

214
2Ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
DIVISION DE ESTUDIOS PROFESIONALES

PROMOTORES DEL CRECIMIENTO NO ESTEROIDALES
ESTUDIO RECAPITULATIVO

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A
ALONSO SIERRA RESENDIZ

A S E S O R :
LUIS OCAMPO CAMBEROS
DAVID PAEZ ESQUILIANO



MEXICO D.F.

1987



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	PAG.
RESUMEN	1
INTRODUCCION	3
OBJETIVOS	5
PROCEDIMIENTO	6
ANALISIS DE LA INFORMACION	7
BACITRACINA	7
BAMBERMYCINA	8
CARBADOX	9
ESPIRAMICINA	10
NITROVIN	12
NOSIHEPTIDE	17
VIRGINIAMICINA	18
MECANISMO DE ACCION DE LOS ESTIMULANTES DEL CRECIMIENTO NO ESTEROIDALES	19
RESIDUOS	31
RESUMEN DE CRITERIOS	
CUADROS	35
BIBLIOGRAFIA	38

RESUMEN

ALONSO SIERRA RESENDIZ

"Promotores del crecimiento no -
esteroidales. Estudio recapitula
tivo"
(Bajo la dirección de Luis Ocam-
po Camberos y David Paez Esqui-
llanos)

La sofisticación de las técnicas para la producción in-
tensiva de alimentos de origen animal a llevado a la utiliza-
ción sustancias de naturaleza no nutritiva conocidos como promo-
tores del crecimiento; estos fueron descubiertos simultáneamen-
te con la industrialización de los antibióticos ya que los resi-
duos de fermentación para la obtención de estos compuestos fue-
ron los utilizados inicialmente en la alimentación animal.

A partir de la década de los cuarentas se inicio una -
investigación seria y racional sobre la utilización de compues-
tos que ayudaran en el incremento de peso, índice de conversión
o la rentabilidad en la explotación pecuaria.

La utilización irracional de estos compuestos obligo -
a muchos países especialmente en Europa a aplicar normas legis-
lativas para su uso limitando el destino de estos compuestos ya
sea solo utilizados en la terapéutica tanto humana como animal-
o bien únicamente como sustancias ergotrópicas.

En México la industria pecuaria así como el médico - veterinario no cuenta con una información clara y precisa del uso racional de estas sustancias para obtener mejores resultados en la explotación de los animales domésticos.

INTRODUCCION

Al término de la Segunda Guerra Mundial y con la industrialización y Producción de grandes cantidades de Antibióticos se inició el problema de que hacer con los residuos de la fermentación para la elaboración de Antibióticos, fue entonces que Woodham y Evans decidieron en 1944 (4,42) utilizarlos en diferentes especies domésticas obteniendo resultados satisfactorios en aves.

Rubin, Nichol y Kratzer (42) hicieron ensayos con productos de Fermentación desecados obteniendo cambios en el peso de aves: siendo esta la razón de que se creyera en la existencia de factores no identificados del crecimiento, sin embargo - la difusión de la información que existe con respecto a estas - sustancias ha sido pobre e inclusive ni siquiera se contempla - en el código sanitario en la sección de aditivos alimenticios - (18).

La administración de Promotores del Crecimiento en la dieta permite una mejor ganancia de peso y aprovechamiento alimenticio.

Ferrier (28) explica que sin la utilización de estas - sustancias la economía de proteínas sería pobre; así mismo; - -

Cottureau (20) describe que las técnicas para la explotación de los animales domésticos no es posible separarla del uso de las "SUSTANCIAS AUXILIARES" en la dieta.

En 1965, aparecen reportes (21, 28) que evidencian el incremento de la resistencia de la salmonella a los Antibióticos; esto produjo que en Francia y El Mercado común Europeo el 1º de Julio de 1976 retirara de las listas de aditivos autorizados una serie de Antibióticos tales como Tetraciclinas, Penicilina y Tilosina, entre otros (20).

