

USO ESTRATÉGICO DE ADITIVOS: IMPACTO SOBRE EL EQUILIBRIO Y SALUD GASTROINTESTINAL DEL LECHÓN

SORACI AL^{1,2}, AMANTO F⁴, HARKES R⁵, PÉREZ DS^{1,2}, MARTÍNEZ G^{1,3},
DIEGUEZ SN^{1,3}, TAPIA MO^{1,2}

¹ Área Toxicología, Dpto. de Fisiopatología, Fac. Cs. Veterinarias, UNCPBA-Tandil

² CONICET, Comisión Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas

³ CIC, Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires

⁴ Área Producción Porcina, Dpto. Prod. Animal, Fac. Cs. Veterinarias, UNCPBA-Tandil

⁵ Director Técnico Laboratorio Bedson S.A

RESUMEN: Durante mucho tiempo se pensó que el rol del intestino se limitaba solamente a la digestión de los alimentos y a la absorción de nutrientes. Numerosos trabajos de investigación han demostrado la contribución del intestino al plano metabólico e inmunológico general del animal. En consecuencia, suministrar un alimento de excelente calidad, balanceado en su composición para una categoría de animal determinada, no garantiza el buen desarrollo de parámetros zootécnicos. El tubo digestivo debe encontrarse en condiciones fisiológicas óptimas para metabolizar los nutrientes aportados, como así también afrontar la continua e importante entrada de antígenos orales. El correcto equilibrio de las funciones intestinales representa la clave para el logro de una buena “performance” productiva. Los aditivos son incorporados a los alimentos con el objetivo de prevenir y/o tratar diferentes situaciones fisiopatológicas que atentan contra la salud y equilibrio gastrointestinal. El conocimiento de las acciones y efectos de los aditivos es esencial para el uso racional de los mismos.

PALABRAS CLAVES: salud gastrointestinal, lechón, aditivos

STRATEGIC USE OF ADDITIVES: IMPACT ON GASTRO-INTESTINAL EQUILIBRIUM -HEALTH IN PIGLETS

ABSTRACT: For a long time, it was considered that the role of the intestine was limited to food digestion and absorption of nutrients. Numerous scientific works have demonstrated the intestine contribution to the overall metabolic and immunological status of the animal. Administering a well-balanced excellent-quality diet for an animal's category does not guarantee a good development of zootechnic parameters. The digestive tube must be under optimal physiological conditions in order to metabolize the administered nutrients as well as to face the continuous and important income of oral antigens. The proper balance of the intestinal functions represents the key to achieve a good productive performance. Additives are incorporated to feed with the purpose of preventing and/or treating different physio-pathological conditions that adversely affect the gastro-intestinal equilibrium and health. The knowledge of additive's actions and effects is essential for the rational use of them.

KEY WORDS: gastrointestinal health, piglets, additives

Fecha de recepción: 09/09/09

Fecha de aprobación: 07/06/10

Dirección para correspondencia: A L Soraci. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, Tandil, CP 7000, Buenos Aires, Argentina.

E-mail: alejandro@vet.unicen.edu.ar

INTRODUCCIÓN

INTESTINO DEL CERDO: ALGUNOS ASPECTOS MORFO-FISIOLÓGICOS DE IMPORTANCIA

El intestino del cerdo es sin lugar a dudas uno de los órganos que experimenta una extraordinaria transformación en un periodo de tiempo muy corto (1). Dentro de los mamíferos, el cerdo ocupa el segundo lugar, luego de la rata, en desarrollar dichas transformaciones. El lechón al nacimiento posee en promedio un largo y diámetro intestinal de 2.15 y 0.65 cm, respectivamente (1, 2). En menos de 50 días estos valores se cuadruplican (2).

El intestino de un cerdo en crecimiento consume alrededor de 20-25 % del oxígeno del organismo (2). La renovación de proteínas es muy rápida, llegando a reemplazar el 50% de su contenido proteico por día (3). Entre las proteínas sintetizadas por el intestino, un elevado porcentaje es secretado hacia la luz intestinal bajo la forma mucina y células de descamación, mientras que sólo un 10 % de la proteína total sintetizada por el tracto gastrointestinal se acumula como masa tisular (3, 4).

MUCOSA INTESTINAL

La mucosa intestinal es una estructura que participa en los procesos de digestión - absorción de nutrientes y provee una barrera fisicoquímica, metabólica e inmunológica contra la entrada de compuestos xenobióticos y toxinas, macromoléculas y microorganismos (bacterias, virus, hongos) al organismo. La mucosa intestinal del cerdo tiene una superficie aproximada de 300 m² (superficie equivalente a una cancha de tenis) (1,2, 5, 6).

EPITELIO INTESTINAL

Las células intestinales (enterocitos) se disponen en forma de monoestrato y en relación con células endocrinas, inmunes y células globulares o caliciformes (goblet cells) productoras de mucus (5, 6). La morfología epitelial cambia a lo largo del tracto intestinal, pero en esencia consiste en una región de criptas donde se encuentran la

células madres y de Paneth que participan en funciones de defensa y una región apical (vellosidad) donde las células se encuentran en diferente grado de diferenciación y función (6). Las células epiteliales que alcanzan un determinado grado de diferenciación-maduración mueren y son liberadas a la luz del intestino (extrusado). La velocidad de recambio de las células del epitelio intestinal del lechón es muy rápida, oscilando entre 2-5 días (5, 6).

MUCUS INTESTINAL

El mucus intestinal es una biocapa de cobertura de la mucosa producida por secreción de las células caliciformes (goblet cell) (7). El mucus constituye una barrera de defensa contra microorganismos y agentes fisico-químicos (7, 8). A su vez, cumple funciones de lubricación y transporte entre el contenido presente en la luz intestinal y la superficie del epitelio (9). Desde el punto de vista químico se trata de un gel compuesto en un 95% de agua y electrolitos, carbohidratos, aminoácidos, proteínas y lípidos. Sus propiedades bio-elásticas responden a subunidades de mucina, proteína unida a largas cadenas de carbohidratos que contienen un azúcar neutral de hexosamina (9). Los carbohidratos poseen en sus cadenas terminales grupos sulfatos libres unidos a Ac. Siálico (9, 10).

La producción de mucus es un proceso dinámico y equilibrado de síntesis, secreción y utilización luminal (procesos de reparación de mucosa en sinergia con péptidos epiteliales y/o erosión en el lumen intestinal). Una buena protección mucosal depende de un balance en cantidad de mucus (espesor de la capa de mucus) y calidad (composición de los azúcares de los carbohidratos) (7, 11).

Uno de los mecanismos de defensa del mucus contra microorganismos, se relaciona con la capacidad que tiene la mucina de establecer uniones a través de sus carbohidratos terminales con receptores presentes en la superficie de determinadas bacterias. Dicha interacción impide la fijación a las células epiteliales y su posterior destrucción o invasión intracelular (11, 12, 13, 14).

