broiler chicken during the 42 days of the experiment expressed in average \pm estándar deviation.*

Días	Grupo Nivel del Mar	Grupo Altura	Grupo Altura-Metronidazol
Hematocrito (%)			
7	21.42 \pm 4.04a	18.00 \pm 3.22a	18.71 \pm 1.80a
14	26.00 \pm 1.63a	22.43 \pm 5.77a	21.86 \pm 2.48a
21	28.57 \pm 2.44a	38.00 \pm 4.20b	30.29 \pm 2.50a
28	27.86 \pm 2.04a	40.43 \pm 4.43b	38.72 \pm 6.78b
35	28.43 \pm 1.90a	43.43 \pm 4.58b	43.86 \pm 4.53b
42	28.00 \pm 1.00a	37.43 \pm 3.15b	37.71 \pm 7.16b
Hemoglobina (g/dL)			
7	3.64 \pm 0.59a	7.40 \pm 0.46b	7.54 \pm 0.58b
14	3.74 \pm 0.35a	9.36 \pm 2.27b	8.03 \pm 0.52b
21	4.97 \pm 0.82a	9.97 \pm 1.20b	7.78 \pm 0.85c
28	6.50 \pm 0.72a	10.39 \pm 1.17b	11.13 \pm 1.97b
35	7.13 \pm 1.85a	12.53 \pm 1.28b	12.34 \pm 1.62b
42	6.77 \pm 0.69a	11.24 \pm 0.93b	10.3 \pm 1.80b
Índice cardíaco			
7	0.18 \pm 0.02a	0.30 \pm 0.03b	0.27 \pm 0.02b
14	0.25 \pm 0.02a	0.36 \pm 0.02b	0.33 \pm 0.01c
21	0.25 \pm 0.03a	0.41 \pm 0.02b	0.32 \pm 0.07a
28	0.26 \pm 0.02a	0.36 \pm 0.04b	0.36 \pm 0.04b
35	0.27 \pm 0.02a	0.37 \pm 0.07b	0.35 \pm 0.06b
42	0.27 \pm 0.03a	0.33 \pm 0.07a	0.34 \pm 0.07a

Letras en minúscula en las filas indican diferencia significativa entre los grupos

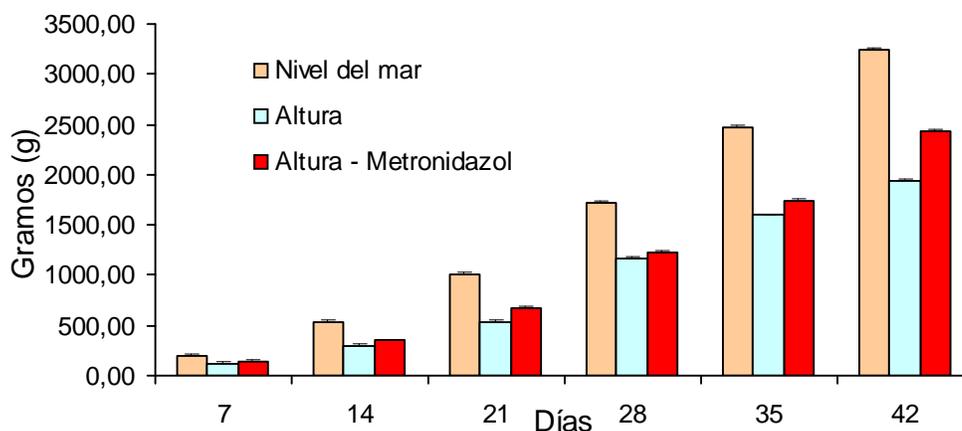


FIGURA 2. Evolución del peso corporal (g) en pollos de carne criados a nivel del mar Altura (3.320 msnm) y Altura - Metronidazol (3.320 msnm con Metronidazol 0.1%). La longitud de las barras de error representan el $LC_{0,95}$ de las medias correspondientes ($n = 7$). / *Corporal weight (g) in Sea level, Altitude (3,320 masl) and Altitude-metronidazole (3,320 masl with Metronidazol 0,1%) bred broiler chickens. The length of error bars represents the $CL_{0,95}$ of the corresponding averages ($n = 7$).*