Los efectos del uso de estas sustancias son innegables aumento en el incremento de peso, mejoría de la conversión alimenticia, menor incidencia de enfermedades, e incluso mejoras de los parámetros reproductivos (39).

La experimentación ha demostrado que existen factores que modifican la respuesta de Promoción de Crecimiento en los animales, como:

- Condiciones Higiénicas
- Edad y Procedencia de los Animales
- Calidad de los Alimentos (42)

Sobre el mecanismo de acción de los Promotores de Crecimiento existen varias teorías, además de que se han estudiado

las bases y principios que han permitido incluso ejercer una legislación en algunos países sobre el empleo de los llamados Promotores del Crecimiento.

Debido a que en México la importancia de la producción de proteínas de origen animal tiene que ser una actividad creciente, surge la necesidad de tener un conocimiento más amplio y actualizado sobre estos productos.

OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL

1.0 Desarrollar un texto con información fundamental y concisa para poder elegir y usar científica y racionalmente los promotores del crecimiento no esteroidales.

1.1 Describir los promotores del crecimiento no esteroidales con sus características fisicoquímicas y farmacológicas desde el punto de vista clínico.

1.2 Describir el mecanismo de acción de los promotores del crecimiento no esteroidales sobre el metabolismo del individuo y la flora intestinal.

PROCEDIMIENTOS:

En el presente estudio se consultaron 42 citas bibliográficas de los siguientes compuestos:

- Bacitracina
- Bambermicina
- Carbadox ó Bay-o-nox
- Espiramicina
- Nitrovin
- Nosiheptide
- Virginiamicina

Y de acuerdo al ordenamiento siguiente (en los casos - en que dicha información exista)

- A. Nombre del compuesto
- B. Origen y antecedentes
- C. Farmacodinamia y farmacocinética
- D. Usos e indicaciones
- E. Efectos colaterales
- F. Dosis

ANALISIS DE LA INFORMACION

Los Promotores del Crecimiento son compuestos de naturaleza no nutritiva cuya función es estimular el crecimiento mejorando la eficiencia de utilización de los mismos y así lograr una mejor ganancia de peso y aprovechamiento alimenticio modificando de alguna manera el metabolismo (19).

Según su origen las sustancias antimicrobianas empleadas como Promotores se pueden dividir en:

ANTIBIOTICOS (Sustancias de origen biológico) y sustancias SINTETICAS (en los que en su síntesis no intervienen procesos biológicos) Cuadro No. 1 (377,42).

1. BACITRACINA - ZINC -

Antibiótico dermatológico de uso local obtenido del Bacillus Subtilis reglamentado su uso en el MCE desde 1972 (15, 21) de poco uso en la terapéutica de nula absorción intestinal y poco empleado en la terapéutica, polipeptido blanco o palid soluble en agua, alcohol etílico no hay evidencia de resistencia bacteriana o de resistencia cruzada con otros antibióticos, en la actualidad es de los más usados (13,31,37).

Se puede usar en cerdos y bovinos a razón de 100,750 - PPM y en aves de 20-50 PPM, mejorando las condiciones de alimentación, los índices de consumo disminuyen conforme se aumenta su dosis en el alimento. (7,19).

2. BAMBERMYCINA

(Flavomycina TM o también anteriormente llamada Monomycina).

Es un antibiótico formado por un grupo estreptomyces, de espectro Gram (+) se absorbe poco en el intestino, no presenta resistencia cruzada con otros aditivos, sólo se emplea en la alimentación de animales domésticos, efectiva contra SALMONELLA (typhimurium) reduciendo la resistencia de esta bacteria a la estreptomycina, ampicilina y a la oxitetraciclina (23,24).

En experimentos con pavos, se administró a razón de 1, 2 y 4 mg., de Babermycina/kg., de alimento hasta las 12 semanas, aumentando el peso de los animales y la eficiencia alimenticia proporcionalmente a las cantidades administradas del antibiótico (24).