Tabla I. Se presentan los valores promedio de largo, diámetro, volumen y peso total de intestino en porcentaje de peso vivo, en función de los días post nacimiento y el peso corporal.

| Días Post Nacimiento | Peso Corporal | Largo de intestino | Diámetro de intestino | Volumen | Peso % P.V |
|----------------------|---------------|--------------------|-----------------------|---------|------------|
| 0 | 1,05 | 2,15 | 0,65 | 72 | 0,89 |
| 1 | 1,17 | 3,05 | 0,72 | 130 | 0,93 |
| 6 | 2,07 | 3,85 | 0,78 | 183 | 0,95 |
| 12 | 2,65 | 4,5 | 0,8 | 226 | 0,97 |
| 35 | 8 | 6,55 | 1,62 | 662 | 1,04 |
| 60 | 16 | 9 | 2,4 | 3110 | 1,15 |
| 130 | 50 | 13 | 3,2 | 9744 | 1,23 |
| 215 | 100 | 16,5 | 4,2 | 19182 | 1,23 |

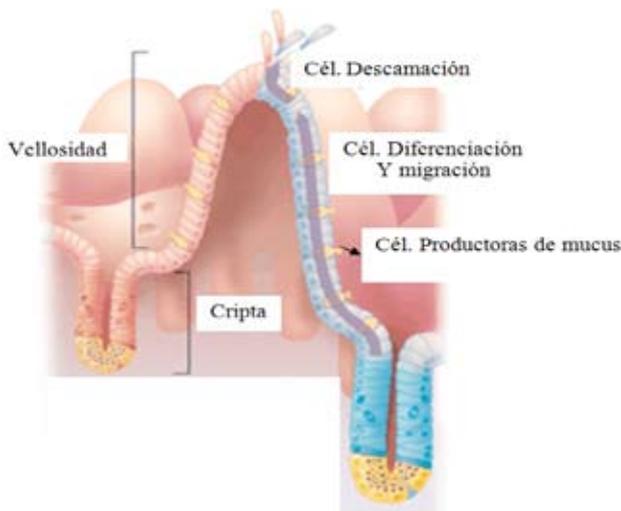


Figura 1. Epitelio Intestinal. En la cripta se encuentran células madres y de Paneth. Las células de la vellosidad son células en diferentes estadios de diferenciación y maduración con funciones digestivas, secretoras (cél. productoras de mucus) y de absorción (región apical de la vellosidad).
 Figure 1. Intestinal Epithelium. Stem and Paneth cells are present in the crypt. Cells of the intestinal villi are cells in different stages of differentiation and maturation, with digestive, secretory (mucous cells) and absorbent (apical region of the villi) functions.

INTESTINO E INMUNIDAD

El sistema inmune mucosal desempeña una doble función. Por una parte, debe identificar nutrientes inocuos y suprimir cualquier respuesta inmune sistémica que se pudiera generar contra ellos. Por otra parte, debe reaccionar para excluir cualquier invasión por virus, bacterias, parásitos y hongos (15).

El sistema inmune intestinal del cerdo depende de una inmunidad no específica a cargo de células Killer, mast cell, APC: Cél. Presentadoras de antígenos, Cél. T-helper, macrófagos y neutrófilos, que actúan a través de mecanismos quimiotácticos y de mecanismos de respuesta inmune a cargo del tejido linfoide asociado al intestino (GALT gut associated lymphoid tissue) (16, 17, 18). El tejido linfoide representa un 30% de la masa intestinal y el 50 % del tejido linfoide del organismo. Se estima que en el cerdo existen alrededor de 10¹⁰ células productoras de anticuerpos/m de intestino El mismo se encuentra a nivel intestinal formado por 2 partes (17, 18).

1. Organizado en placas (placas de Peyer) y nódulos linfáticos intestinales
2. Células inmunes diseminadas en forma difusa a lo largo del tracto intestinal (lámina propia y células intra-epiteliales).

Las placas de Peyer están formadas por múltiples folículos (células B) rodeadas por zonas interfoliculares (Células T). En la lámina propia,

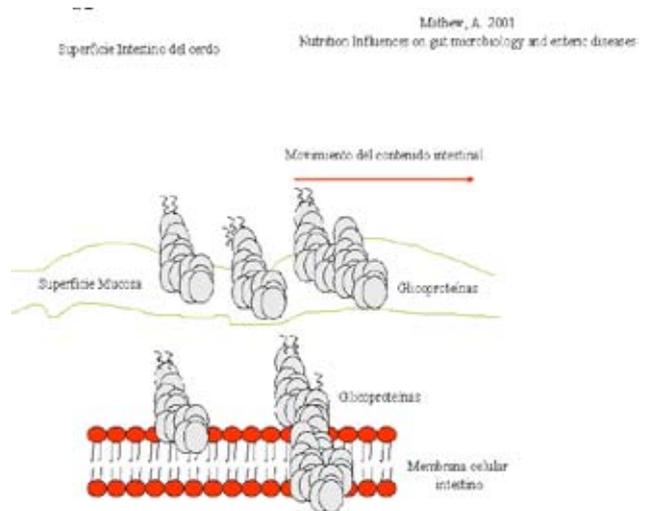


Figura 2. El mucus posee glicoproteínas que actúan como receptores de fijación de bacterias, especialmente *E. coli* (receptor K 88), similares a las glico proteínas de membrana de los enterocitos. Por otro lado, el mucus es pobremente digerido en el intestino delgado alcanzando el intestino grueso, donde sirve de sustrato de fermentación bacteriana.
 Figure 2. Mucus glycoprotein receptors are similar to enterocytes proteins. That allows bacteria to join, specially, *E. Coli* (K 88 receptor), and prevent their fixation and cellular invasion. Additionally, the mucus is probably digested in the small intestine, reaching the large intestine, where it serves as substrate for bacterial fermentation.

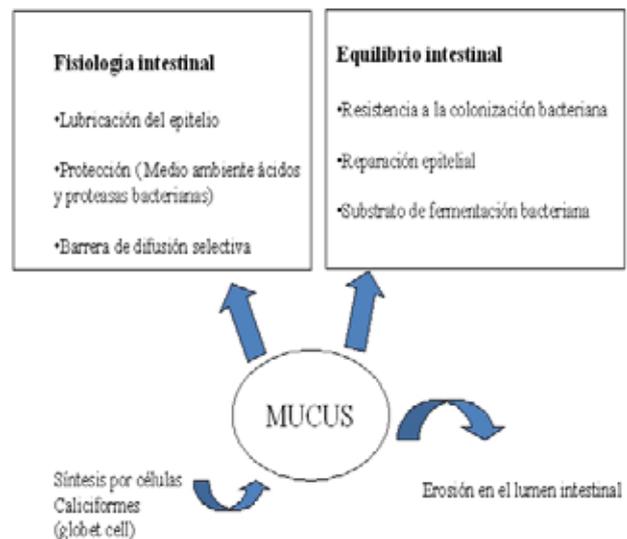


Figura 3. Funciones y propiedades del mucus intestinal.
 Figure 3. Functions and properties of the intestinal mucus.

las células plasmáticas (células B maduras) se encuentran situadas en las criptas, mientras que las células T (CD4+ y CD8+) se encuentran en la vellosidad (7, 18).

El sistema inmune específico participa a través de una respuesta humoral (normalmente dirigida a bacterias) y una respuesta celular (dirigida a células infectadas por virus) (18, 19).

INMUNOGLOBULINAS

IgA e IgM: Representan la barrera inmunológica secretoria principal en el cerdo (IgM, particularmente en animales jóvenes). La IgA es sintetizada por los linfocitos B de las placas de Peyer. La IgA brinda protección al prevenir la adherencia de bacterias y toxinas a las células epiteliales, proceso conocido como exclusión inmune (18, 19).

IgE: Se encuentra asociada a las células cebadas y a la lámina propia. Su importancia radica en la protección contra infecciones parasitarias y en la regulación y ampliación de la respuesta inmune local (18, 20).