TABLA 2. Mortalidad relacionada al síndrome ascítico durante los 42 días del experimento ($n=58$). / *Mortality related to ascites syndrome during the 42 days of the experiment ($n=58$).*

Días	Grupo Nivel del Mar	Grupo Altura	Grupo Altura-Metronidazol
7	0	0	0
14	0	6	3
21	0	7	6
28	0	14	13
35	0	11	5
42	0	10	2
Total	0	48	29

metronidazol desde el inicio del experimento sugiere un fenómeno de consumo de ON por el organismo del ave, posiblemente siendo utilizado en un intento por regular el tono vascular. Recientemente fue postulado que una inadecuada producción de ON sería el evento primario en la patogénesis de la hipertensión pulmonar en aves expuestas a hipoxia crónica (6).

El uso de metronidazol como posible donador de ON en casos de inflamación intestinal aguda fue estudiado en ratas, encontrándose que la administración de este fármaco incrementaba los valores de ON ejerciendo un efecto protector y antiinflamatorio (15, 16). El mecanismo de acción del metronidazol como donador de óxido nítrico no ha sido determinado con precisión; sin embargo, se ha postulado que la liberación de ON estaría relacionada a la reducción del radical NO_2^- presente en los fármacos del grupo de los

nitroimidazoles (17), los cuales son capaces de producir compuestos intermediarios nitrogenados que funcionarían como agentes antimicrobianos. Esta teoría fue corroborada cuando fue utilizado un nitroimidazol experimental (PA-824) para el tratamiento de tuberculosis, el cual luego de ser activado por una enzima nitroreductasa generó una serie de metabolitos con efectos antimicrobianos, incluyendo al ON (18,19).

El incremento de la hemoglobina debido a la crianza en altura fue esperado. La baja presión parcial de oxígeno condiciona una mayor producción de eritrocitos, los cuales son liberados rápidamente a la circulación; sin embargo, la mayoría de éstos son inmaduros y su capacidad para fijar oxígeno es reducida, lo que indica que la cantidad de eritrocitos no necesariamente contribuiría en la regulación de captación de oxígeno (20). Con referencia al hematocrito, los resultados hacen suponer que el mecanismo por el cual el ave regula la eritropoyesis no está relacionado directamente a los efectos del ON. Algunos investigadores observaron valores altos de hematocrito (31.5%) en pollos sanos sometidos a condiciones que predisponen el síndrome ascítico (21).

El metronidazol no modificó significativamente los valores de índice cardíaco de los pollos criados en altura. Los valores altos de índice cardíaco están asociados a condiciones de ascitis e hipertrofia cardíaca, en pollos de carne valores de índices cardíacos superiores a 0,37 están relacionados a ascitis (22). Un experimento determinó que pollos de carne provenientes de granjas ubicadas en diferentes altitudes (1.676, 2.353 y 2.680 msnm) presentaron valores pesos de

ventrículo derecho iguales o superiores al ventrículo izquierdo en aves con signos de síndrome ascítico (23).

El comportamiento productivo de las aves evaluadas en este estudio refleja el efecto de la altura y del metronidazol sobre el ON plasmático, hemoglobina, hematocrito e índice cardíaco. El efecto del metronidazol como donador de ON hizo posible que los pollos de carne utilicen esta molécula para revertir la reducción de la capacidad de ventilación pulmonar, mejorando el intercambio gaseoso, lo cual se tradujo en un aumento del peso vivo (24).

Los resultados presentados en este experimento son comparables con otros estudios; así, pollos de carne criados en ambientes con inadecuada cantidad de O₂ mostraron una disminución significativa en la ganancia de peso y consumo de alimento (25); asimismo, pollos criados a una altura inferior (1.940 msnm) mostraron variaciones en ganancia de peso y consumo de alimento, concluyendo que la alta demanda metabólica sumado a la insuficiente disponibilidad de oxígeno por la altura, son los factores más importantes para la presentación del síndrome ascítico (26).