En cerdos en distintos tipos de instalaciones se aplicó a razón de 2 g., de Bambermycina/tonelada de alimento, mejorando el promedio de crecimiento (más en la etapa de finaliza--

ción) y la eficacia alimenticia, sin embargo; los resultados reportados en la literatura han sido muy heterogéneo (37).

3.. CARBADOX

En la actualidad existe una gran cantidad de información acerca del efecto estimulante del crecimiento del Carbadox. A los animales en estudio se les practicaron exámenes hematológicos y bioquímicos, sin observarse datos de alguna influencia negativa en la condición de la salud de los animales experimentales por la aplicación de este preparado. Los resultados confirmaron la eficiencia estimulante del olaquinox así como de Cabadox en el crecimiento, aún cuando no se comprobó una diferencia significativa entre la eficiencia de ambas preparaciones (3,32,34).

Asimismo, en diez experimentos comparativos realizados en la cría láctea de terneros en variadas ocasiones se verificó la eficiencia de la combinación de los estimulantes no antibióticos Cabadox y Nitrovin (4,19).

El Carbadox se puede aplicar en dosis de 60 mg/kg de Lactosan A, es decir en el período crítico después del destete cuando más influye en los terneros una serie de factores que causan stress, ejerciendo una influencia negativa en la condición de salud de los terneros y en su efecto útil (19). Duran-

te el siguiente período que cubre hasta el fin de la cría láctea se aplicó Nitrovin en dosis de 60 mg/kg (lactosa b) (19). Los resultados mostraron una elevada eficiencia del Carbadox, mejorando el efecto de los factores que causan stress después del destete y durante el traslado de los terneros a los establos, lo cual se manifestó, por el aumento de los incrementos de peso diarios, así como un mejoramiento de la conversión de los alimentos. De lo anterior se desprende que la combinación de Carbadox y Nitrovin aplicada en la cría de terneros es altamente eficiente y cumple con los requisitos de la práctica pecuaria desde el punto de vista del efecto favorable en los índices de utilidad y la condición de salud de los terneros (39).

4. ESPIRAMICINA

Antibiótico aislado del Streptomicés ambofacier cuyas características son muy similares a las de la eritromicina y la oleandomicina pero más activo que estos, "In Vivo" actúa contra gérmenes Gram (+) (31,32).

Se han hecho estudios comparativos con este compuesto y los Promotores Checoslovacos Nitrovin y Carbadox con el fin de verificar la eficiencia de este antibiótico; para llevar a cabo estos experimentos se utilizaron pollos de engorda y lechones en etapa de crecimiento; así como de temprano destete.

En pollos se utilizaron grupos con dosis de 20-5 PPM, - 15-5 PPM 20 y 20 PPM, 15 y 15 PPM, con grupos de animales de -- control negativo y positivo a los que se les aplicaba Nitrovin- con una duración de 56 días.

En lechones de temprano destete se comparo con una do- sis de 50 - 50 PPM utilizando como compuesto comparativo Carba- dox. Y control negativo. Durando el experimento 26 días (4, - 32).

Los resultados obtenidos se verifico que la eficiencia de espiramicina tanto en pollos de engorda como lechones es más baja que los promotores Checoslovacos Nitrovin y Carbadox en lo concerniente de incremento de peso y conversión alimenticia (4, 15,30).

Otros resultados mostraron que al agregarlo al alimen- to en dosis de 50 PPM se manifiesta una influencia significati- va en la utilidad de las albúminas del alimento y en el aumento de los incrementos del peso físico. El efecto estimulante de - BAY-O-NOX resulta sobre todo por el mejor aprovechamiento de -- las albúminas absorbidas por los animales (19,25,28).