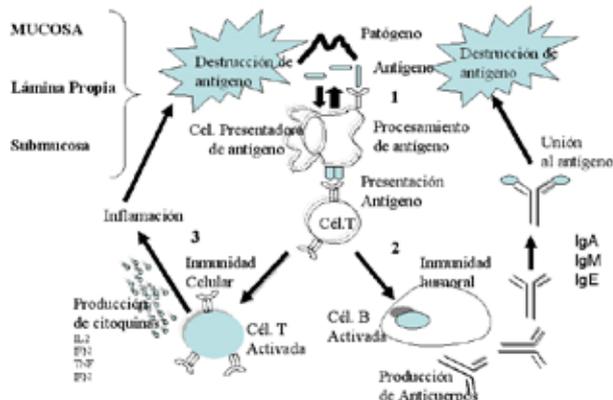


Figura 4. Esquema de la respuesta inmunitaria a nivel intestinal.
Figure 4. Intestinal immune response diagram.

MICROBIOTA

El tracto gastrointestinal del cerdo contiene 10^{14} microorganismos procariotas y eucariotas, valor que resulta 10 veces más alto que el número de las células del cuerpo. La microflora de un cerdo puede albergar a más de 400 especies de bacterias. Esos microorganismos que colonizan el intestino se distribuyen en comunidades extremadamente diferentes y ejercen un marcado efecto en la fisiología intestinal, a nivel morfológico, secreción de mucus, digestión de nutrientes, metabolismo y función inmune. Aunque la microbiota intestinal representa un sistema complejo de interacciones, el rol más estudiado tiene que ver con el efecto protector de determinadas especies de bacterias (*Lactobacillus* y *Bifidobacterias*), contra infecciones entéricas. El mecanismo involucrado se relaciona con una interacción simbiótica con el epitelio intestinal y el sistema inmune mucosal (20, 21, 22).

Funciones de la microbiota

La flora intestinal del cerdo cumple con las siguientes funciones:

1. Participar en la manutención del equilibrio e integración del epitelio intestinal.

2. Barrera protectora competitiva y química (bacteriocinas, fermentación ácida que mantiene un pH relativamente bajo) frente a la invasión de microorganismos.
3. Incrementar la absorción de nutrientes, particularmente mineral (Ca^{++}).
4. Participar en la síntesis metabólica de vitaminas (grupo B y C) y de ácidos grasos volátiles de cadena corta (acético, propiónico y butírico).
5. Estimular el desarrollo de respuesta inmune (a través de comunicaciones cruzadas o *cross-talk* o “negociaciones” entre la microbiota intestinal y el huésped).
6. Metabolismo de urea, sales biliares y ácidos grasos (22).

CRONOLOGÍA DE IMPLANTACIÓN Y COLONIZACIÓN DEL TRACTO GASTROINTESTINAL DEL LECHÓN

Al nacimiento el tracto digestivo del lechón es estéril. Luego del nacimiento y a lo largo de las primeras semanas de vida la sucesiva colonización del intestino es realmente remarcable. Así, transcurrido unas horas del parto se puede encontrar en el intestino del lechón colonias de bacterias procedentes de la madre, por contaminación a través del canal del parto, de heces en la sala de parto y/o durante la lactación. La cronología de colonización de la microbiota muestra en sus inicios, coliformes y estreptococos y bifidobacterias. La flora anaeróbica obligatoria aparece más tarde. Los clostridios están presentes durante un corto período. A medida que el lechón consume leche, la microflora comienza a estabilizarse. Luego del destete, la introducción de alimento sólido y complejo, provoca cambios cuali y cuantitativos sobre la flora con la aparición de otros tipos de bacterias, *Ruminococcus*, *Enterobacter*, entre otras. Estos perfiles bacterianos devienen con la edad del animal, más complejos y más estables (19, 22, 23, 24).

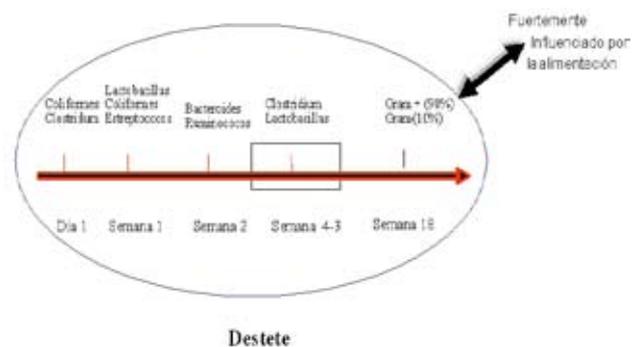


Figura 5. Sucesión temporal de géneros de bacterias en materia fecal de cerdo.
Figure 5. Temporal succession of bacterial genera in pig’s feces.

El equilibrio de la microbiota intestinal depende de la interacción de varios factores a saber:

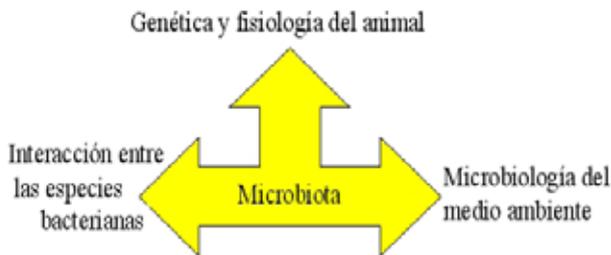


Figura 6. Factores que intervienen en el equilibrio de la microbiota intestinal.
Figure 6. Factors that take part in the equilibrium of the intestinal microbiota.

ESTRÉS DEL DESTETE: PRINCIPAL PERIODO CRÍTICO DE AMENAZA AL EQUILIBRIO Y SALUD INTESTINAL

El destete es considerado como el periodo más crítico durante la producción del cerdo. Éste se caracteriza por una baja transitoria del apetito, llevando a un estado de subnutrición, que afecta diversos aspectos de la “salud intestinal”, particularmente el equilibrio anatómo-fisiológico, microbiológico e inmunológico del tracto gastrointestinal (23).

PLANO ANATOMOFISIOLÓGICO:

Recientes trabajos de investigación han demostrado que la anorexia post destete sería el factor etiológico primario de las alteraciones intestinales y de las reacciones alérgicas a los alimentos que se desarrollan secundariamente (23, 24).

Durante el estadio de destete se desarrolla una reducción transitoria en los procesos intestinales de absorción, con reducción neta de los flujos de iones (Na^+ , Cl^- , HCO_3^- , etc.), a través de la mucosa y con un estado hipersecretorio transitorio del intestino proximal y del colon entre 2-4 días post destete. La capacidad secretoria del intestino en respuesta a secretagogos bacterianos (toxinas) o endógenos (moléculas del huésped implicadas en esas respuestas) disminuyen hacia los primeros 5 días luego del destete. La permeabilidad paracelular del epitelio intestinal aumenta de 2-4 días post destete (23, 25).

El estrés post destete y la disminución de la estimulación enteral comprometen la integridad de la mucosa intestinal, atrofiando las vellosidades, aumentando la profundidad de las criptas y reduciendo la concentración de enzimas digestivas. Este fenómeno se desarrolla principalmente hacia el día 2-5 del destete (23, 26).