El grupo tratado con metronidazol y criado en altura presentó una reducción de la mortalidad lo cual sugiere que este fármaco tuvo algún efecto en el control del síndrome ascítico. Es evidente que la alta mortalidad relacionada con el síndrome ascítico observada en nuestro experimento (48/58) fue debida a la altura; en estas condiciones, la baja presión parcial del oxígeno atmosférico podría producir una vasoconstricción pulmonar lo cual incrementaría la resistencia vascular provocando una hipertrofia ventricular derecha resultando en la presentación del síndrome ascítico (10). La mortalidad relacionada con la altura también fue observada por investigadores mexicanos que realizaron una recopilación de datos en varias granjas comerciales de pollos de carne ubicadas a 2.216 msnm encontrando un 5,4% de mortalidad asociada al síndrome ascítico y más evidente en aves de 21 días de edad, tiempo en el cual el crecimiento es más acelerado (27). Por otra parte, otro grupo de investigación reportó una mortalidad de 44% relacionada a falla cardíaca e hipertensión pulmonar en pollos de carne criados a 2.600 msnm (28).

El metronidazol incrementó significativamente los niveles plasmáticos de ON los primeros 21 días de crianza; asimismo mejoró la ganancia de peso y redujo significativamente la mortalidad relacionada al síndrome ascítico; sin embargo, mejores promedios para estos parámetros fueron observados en pollos criados a nivel del mar. Estos resultados nos hacen pensar en un rol benéfico del metronidazol como un posible donador de ON.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro especial agradecimiento al Instituto Veterinario de Investigaciones del Trópico y Altura (IVITA) del Mantaro por haber cedido sus instalaciones para la realización de parte del trabajo experimental. César Lázaro agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONCYTEC) por haber otorgado el apoyo financiero mediante una Beca de Posgrado en Universidades Peruanas – Convocatoria 2005.

REFERENCIAS

1. Currie JW. Ascites in poultry: Recent investigations. *Avian Pathol.* 1999;28:313-326.
2. Ayón M, S Cueva. Adaptación del ganado bovino a la altura. Publicación Técnica de la Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú; 1998. (Serie de Publicaciones Técnicas; 38)
3. Wang J, Wang X, Xiang R, Sun W. Effect of L-NAME on pulmonary arterial pressure, plasma nitric oxide and pulmonary hypertension syndrome morbidity in broilers. *Brit Poultry Sci.* 2002;43:615-620.
4. Tan X, Pan J, Li J, Liu Y, Sun W, Wang X. L-Arginine inhibiting pulmonary vascular remodelling is associated with promotion of apoptosis in pulmonary arterioles smooth muscle cells in broilers. *Res Vet Sci.* 2005;79:203-209.
5. Hampl V, Herget J. Role of nitric oxide in the pathogenesis of chronic pulmonary hypertension. *Physiol Rev.* 2000;80:1337-1372.
6. Moreno M, Hernandez A. Nitric oxide synthase expression in the endothelium of pulmonary arterioles in normal and pulmonary hypertensive chickens subjected to chronic hypobaric hypoxia. *Avian Dis.* 2003;47:1291-1297.
7. Angulo P, Espinoza J, Fernández V, Díaz D. Los niveles elevados de nitritos en pollos de carne proceden del óxido nítrico. *Rev Cienc Vet.* 2004;20(3):3-7.
8. Angulo P, Espinoza J, Fernández V, Díaz D. Primer reporte sobre niveles elevados de nitritos en plasma de pollos de carne, ¿un hallazgo trascendental? *Rev Cienc Vet.* 2004;20(2):3-5.