Durante la realización de cinco experimentos indepen- dientes con 184 lechones destetados, se comparó la eficiencia - concordante de ambos estimulantes, ya que en los cinco experi--

mentos, se obtuvieron crecimientos significativos desde el punto de vista estadístico, y en cuatro casos un mejoramiento de la conversión de las mezclas a base de forraje (27). Con Cyanox se obtuvo un incremento en término medio del 38.0% y con Carbadox del 38.8%, en comparación con el grupo control, con un mejoramiento simultáneo de conversión de la mezcla de forraje de 15.6% y 15.0% respectivamente (10,38).

5. NITROVIN

Este nitrofurano favorece la digestión y absorción del alimento, especialmente del metabolismo protéico. Se presenta al 50% por ser el producto puro inflamable (31).

DOSIFICACION DEL NITROVIN 50% EN EL ALIMENTO

AVES: 22 g. por tonelada de alimento desde los primeros días hasta 48 horas antes del sacrificio (31).

CERDOS: 40 g. por tonelada de alimento desde los primeros días hasta 48 horas antes del sacrificio (36,40).

CORDEROS Y TERNEROS: 50 g. por tonelada de alimento desde los primeros días hasta 48 horas antes del sacrificio (2,25).

ENSAYOS Y ESTUDIOS PRACTICOS

AVICULTURA

El efecto favorable del NITROVIN sobre el aumento del índice de conversión alimenticio y como estimulante del crecimiento en aves se ha comprobado en numerosas granjas de varios países (4).

Las pruebas realizadas con diversas estirpes de pollos, reflejaron una excelente mejora en el ritmo de crecimiento en el primer periodo de desarrollo del ave para ir posteriormente estabilizándose al alcanzar el peso del sacrificio.

Así en los resultados publicados de los diversos ensayos realizados, se puede determinar como medida que 24 PPM de NITROVIN 50% en el alimento mejoraron el ritmo de crecimiento en 6.37% y que el índice de conversión del alimento mejoró aproximadamente en un 5%.

TERNEROS

Muchas pruebas con terneros mostraron que suplementos con 50 PPM de NITROVIN pueden mejorar el aumento de peso en las primeras 6 - 10- semanas del periodo de engorde en 12-13, 8% - y en la conversión del alimento en 5, 2-7%. Al final del periodo de engorde las mejoras son algo más bajas (30).

CERDOS

Lechones hasta 20 kg: 40 g. NITROVIN por ton. de alimento mejoran el crecimiento del 9 al 10% y la conversión alimenticia en 4% (40).

Cerda de 20 a 50 kg a la misma dosis mejora el crecimiento en 7,5% y la conversión en un 4% (36).

Engorde: de 50 a 100 kg, misma dosis mejora el crecimiento 6% y conversión 5% (Esto permitió reducir 5 días el periodo de engorde 35, 39). Pruebas verificadas en 5,320 cerdos: el ritmo de crecimiento y la conversión del alimento fueron - - aproximadamente 5% mejores en 10 PPM de NITROVIN que con 10 PPM de Bacitracina Zin (36).

Sulfato de Cobre y NITROVIN: producen mejor ritmo de crecimiento y conversión del alimento en forma combinada, que -

administrados por separado (35).

CORDEROS

Varias pruebas con corderos de 2 días de edad, alimentados durante 4 semanas con 60 PPM de NITROVIN en el pienso, -- mostraron una mejora en el crecimiento y en la conversión del -- alimento del 13.3% y 13.4% respectivamente (2).

ESTUDIOS COMPARATIVOS

El efecto de 10-20 PPM de NITROVIN fue comparado al de 10-20 PPM de otros estimulantes de crecimiento: Clorotetraciclina, ácido 3-nitro-4 Hidroxifenilarsónico, Oxitetraciclina, Tilosina y Bacitracina zinc. Por lo general el NITROVIN produjo -- una mejora en el crecimiento de 3.5% y una mejora de la conversión de alimento de 2.5% sobre los productos citados.

NITROVIN agregado a los coccidiostatos mejora el ritmo de crecimiento y la conversión del alimento (41).