El mucus intestinal también es afectado durante el destete. Los estudios realizados so-

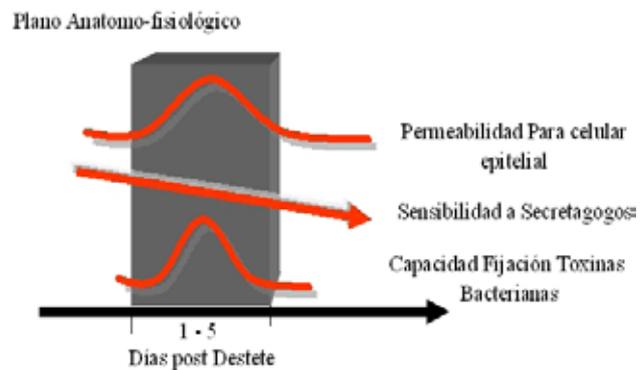


Figura 7. Modificación fisiológicas de la mucosa intestinal durante el post destete.
Figure 7 Physiological modifications of the intestinal mucosa during the post weaning period.

bre el mucus del intestino delgado del lechón demuestran una disminución transitoria de la densidad de las células productoras de mucus de las vellosidades. El mucus es afectado en calidad (disminuye la mucina sulfatada y residuos glicosados que sirven de fijación de bacterias) y cantidad (23).

| | Días post Destete (valor % obs pre destete) | | |
|-----------------------------|--|-----|-----|
| | Días 1-2 | 8 | 15 |
| Intestino Delgado | | | |
| ◊Peso del tejido | -13 | +14 | +15 |
| ◊Peso de la mucosa | -30 | +5 | +36 |
| Duodeno | | | |
| ◊Altura de las Vellosidades | -40 | -38 | +23 |
| ◊Profundidad de Criptas | -2 | +41 | +43 |

Figura 8. Cambios en peso, altura de vellosidades y profundidad de criptas de la mucosa intestinal, en función de los días post destete. Los valores en porcentaje negativo y positivo se refieren a los valores observados antes del destete.

Figure 8. Changes in the weight, villi height and depth of the crypt as a function of days post-weaning. The positive and negative percentages refer to those observed before weaning.

PLANO MICROBIOLÓGICO

El brusco reemplazo de la leche materna con un alimento sólido, más complejo de digerir y/o metabolizar, debido a la inmadurez digestiva del lechón, hace que la flora intestinal cambie en forma cuali y cuantitativa. Estos cambios favorecen a la colonización de bacterias patógenas que bajo diferentes situaciones, dependientes de la salud del tubo digestivo y del estado general del animal, pueden desarrollar diarreas (23, 27, 28).

PLANO INMUNOLÓGICO

La respuesta inmunológica de los lechones al destete es relativamente aberrante, relacionada con la pobre tolerancia a los antígenos alimentarios y a un interactivo y complejo reconocimiento inmunológico entre las células epiteliales y una nueva microbiota cohabitada por comensales y patógenos. Esto hace que el sistema inmunitario a nivel intestinal libere citoquinas pro-inflamatorias que mantienen al intestino en un delicado estado de compromiso inflamatorio permanente (23).

ESTRATEGIAS PARA ACTUAR SOBRE LA SALUD Y EQUILIBRIO INTESTINAL

La producción porcina utiliza una gran variedad de compuestos incorporados en los alimentos definidos bajo el rótulo de “Aditivos”, que impactan directa o indirectamente sobre la salud y el equilibrio intestinal. Sin embargo, muchos de ellos son administrados en forma empírica sin atender a:

- Una dosis determinada en función del peso o consumo de alimento del animal
- Un plan posológico racional
- Las consecuencias medio ambientales
- La salud pública (potenciales futuros consumidores)

A las acciones/efectos concretos sobre la especie “blanco”, sino extrapolando efectos benéficos en otras especies animales incluida el hombre.

Dentro de los aditivos más frecuentemente utilizados en producción porcina consideraremos:

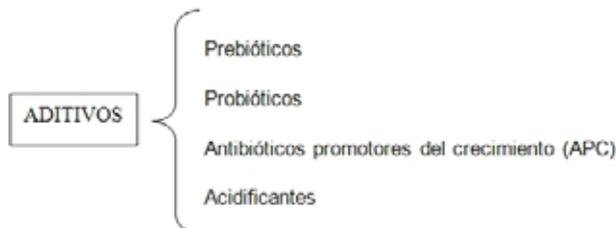


Figura 9. Aditivos más frecuentes utilizados en producción porcina.

Figure 9. Aditives most frequently used in porcine production

PREBIÓTICOS:

Definición: Compuestos de naturaleza carbohidratada, parcialmente digeribles o no digeribles, que poseen propiedades benéficas para la “salud intestinal”, estimulando selectivamente el crecimiento y/o actividad de determinados microorganismos que componen la flora intestinal colónica normal (16, 29).

Existe una gran variedad de compuestos prebióticos, los cuales pueden ser clasificados en:

Prebióticos: Clasificación

➤Polisacáridos no almidón:
Compuestos constituidos por cientos de monosacáridos

➤Oligosacáridos:
Fructooligosacáridos (FOS) Manano oligosacáridos (MOS)
Xilooligosacáridos (XOS)

➤Almidón resistente

➤Lignina: compuestos polifenólicos

Figura 10. Clasificación de los prebióticos.
Figure 10. Prebiotics classification.

Los oligosacáridos son los principales prebióticos utilizados en producción porcina como aditivos (16, 29, 30).

Son compuestos de bajo peso molecular, con uniones químicas (variables según su grado de polimerización), resistentes a las enzimas de mamíferos. Sirven de plataforma o sustrato fermentativo para determinadas poblaciones bacterianas benéficas (particularmente: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Eubacterium*) del colon del cerdo. Los productos metabólicos de los procesos fermentativos de dichas bacterias ejercen un impacto directo sobre el sistema inmune, la morfología intestinal, la población microbiana, el pH intestinal, la absorción de minerales y la resistencia a enfermedades intestinales. Entre otras acciones, reducen el efecto tóxico sobre la microvellosidades intestinales y el costo energético mucosal de la utilización del NH₃, producto de la fermentación proteica, como así también, la disminución de producción de metano (contribuyendo con el medio ambiente) (30, 31).

Los ácidos grasos volátiles de cadena corta (AGV) (acético, butírico y propiónico) y la modulación en la producción de Ac. Láctico, representan a los productos metabólicos bacterianos más importantes. Estos ácidos permiten mantener un pH del contenido cecal bajo que impide el crecimiento y desarrollo de bacterias potencialmente patógenas (*E. coli*, *Clostridium*, *Salmonella*). Así también, los AGV inducen la secreción luminal de HCO₃⁻, que ejerce un importante efecto buffer sobre la regulación del pH luminal y estimulan la absorción mucosal de sodio (aproximadamente 5 veces más que los animales controles) y agua. El ácido butírico es metabolizado por los colonocitos aportando cerca de 70 % del total de la energía consumida por el colon y mejorando la absorción de sodio. El acetato estimula el flujo de sangre y la oxigenación de la masa tisular colónica, y la motilidad (acción sobre sistema nervioso autónomo SNA). El ácido propiónico es rápidamente

absorbido y transformado en el hígado vía neoglucogénica (10, 30, 31, 32).

La producción de AGV, el desarrollo de microbiota competitiva de sitios de fijación mucosal, producción de ciertas bacteriocinas y de enzimas extracelulares son importantes ya que contribuyen a la resistencia de colonización del colon, a la secreción de mucus, a la producción de IgA local y a la disminución de citoquinas proinflamatorias (8, 10, 15).

Se sugiere que los oligosacáridos pueden mimetizar a los sitios de fijación de la pared luminal, haciendo que las bacterias patógenas se fijen a los mismos e impidiendo en consecuencia, la invasión de la mucosa intestinal. Azúcares de manano-oligosacáridos a través de mecanismos poco conocidos, pueden interactuar con células de la mucosa intestinal, estimulando el sistema inmune no específico (30).

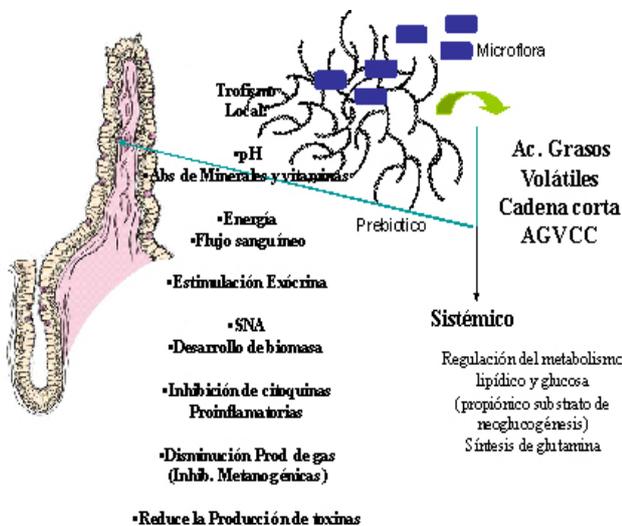


Figura 11. Efecto local y sistémico de los AGV producidos por fermentación bacteriana del prebiótico.