9. Raether W, Hanel H. Nitroheterocyclic drugs with broad spectrum activity. *Parasitol Res.* 2003;90(1):19-39.
10. Angulo Herrera P, Andamayo Flores DE, Ruiz Gómez, G. Primera evidencia experimental de la participación del óxido nítrico en la patología de altura utilizando dos modelos animales. En: III Encuentro Científico Internacional de Invierno 30 Julio - 02 Agosto. Lima, Colegio Médico del Perú; 2004.
11. Miranda K, Espey MG, Wink DA. A rapid simple spectrophometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide-Biol Ch.* 2001;5(1):62-71.
12. Benjamín M. Manual de patología clínica en veterinaria. 3ª ed. México DF: Limusa; 1991.
13. Hassanzadeh M, Gilanpour H, Charkhkar S, Buyse J, Decuypere E. Anatomical parameters of cardiopulmonary system in three different lines of chickens: further evidence for involvement in ascites syndrome. *Avian Pathol.* 2005;34(3):188-193.
14. McGovern RH, Feddes JR, Robinson FE, Hanson JA. Analysis of right ventricular areas to assess the severity of ascites syndrome in broiler chickens. *Poultry Sci.* 1999;78:62-65.
15. Rojas Porto W. El metronidazol como donador de óxido nítrico en el mecanismo de la actividad protectora y antiinflamatoria en una inflamación intestinal aguda experimental. [tesis de Bachiller]. Perú: Universidad Norbert Wiener, Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2004.
16. Angulo P. 2009. Rol del óxido nítrico en modelos experimentales propuestos para inducir inflamación gástrica e intestinal en ratas. [tesis de Doctorado]. Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2009.
17. Rao DN, Mason RP. Generation of nitro radical anions of some 5-nitrofurans, 2- and 5-nitrimidazoles by norepinephrine, dopamine, and serotonin. A possible mechanism for neurotoxicity caused by nitroheterocyclic drugs. *J Biol Chem.* 1987;262(24):11731-11736.
18. Nathan C. An antibiotic mimics immunity. *Science* 2008;322:1337-1338.
19. Singh R, Manjunatha U, Boshoff IM, Ha YH, Niyomrattanakit P, Ledwidge R, et al. PA-824 kills nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis* by intracellular NO release. *Science.* 2008;322:1392-1395.
20. Baghbanzadeh A, Decuypere E. Review article: Ascites syndrome in broilers: physiological and nutritional Perspectives. *Avian Pathol* 2008;37(2):117-126.
21. Scheele CW, Van Der Klis JD, Kwakernaak C, Buys N, Decuypere E. Haematological characteristics predicting susceptibility for ascites. 2. High haematocrit values in juvenile chickens. *Brit Poultry Sci.* 2003;44(3):484-489.
22. Lubritz DL, McPherson BN. Effect of genotype and cold stress on incidence of ascites in cockerels. *J Appl Poultry Res.* 1994;3:171-178.
23. Paasch L. Desarrollo de algunas investigaciones sobre el síndrome ascítico en México. *Cienc Vet.* 1991;5:1-11.
24. Fedde MR, Weigle GE, Wideman RF. Influence of feed deprivation on ventilation and gas exchange in broilers: relationship to pulmonary hypertension syndrome. *Poultry Sci.* 1998;77:1704-1710.
25. Beker A, Vanhooser SL, Swartzlander HJ, Teeter RG. Graded atmospheric oxygen level effects on performance and ascites incidence in broilers. *Poultry Sci.* 2003;82:1550-1553.
26. Arce J, Avila E, Lopez C, Garibay T, Martinez A. Body weight, feed-particle size, and ascites incidence revisited. *J Appl Poultry Res.* 2009;18:465-471.
27. López C, Arce CJ, Avila G, Vasquez C. Investigaciones sobre el Síndrome ascítico en pollos de engorda. *Cienc Vet.* 1991;5:13-48.
28. Jiménez D, Lozano EC, Hernandez A, Florez H, Pulido M. Presión parcial de oxígeno, pH, hematocrito, hemoglobina e índice cardíaco en pollos de engorde a 2.600 metros sobre el nivel del mar. *Arch Med Vet.* 1998;30(1):234-238.

Recibido: 7-1-2012.

Aceptado: 19-10-2012.