DESARROLLO DE RESISTENCIA BACTERIANA

Trazas de Escherichia Coli en excrementos de cerdos de mostraron que no hay desarrollo de resistencia a NITROVIN, a pe sar de una alimentación prolongada con NITROVIN debido a que no

es utilizado en forma terapéutica, no desarrolla resistencia -- transferible "In Vivo" y de esta manera puede, según los stan-- dards del reporte Swann, ser utilizado como aditivo promotor -- del crecimiento en la alimentación (36,41).

TOXICIDAD

El NITROVIN carece de toxicidad, tanto para el hombre, como para los animales, a las dosis recomendadas, y por ello es uno de los pocos estimulantes de crecimiento químico aprobados-- en el Mercado Común Europeo y FDA de Estados Unidos.

TOXICIDAD CRONICA

El NITROVIN agregado al alimento de pollo en dosis de-- 80 a 100 PPM durante 9 semanas no produjo ningún efecto adverso.

La carne de pollos alimentados con NITROVIN fue dada -- luego a ratas albinas durante 90 días, sin efecto adverso algu-- no. Estos estudios con animales de laboratorio usando hasta -- 100 veces la dosis recomendada de NITROVIN durante dos años, -- muestran que es prácticamente atóxico (30).

TOXICIDAD AGUDA

DOSIS ORAL

Pollo LD₅₀ es mayor que 12,800 mg/kg.

Ratón LD₅₀ es mayor que 6,400 mg/kg.

DOSIS INTRAPERITONEAL

Pollo LD₅₀ es 4,500 mg/kg.

Ratón LD₅₀ es 1,900 mg/kg.

6. NOSIHEPTIDE

Es el más reciente de todos los Promotores, producido por Streptonices botuosus pertenece a la familia del ghiostranton, se absorbe poco en la mucosa intestinal evitándose el problema de residuos en los animales. Es de espectro Gram (+), -- existen pocos riesgos en la selección de enterobacterias portadoras de plasmidos de resistencia, no se emplea en terapéutica humana ni en veterinaria (6).

En pollos de engorda (29,10) 2.5 g., de Nosihestide/-- ton. de alimento mejoran en 1,8 hasta 4.5% el peso de los animales y el índice de conversión de 1.4 a 3.4% y la eficiencia alimenticia en 4.4 hasta 8.2%, dependiendo de las concentraciones,

se elimina por las heces en 24 h. según la concentración de la dosis, no ocasiona cambios en la flora intestinal del pollo después de su administración, ni signos de toxicidad (5,23).

En cerdos se ha demostrado más su eficiencia en el período de finalización que en el período de crecimiento y sus efectos son más marcados con machos que en hembras. A 10 PPM en crecimiento y 5 PPM en terminación el aumento de peso fue de 4.26% más sobre los testigos, la eficacia alimenticia promedio para los 3 períodos fue de 5.5% (6,10).

7. VIRGINIAMICINA

Fue aislada de una cepa de actinomicetus relacionados con el Streptomices Virginial es un polipéptido compuesto de 2 factores M 60% y el S 40% que actúan sinérgicamente, es un polvo amorfo de color rojo amarillento, poco soluble en agua, soluble en cloroformo, metanol, etc. Estable a pH de 7.0 sabor amargo que desaparece cuando se diluye como premezcla, es muy estable en su forma seca a temperatura ambiente (31). Su uso en México es reciente (3 años) su espectro es contra Gram (-) se absorbe poco en intestino, no es tóxica. Mejora en cuanto a resultados a la BACITRACINA-ZINC, la oxitraciclina y espiramicina (20). Induce cambios en la flora gastrointestinal de los lechones de 6 semanas de edad, decreciendo la población de coliformes. En pollos con niveles bajos en protefna la adición --

del producto ha demostrado resultados satisfactorios, lo que ha ce suponer que no hay una interacción antibiótico alimento (17, 15).