Figure 11. Local and systemic effects of AGV's produced by prebiotic bacterial fermentation.

PROBIÓTICOS:

Definición: Son microorganismos que al ser ingeridos en cantidades adecuadas ejercen una influencia benéfica en la salud intestinal del huésped (34).

Los efectos aditivos probióticos más estudiados son aquellos que se observan luego de la administración de *Lactobacillus* y *Bacillus*. El uso práctico de los mismos incluye aspectos principales tales como:

Mejoramiento de la digestibilidad de nutrientes.

Exclusión competitiva de patógenos (competencias por sitios de unión, productos metabólicos).

Mejoramiento inespecífico del status inmunológico (31, 32).

Otros mecanismos en los cuales pondrían

estar involucradas las bacterias probióticas fueron descritos en el ítem prebióticos.

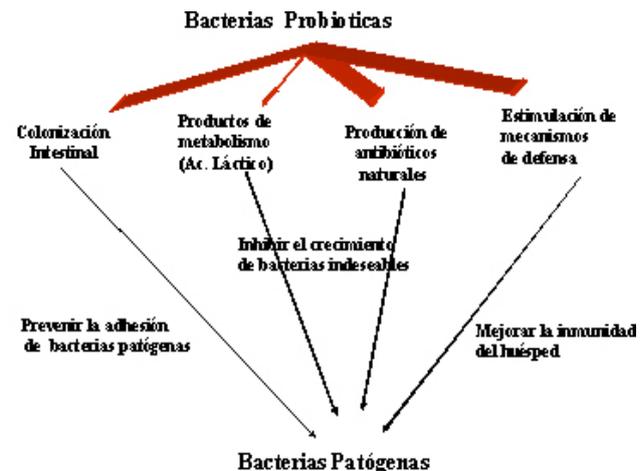


Figura 12. Acciones y efectos generales de bacterias probióticas.

Figure 12. Actions and general effects of the probiotic bacterias.

Estudios en lechones de destete han determinado que cepas de *Lactobacillus* y/ o sus metabolitos pueden establecer competencias con receptores de *E. coli* K88 por las glicoproteínas del mucus y del epitelio intestinal de la mucosa intestinal (26, 33).

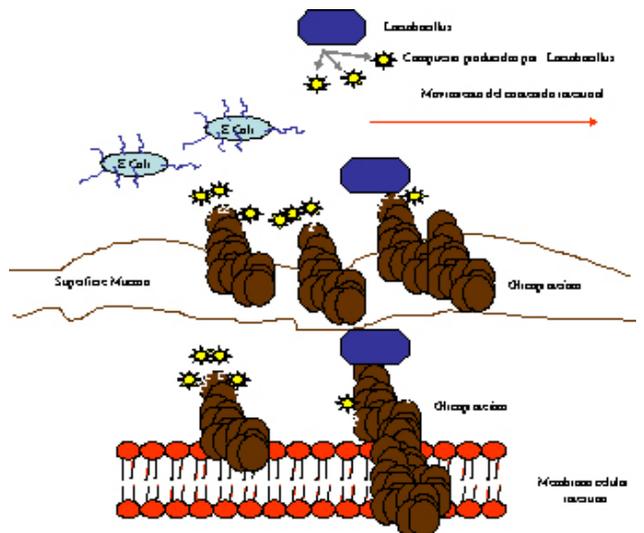


Figura 13. Mecanismo de acción de *Lactobacillus* sobre mucosa intestinal de lechones infectados con *E. coli* (K88). Adaptado de Mathew, A. 2001. Nutrition Influences on gut microbiology and enteric diseases.

Figure 13. Mechanism of action of *Lactobacillus* on intestinal mucosa of piglets infected with *E. coli* (K88) Adapted from Mathew, A. 2001. Nutrition Influences on gut microbiology and enteric diseases.

ADITIVOS ANTIBIÓTICOS PROMOTORES DEL CRECIMIENTO (APC)

La incorporación al alimento de antibióticos a bajas dosis es una práctica muy común para mejorar la producción en cerdos y otros animales

de engorde (35). El término “Antibiótico Promotor del Crecimiento” (APC) es usado para describir cualquier agente con actividad antimicrobiana, administrado a dosis subterapéuticas, en el orden de parte por millón (ppm), que es consumido durante un largo periodo de tiempo. El uso de APC se ha incrementado con la intensificación de la cría de animales y son uno de los aditivos que más se han utilizado en la alimentación animal (23, 35, 36).

MECANISMO Y EFECTO ZOTÉCNICO DE LA ADMINISTRACIÓN DE APC

Los mecanismos de acción propuestos implican particularmente a la flora intestinal reduciendo el efecto nutricional negativo de ésta sobre el animal. Dicho mecanismo se basa fundamentalmente en que los APC carecen de efecto si se los administra a animales axénicos es decir desprovisto de gérmenes (23).

Los APC inhiben fuertemente el catabolismo de la urea y de ácidos aminados (inhibición de ureasas, desaminasas y decarboxilasas) por parte de las bacterias generando para el organismo, un ahorro energético importante (23, 37). Las ureasas bacterianas liberan en el intestino amoníaco, compuesto tóxico para las células de la mucosa intestinal (aumenta fuertemente la tasa de renovación de células). De esta manera, el organismo debe poner en marcha mecanismos de síntesis de proteína intestinal y de metabolismo hepático, para detoxificar (mediante síntesis de urea), el amoníaco absorbido. Este ciclo metabólico es altamente demandante y costoso en energía por parte del animal. Por otro, el mecanismo inhibitorio de decarboxilasa y desaminasa sobre los aminoácidos intestinales, permite una mayor biodisponibilidad de los mismos por el huésped) (23, 37, 38). Al modificar cuantitativa y cualitativamente la flora microbiana intestinal, provocan una disminución de los microorganismos causantes de enfermedades subclínicas (23, 36).

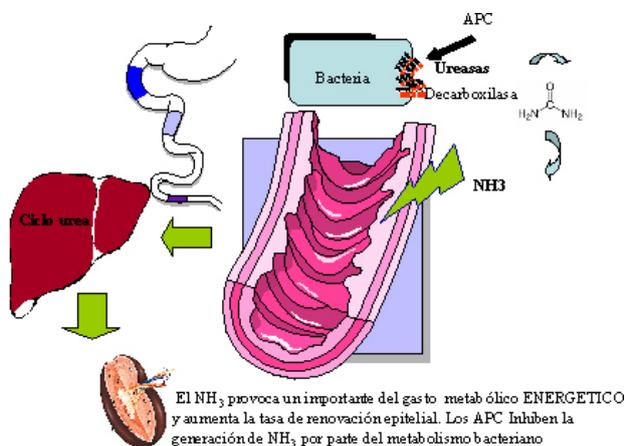


Figura 14. Mecanismo de acción de APC y su repercusión sobre el metabolismo energético. Figure 14. Mechanism of action of AGP and their repercussion on the energetic metabolism.