En pollos de engorda con la adición de 5 PPM de virginiamicina se obtuvo de 3.1 a 3.4% en lo que se refiere al índice de crecimiento y conversión, a 10 PPM el incremento fue de 1.11 y 2.21 para el índice de conversión, a 20 PPM, a las 7 semanas de crecimiento fue de 1.8 en hembras y 2.5 en machos (17, 20).

En cerdos la adición de 5-10-PPM en la ración de lechones recién destetados produce aumentos diarios de peso 721 a 722 g.

Con un índice de conversión de 2.72, 2.74, 2.71% desde el destete hasta la finalización. Con 44 mg/tonelada de alimento, los aumentos son de 6%, con una eficiencia alimenticia de 3.3%. Además, en los lechones disminuye el número de Clostridium Walchii en forma considerable (19).

MECANISMOS DE ACCION DE LOS ESTIMULANTES DEL CRECIMIENTO NO ESTEROIDES

Aunque las investigaciones realizadas en torno al tema que nos ocupa no son del todo concluyentes, se acepta general-

mente que los antibióticos son sustancias antiproteolíticas esto es, que los efectos de éstos sobre la microflora gastrointestinal desencadenaría cuatro mecanismos de acción contribuyendo de esa manera para un mejor aprovechamiento, en particular de las proteínas y de los elementos que constituyen una dieta (33, 30, 42).

Esta hipótesis ha cobrado cada vez más relevancia y se basa en la "HORMOLIGOSIS", que plantea que pequeñas dosis tienen efectos estimulantes y grandes dosis inhiben o son tóxicas (30,42). Así la acción de los aditivos sobre la microflora gastrointestinal tendría como consecuencia que los microorganismos responsables de infecciones leves pero desconocidas sean suprimidas; que la producción de toxinas sea reducida; que los antibióticos reduzcan la destrucción por los microbios de los nutrientes esenciales en el tracto gastrointestinal o que haya un incremento de la síntesis de vitaminas u otros factores del crecimiento; que exista un aumento en la absorción y utilización de los nutrientes ya que la pared del tracto intestinal se vuelve más delgada (3,8,15).

Fuera de la acción de los antibióticos sobre la microflora del aparato gastrointestinal, existen otras hipótesis, -- aún no suficientemente claras por lo contradictorio de los experimentos llevados a cabo, pero que definitivamente deben tomarse en consideración, ya que al conocer los mecanismos de ac-

ción de los antibióticos, resulta de suma importancia, por una parte por los problemas de resistencia que pueden presentarse y por otra para poder proponer nuevos fármacos que no planteen inconvenientes (15,32). Nos referimos a la intervención de los antibióticos de sustancias químicas introducidas en la dieta y a la acción directa de los antibióticos "sobre uno o varios sistemas endocrinos capaces de influir varios metabolismos de tal modo que se vea afectado el crecimiento o funciones fisiológicas" (42). Ello nos permitiría saber si los antibióticos son Promotores verdaderos del crecimiento o si debido a la supresión de factores no se produce un crecimiento normal (37,42).

EFFECTOS DE LOS ANTIBIOTICOS SOBRE LA FLORA INTESTINAL

Los resultados obtenidos para determinar los efectos de los antibióticos sobre la flora intestinal son muchas veces contradictorios, debiéndose tomar en cuenta que representan un verdadero problema el estudio de ésta y, que en gran parte éstos dependen de las técnicas empleadas (10,15).

Se sabe que los antibióticos, inducen pequeños cambios sobre la microflora del intestino, pero suficientes como para alterar su equilibrio, lo cual beneficiaría los efectos del crecimiento al ser reducidos los agentes microbianos depresivos del mismo (8,42).

Esta acción se efectúa principalmente sobre la microflora del intestino delgado, donde son afectadas las poblaciones de Enterococos, Proteus, el Perfringens, Coliformes, E.coli, Streptococcus Biquefaciens, Lactobacilus, Streptococcus Feacalis, y Ruminococcus Bromii (19,37).

Al mismo tiempo se incrementa el número de microbios aerobios y se reduce el número de microbios anaerobios (37). Parece ser que el papel desempeñado por los microbios aerobios favorece el crecimiento, esto sería particularmente cierto en el caso de los lactobacilos (2,11).

En efecto, salvo en los conejos y en los patos, se ha observado en numerosos experimentos, en animales que responden a los antibióticos, que la flora intestinal estaba dominada por latobacilus. En cambio en pollos infectados por E Coli y Cl. Perfringens, la bacteria responsable de depresión del crecimiento mostró ser la última. Ello nos permite considerar a los anaerobios como factores depresivos. También en el caso del Cl. Welchii se ha observado que la penicilina elimina dicho agente o reduce la producción de lecitinasas (9,30,32).

EFFECTO DE LOS ANTIBIOTICOS SOBRE EL METABOLISMO BACTERIANO

Efectos sobre el metabolismo de los carbohidratos: Al actuar sobre cepas sensibles, los antibióticos tienen un efecto

moderado sobre el metabolismo de los carbohidratos (3,4).

Los antibióticos facilitan la acción de los fagocitos sobre las bacterias, volviéndolas más sensibles a los mecanismos de defensa del organismo. En un experimento realizado en vacas con clortetraciclina se pudo observar que las bacterias aisladas de las heces, fueron más sensibles a la fagocitosis -- que las bacterias aisladas de los testigos (22, 35).

EFFECTOS DE LOS ANTIBIOTICOS SOBRE LA MORFOLOGIA DE LOS ORGANOS DEL APARATO DIGESTIVO

Aún no se ha probado satisfactoriamente la existencia de una relación directa entre el efecto de los antibióticos sobre el crecimiento y la morfología del tracto digestivo (27).

El primer reporte data del año 1952; en el que se menciona que el peso del intestino delgado de los pollos que recibían penicilina, se reducía de manera significativa, lo cual -- también ha sido observado en el conejo, así como en las demás -- especies animales (22).

Las principales alteraciones morfológicas se pueden apreciar sobre todo en el intestino, en la túnica propia cuyo -- espesor es menor, en el duodeno, cuyo diámetro es más reducido. En el conejo se ha observado que el peso del ciego se ve dismi-

nudo y en el recto, aunque se producen modificaciones éstas -- son menos significativas (21,26).

Parece ser que la acción de los antibióticos tendría - en realidad por efecto, el de disminuir la inflamación de las - células de la mucosa y los tejidos conjuntivos y reticuloendote - liales, provocada por la presencia de las bacterias (27). Esto tendría por consecuencia incrementar la permeabilidad de la ba - rraera intestinal que facilitaría el transporte de los nutrien - tes, lo cual es una indicación de que los antibióticos, defini - tivamente, actuaría de manera indirecta sobre las estructuras - morfológicas del aparato digestivo (35).

EL EFECTO DE LOS ANTIBIOTICOS SOBRE EL METABOLISMO

METABOLISMO ENERGETICO

La adición de antibióticos en el alimento influye en - el consumo de energía, por una parte hay una reducción en el -- índice de consumo y por otra son mejor utilizadas las calorías - de la dieta. Esto permite un menor consumo de oxígeno y una me - nor producción de calor, y por ende un ahorro de energía. Por - lo que se ha sugerido que los antibióticos actúan sobre la célu - la o el sistema endocrino, (1)

METABOLISMO PROTEICO

Por lo general, la inclusión de antibióticos en las dietas permite reducir el contenido en proteínas de la misma, considerándose que incrementan la conversión de dichas sustancias (12).

Aunque los resultados han sido contradictorios en este aspecto, es necesario señalar que buen número de reportes han establecido que con altos niveles de proteína los antibióticos no producen ningún efecto (1).

Ahora bien, debe en sí, para obtenerse resultados positivos para la mayoría de las especies animales, no sólo establecerse la cantidad del antibiótico requerido para un mejor uso del mismo, sino también la tasa proteica requerida (12).