Inhibición Desaminación y Decarboxilación de AA

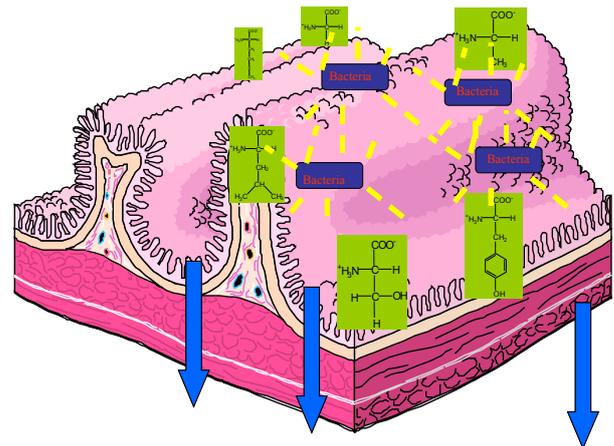


Figura 15. Mecanismo de acción de APC sobre el metabolismo de aminoácidos bacterianos mediante la inhibición de la desaminación y/o decarboxilación de los mismos.

Figure 15. Mechanism of action of AGP on bacterial aminoacids metabolism by deamination inhibition and/or their decarboxilation.

Finalmente los mecanismos de los APC descritos se traducen en aumentos de la eficiencia de utilización de los alimentos, en mejoras significativas de la ganancia de peso y en la reducción de las cantidad de N₂ en los efluentes de las granjas (23, 36).

Recientemente se han demostrado que los APC incrementan las concentraciones séricas de IGF-I y IGF-II (Insulin-Like Growth Factors I-II). IGF-I y IGF-II son péptidos, estructuralmente emparentados con la insulina y relaxina, que poseen un potente efecto anabólico y anti-apoptótico, estimulando la proliferación y diferenciación de funciones celulares en diferentes órganos y tejidos (39). Elevada capacidad de síntesis de IGF I y IGF-II mRNA ha sido demostrada en hígado, músculo esquelético y cardiaco, tejido adiposo, glándula mamaria, útero, ovario e intestino de cerdo. Tanto IGF I como IGF-II se encuentran asociadas a proteínas de unión (binding) conocidas como IGFBP 1 y 2 (*Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins*). Estas proteínas prolongarían la vida media plasmática y tisular de IGF's y participarían en la localización tisular específica de las mismas en los tejidos (40).

El mecanismo de liberación de IGF's de plasma y tejidos y su interacción con receptores específicos dependería de una positiva incorporación de nutrientes (facilitada por los APC), lo que permitiría la liberación de proteasas específicas encargadas de actuar sobre IGFBP, con la consiguiente liberación de IGF's. Situaciones de estrés, anorexia o restricción de alimentos reducirían la liberación de IGF's al plasma y tejidos del organismo (38, 40, 41).

El calostro de cerda posee una elevada concentración de IGF's y cumple con un impor-

A. Soraci y col.

tantísimo rol fisiológico en el intestino del neonato. Algunos autores consideran a IGF's como el arranque del crecimiento y desarrollo intestinal del lechón (42,43, 44).

IGF-I y IGF-II: Insulin-Like Growth Factors

Péptidos: Factor endógenos reguladores de procesos metabólicos relacionadas con el Crecimiento

Importante actividad Anabólica, mitogénia y anti apoptótica

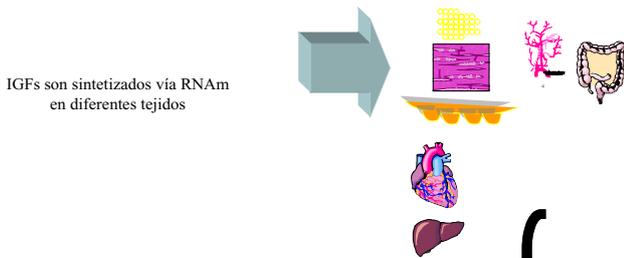


Figura 16. Insulin-Like Growth Factors I-II, sitios de síntesis en diferentes órganos y tejidos. Figure 16. Insulin-Like Growth Factors I-II, sites of synthesis in different organs and tissues.

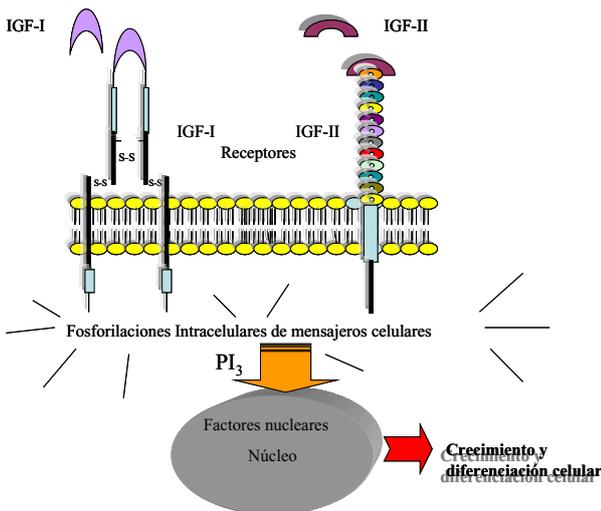


Figura 17. Receptores específicos para IGF-I y IGF-II y respuesta celular. Figure 17. IGF-I and IGF-II specific receptors and cellular response.

Los antibióticos que han sido utilizados como promotores del crecimiento en animales son: avoparcina, tilosina, espiramicina, virginiamicina, avilamicina, bacitracina, flavofosfolipol, monensina y salinomocina, aunque la lista ha ido cambiando con los años. En EEUU se agregan la penicilina, clortetraciclina, eritromicina, estreptomocina y espectinomocina (23).

Los efectos beneficiosos del uso de APC durante la crianza animal son bien conocidos. Sin embargo, como consecuencia de su utilización también puede surgir una flora bacteriana comensal del animal resistente al antibiótico la cual es potencialmente transferible a los hu-

manos, agravando así el problema de la diseminación de la resistencia y del tratamiento de infecciones por microorganismos resistentes (35). Los cuatro tipos de bacterias más comúnmente asociadas con resistencia debido al uso de APC son *Salmonella*, *Campylobacter*, *Escherichia coli* y *Enterococcus* (23, 35).

ADITIVOS ACIDIFICANTES

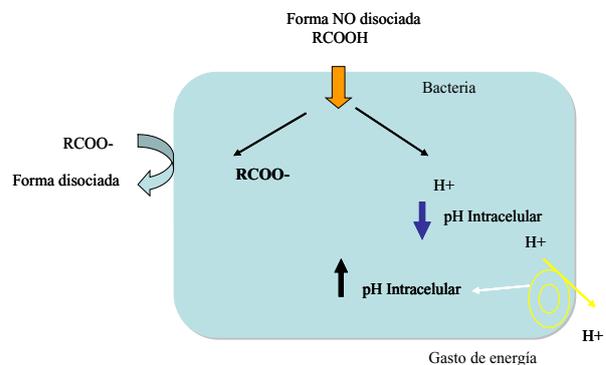
Los ácidos orgánicos representan una alternativa viable y eficaz al uso de aditivos antibióticos promotores del crecimiento (APC). Ellos son principalmente utilizados en el lechón durante la fase del destete y en la Unión Europea se los emplea en concentraciones importantes durante la fase de terminación (45, 46).

Existen diferentes ácidos orgánicos utilizados en producción porcina los cuales se detallan en la Tabla II.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTOS ZOOTÉCNICOS DE LOS ACIDIFICANTES

Se estima que alrededor del 6% de la energía neta de la dieta del cerdo es perdida por acción de metabolismo fermentativo microbiano en el intestino delgado y que en función del tipo de alimento, un 16% de la energía total que obtiene el cerdo, proviene de la fermentación microbiana del intestino grueso. Los ácidos orgánicos actuarían modulando el número de bacterias intestinales en detrimento de aquellas patógenas (46, 47, 48).

Los ácidos orgánicos poseen sólo acción antimicrobiana significativa si se encuentran bajo la forma no disociada (no-ionizada). Dicha forma le otorga la capacidad de difundir pasivamente a través de las paredes celulares de las bacterias, encontrando al interior de las mismas un pH superior a sus constantes de disociación, lo que provoca un atrapamiento del ácido y una brusca caída de pH en su interior celular (49). La bac-



Cada ácido tiene comportamientos diferentes según tipo de Bacteria: pH/ Pka- estado de disociación – concentración gradiente Transmembrana : E.coli, Salmonella, L. Monocytogenes, C. Perfringens

Figura 18. Acción antimicrobiana de los ácidos orgánicos bajo su forma no-ionizada. Figure 18. Antimicrobial action of organic acids in their unionized form.

Tabla II. Se presenta los ácidos orgánicos de mayor uso en producción porcina.

**Formula, características físicas y químicas de los ácidos orgánicos utilizados
en alimentos para animales (adaptado de Foegeding & Busta) (1991)**

| Acide | Formula | MM (g/mol) | Densidad (g/ml) | pKa |
|------------|--|------------|-----------------|------|
| Fórmico | HCOOH | 46.03 | 1.220 líquido | 3.75 |
| Acético | CH ₃ COOH | 60.05 | 1.049 líquido | 4.76 |
| Propiónico | CH ₃ CH ₂ COOH | 74.08 | 0.993 líquido | 4.88 |
| Butírico | CH ₃ CH ₂ CH ₂ COOH | 88.12 | 0.958 líquido | 4.82 |
| Láctico | CH ₃ CH(OH)COOH | 90.08 | 1.206 líquido | 3.83 |
| Sórbico | CH ₃ CH :CHCH :CHCOOH | 112.14 | 1.204 sólido | 4.76 |
| Fumárico | COOHCH :CHCOOH | 116.07 | 1.635 sólido | 3.02 |
| | | | | 4.38 |
| Málico | COOHCH ₂ CH(OH)COOH | 134.09 | 1.601 líquido | 3.40 |
| | | | | 5.10 |
| Tartárico | COOHCH(OH)CH(OH)COOH | 150.09 | 1.760 líquido | 2.93 |
| | | | | 4.23 |
| Cítrico | COOHCH ₂ C(OH)(COOH)CH ₂ COOH | 192.14 | 1.665 sólido | 3.13 |
| | | | | 4.76 |
| | | | | 6.40 |

MM, Masa molecular en gramos

Tabla III. Se presenta las concentraciones inhibitorias mínimas en función del grado de ionización de los diferentes ácidos orgánicos.

CMI determinada experimentalmente para ácidos orgánicos no
disociados & disociados (Adaptado: Ravindran V., Kornegay E.T.1993)

| Microorganismo | Acido orgánico | CMInda | CMIdb |
|-----------------------|-----------------------------------|--------|-------|
| E. coli M23 | Láctico | 8.32 | - |
| Y. Enterocolitica | Láctico | 5-10 | - |
| E. coli | Propiónico | 70 | 800 |
| Staphylococcus aureus | Propiónico | 19 | 830 |
| Bacillus cereus | Propiónico | 17 | 380 |
| E. coli | Sórbico | 1 | 100 |
| E. coli | Sórbico | 1 | 350 |
| Staphylococcus aureus | Sórbico | 0.6 | 400 |
| Bacillus cereus | Sórbico | 1.2 | 110 |
| Listeria innocua | Láctico (Na ⁺ lactato) | 4.9 | 1 250 |

CMInda: forma no disociada del ácido (μmole)

CMIdb: forma disociado del ácido (μmole)

A. Soraci y col.

teria debe poner en marcha sistema de bomba (activos) para expulsar los protones generados por la disociación. Esto lleva al agotamiento y muerte celular.

CONCLUSIÓN FINAL

El aparato gastrointestinal del lechón es de vital importancia para el desarrollo de sus múltiples funciones metabólico-digestivas, nutricionales e inmunológicas. Su rápida transformación y adaptación sumada a las exigentes medidas de manejo productivo de las granjas modernas hace que el lechón viva en un delicado equilibrio homeostático. La intervención profiláctica-terapéutica sólo puede realizarse racionalmente, sin extrapolaciones o empirismo si se conoce en detalle los acontecimientos morfo-fisiológico que ocurren durante la etapa productiva del lechón.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dibner JJ, Richards J.D. The Digestive System: Challenges and Opportunities. *J. Appl. Poult Res* 2004; (13):86-93.
2. Vodovar N., Flanzky J., François A.C. Intestin grêle du porc. I. - Dimensions en fonction de l'âge et du poids, étude de la jonction du canal cholédoque et du canal pancréatique a celui-ci. *Ann Biol Anim Biochim Biophys* 1964; (4):27-34.
3. Tarvid I. Neonatal development of protein digestion. *Proc. Nutr Soc Aust* 1995; (19):157-164.
4. Guilhermet R.G. Fonctions nutritionnelles et métaboliques de l'arginine. *Prod Anim* 1996; 9(4):265-272.
5. Salmon H. Immunité chez le fœtus et le nouveau-né : modele porcin. *Reprod Nutr Dévelop* 1984; 24(2):197-206.
6. Skrzypeka T., Valverde Piedrab J.L., Skrzypeka H., Kazimierzczaka W., Szymańczyk S., Pawłowski M., Zabielski R. Intestinal villi structure during the development of pig and wild boar crossbreed neonates. *Livst Sci* 2007; 109(1-3):38-41.
7. Piel C., Montagne L., Sève B., Lallès J.P. Increasing digesta viscosity using carboxymethylcellulose in weaned piglets stimulates ileal goblet cell numbers and maturation. *J Nutr* 2005; 135(1):86-91.
8. Oswald I.P. Role of intestinal epithelial cells in the innate immune defence of the pig intestine. *Vet Res* 2006; 37(3):359-68.
9. Aubry A., Quiniou N., Le Cozler Y., Querné M. Modélisation de la croissance et de la consommation d'aliment des porcs de la naissance à l'abattage: actualisation des coefficients appliqués aux critères standardisés de performances en Gestion Technico-Economique. *Journées Recherche Porcine* 2004; (36) 409-422.
10. Williams B.A., Verstegen M.W.A., Tamminga S. Fermentation in the large intestine of single-stomached animals and its relationship to animal health. *Nutr Res Rev* 2001; (14):207-227.
11. Pestova M.I., Clift R.E., Vickers R.J., Franklin M.A., Mathew A.G. Effect of weaning and dietary galactose supplementation on digesta glycoproteins in pigs. *J Sci Food Agric* 2000, 80(13):1918-1924.
12. Mathew A.G., Ebner, P.D. Issues of drug use and antibiotic resistance in pig production. *Pig News and Information* 2004; 25(4):1N-15N.
13. Matthews D.M., Laster L. Absorption of protein digestion products: a review. *Gut* 1965; 6(5): 411-426.
14. Blomberg L., Gustafsson L., Cohen P.S., Conway P.L., Blomberg A. Growth of *Escherichia coli* K88 in piglet ileal mucus: protein expression as an indicator of type of metabolism. *J Bacteriol* 1995; 177(23):6695-6703.
15. Lallès J.P., Boudrya G., Favier C., Le Floch N., Luron I., Montagne L., Oswald I.P., Pié S., Piela C., Sève B. Gut function and dysfunction in young pigs: physiology. *Anim Res* 2004; (53):301-316.
16. Patterson J.A., Burkholder K.M. Prebiotic feed additives: Rationale and use in pigs. *Advances in Pork Production* 2005; (16):149-159.
17. Stokes C.R., Bailey M., Haverson K., Harris C., Jones P. Inman C., Pié, S., Oswald I.P., Williams B.A., Akkermans A.D.L., Sowa E., Rothkötter H.J., Miller B.G. Postnatal development of intestinal immune system in piglets: implications for the process of weaning. *Anim Res* 2004; (53):325-334.
18. Bauer E., Williams B.A., Smidt H., Verstegen M.W., Mosenthin R. Influence of the gastrointestinal microbiota on development of the immune system in young animals. *Curr Issues Intest Microbiol* 2006; 7(2):35-51.
19. Laplace J.P., Aumaitre A., Rerat A. Forty years of achievement in French research on digestive physiology in the pig. *Reprod Nutr Dev* 2001; 41(2):129-51.
20. Blum S., Schiffrin E.J. Intestinal microflora and homeostasis of the mucosal immune response: implications for probiotic bacteria? *Curr Issues Intest Microbiol* 2003; 4(2):53-60.
21. Davis S.S., Illum L., Hinchcliffe M.J. Gastrointestinal transit of dosage forms in the pig. *Pharm Pharmacol* 2001; 53(1):33-39.
22. Lallès J.P., Konstantinov S., Rothkötter H.J. Bases physiologiques, microbiologiques et immunitaires des troubles digestifs du sevrage chez le porcelet: données récentes dans le contexte de la suppression des antibiotiques additifs alimentaires. *Journ Rech Porc* 2004; (36):139-150.
23. Corpet D.E. Mécanismes de la promotion de croissance des animaux par les additifs alimentaires antibiotiques. *Revue de Médecine Vétérinaire* 2000; 151 (2) 99-104.
24. Herpin P. Bases métaboliques et physiologiques de l'acclimation du porcelet au froid. *Prod Anim* 1989; 2(4):255-265.
25. Laitat M., De Jaeger F., Vandenheede M., Nicks B. Facteurs influençant la consommation alimentaire et les performances zootechniques du porc sevré: perception et caractéristiques de l'aliment. *Ann Méd Vét* 2004; (148)15-29.

26. Van Heugten E., Funderburke D.W., Dorton K.L. Growth performance, nutrient digestibility, and fecal microflora in weanling pigs fed live yeast. *J Anim Sci* 81(4):1004-1012.
27. Corring T., Aumaitre A. Évolution du système enzymatique du pancréas et de l'intestin chez le porcelet allaité. *Ann Biol Anim Biochim Biophys* 1971; (11):322-324.
28. Le Floch N., Sève V. Le devenir des protéines et des acides aminés dans l'intestin du porc: de la digestion à l'apparition dans la veine porte. *Prod Anim* 2000; 13(5):303-314.
29. Lemos Budiño F.E., Thomaz M.C., Kronka R.N., Satiko Okada Nakaghi L., Marcussi Tucci F., Fraga A.L., Scandolera A.J., Robles Huaynate R.A. Effect of probiotic and prebiotic inclusion in weaned piglet diets on structure and ultra-structure of small intestine. *Braz Arch Biol Technol* 2005; 48(6):921-929.
30. Niness K.R. Inulin and Oligofructose: What Are They? *J Nutr Am Soc Nutrition* 1999; (129):1402S-1405S.
31. López-Molina D., Navarro-Martínez M.D., Rojas-Melgarejo F., Hinerc A.N.P., Chazarrac S. Rodríguez-López J.N. Molecular properties and prebiotic effect of inulin obtained from artichoke (*Cynara scolymus* L.). *Phytochemistry* 2005; 66(12):1476-1484.
32. Drouault S., Corthier G. Effets des bactéries lactiques ingérées avec des laits fermentés sur la santé. *Vet Res* 2001; (32):101-117.
33. Roselli M., Finamore A., Britti M. S., Bosi P., Oswald I., Mengheri E. Alternatives to in-feed antibiotics in pigs: evaluation of probiotics, zinc or organic acids as protective agents for the intestinal mucosa. A comparison of in vitro and in vivo results. *Anim Res* 2005; (54):203-218
34. Rychen G., Simoes Nunes C. Effets des flores lactiques des produits laitiers fermentés: une base scientifique pour l'étude des probiotiques microbiens dans l'espèce porcine. *Prod Anim* 1995; 8(2): 97-104.
35. Dibner J.J., Richards J.D. Antibiotic growth promoters in agriculture: history and mode of action. *Poult Sci* 2005; 84(4):634-43.
36. Devie P., Le Goaziou A. Divol A., Olivon M. Gilbert G. Petit J., Laurent S. Les antibiotiques en alimentation animale. 2005-2006; 1-30.
37. Thomke S., Elwinger K. Growth promotants in feeding pigs and poultry. II. Mode of action of antibiotic growth promotants. *Ann Zootech* 1998; (47):153-167.
38. Meunier-Salaun M.C., Picard M. Les facteurs des choix alimentaires chez le porc et les volailles. *Prod Anim* 1996; 9 (5):339-348.
39. Saleria R., Barata M., Mainardía G.L., Renavilleb R., Giustinac A., Quintavallad F., Tamaninia C. IGF-I, IGFBP-2 and -3 but not GH concentrations are different in normal and poor growing piglets. *Reprod Nutr Dev* 2001; (41):163-172.
40. Li X., Yin J., Defa Li, Xingjie Chen, Jianjun Zang and Xuan Zhou. Dietary supplementation with zinc oxide increases IGF-I and IGF-I receptor gene expression in the small intestine of weanling piglets. *J Nutr Am Soc Nutrition* 2006; 136:1786-1791.
41. Donovan S.M., Hartke J.L., Monaco M.H., Wheeler M.B. Insulin-like growth factor-I and piglet intestinal development. *J. Dairy Sci* 2004; (87):E47-E54.
- Étienne M., Père M.C. Adaptations physiologiques et métaboliques au cours de la gestation chez la truie. *Prod Anim* 1998; 11(3):250-253.
42. Animut G., Chandler K.D. Effects of exercise on mammary metabolism in the lactating ewe. *Small Rum. Res* 1996; 20(3):205-214.
43. Van den Borne J.J.G.C., Westrom B.R., Kruszewska D., Botermans J.A.M., Svendsen J., Wolinski J., Pierzynowski S.G. Exocrine pancreatic secretion in pigs fed sow's milk and milk replacer, and its relationship to growth performance. *J Anim Sci* 2007; 85(2): 404-412.
44. Devillers N., Le Dividich J. Physiologie de la production de colostrum chez la truie. *Prod Anim* 2006; 19(1): 29-38.
45. Mori A.V., Kluess J., Zabielski R., Laubitz D., Wolinski J., Geraert P.A. Les enzymes modifient la physiologie intestinale chez le porcelet. *Journ Rech Porc* 2007; (39):139-142.
46. Gauthier R. Le mode d'action des acidifiants et leur intérêt en engraissement. *Actualités en production porcine. Pathologie digestive en engraissement/Maladie d'amaigrissement du porcelet/Immunité - Vaccination. Association Française De Médecine Vétérinaire Porcine (A.F.M.V.P.)* 2002; 1-17.
47. Lambert R.J., Stratford M. Weak-acid preservatives : modelling microbial inhibition and response. *Journal of Applied Microbiology*, 1999; (86):157-164.
48. Presser K.A., Ratkowsky D.A., Ross T.: Modelling the growth rate of *Escherichia coli* as a function of pH and lactic acid concentration. *Applied and Environmental Microbiology*, 1997; (63), 2355-2360.
49. Jensen B.B.: Possible ways of modifying type and amount of products from microbial fermentation in the gut. *Gut Environment of Pigs*, 2001; 181-200.