En efecto, abajo de ciertos niveles de proteínas, tampoco se obtienen resultados satisfactorios.

Es probable que el efecto de los antibióticos sea evitar la destrucción de los aminoácidos por las bacterias; sin embargo; se ha comprobado que para ciertos ácidos aminados se observa una absorción favorecida por la aplicación de antibióticos; en particular para metionina y lisina (12,27).

BALANCE NITROGENADO

Los reportes que avalan el efecto de los antibióticos sobre el metabolismo protéico, mencionan una disminución en la excreción del nitrógeno endógeno y también el análisis del esqueleto demuestra que es retenida esta sustancia (27,35).

METABOLISMO DE LOS ACIDOS NUCLEICOS

"Se sabe que existe una relación entre la velocidad de síntesis protéica y el contenido en ácido nucléico en los tejidos" (1,12).

METABOLISMO DE LAS GRASAS

Se ha observado que las dietas ricas en grasas se toleran mejor en presencia de antibióticos y que se absorben mejor.

También los ácidos grasos se presentan en mayor proporción en el hígado (14,22).

METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS

Los pocos datos que existen sobre este tema, consignan que la clortetraciclina, en los conejos, incrementa las reservas de glicógeno muscular y hepático (16,27).

METABOLISMO DE LOS MINERALES

Parece ser que la acción de los antibióticos sobre el metabolismo de los minerales se ejerce indirectamente, tal vez en presencia de la vitamina D o mediante la actividad de la glándula paratiroidea, favoreciendo una mejor osificación (35).

En numerosos experimentos se ha observado que la penicilina incrementa el contenido en cenizas de los huesos, retención de Ca^{++} en presencia de Vitamina D y un mayor contenido de este elemento en el cascarón de los huevos de gallina; aumenta el nivel sanguíneo del Ca^{++} , el cual se incrementa con otros antibióticos tales como las tetraciclinas y bacitrazina (35,37).

Con la neomicina se produce una mejor absorción intestinal del Ca y del mg, posteriormente excretado en la orina. En cambio la aureomicina no tendría ningún efecto sobre el metabolismo de dichos minerales (37).

EFFECTO DE LOS ANTIBIOTICOS SOBRE LAS VITAMINAS

El efecto de los antibióticos sobre las vitaminas liposolubles han mostrado tener un efecto particularmente ahorrativo en lo que concierne a la vitamina A, calculando en 25% ("Esto ha sido medido por la duración en que tardan en reaparecer las queratinizadas") y el agotamiento de las reservas hepáticas

de esta vitamina es más tardado que en condiciones normales - - (12,16).

Como se sabe, los requerimientos de vitamina A están - relacionados con la energía requerida, la cual en animales gnotobios suplementados también se ve ahorrada.

En cambio los requerimientos de Vitamina D son más elevados, esto tal vez sea debido a que el metabolismo del calcio y del fósforo es también elevado.

Con respecto a las vitaminas hidrosolubles, aunque algunas investigaciones hablan a favor de una intervención directa de los antibióticos sobre su metabolismo, generalmente se -- acepta y se atribuye el efecto ahorrador y el incremento en la síntesis vitamínica a la flora intestinal (16,27).

EFEECTO DE LOS ANTIBIOTICOS SOBRE LAS SUSTANCIAS NITROGENADAS

Asimismo, los antibióticos tienen un efecto muy positivo en la inhibición de la desaminación y de la descarboxilación de las sustancias nitrogenadas (3,10). En efecto, es necesario considerar que la flora intestinal es responsable por la destrucción entre otros de la cistina, la metionina y la arginina: se ha demostrado la destrucción de las dos primeras y su inhibición por la clortetraciclina. Es sabido también que las bacte

rias pueden atacar los grupos carboxilo y amino y, que la desaminación es acompañada por la producción de amoníaco (4,26,30).

EFFECTO DE LOS ANTIBIOTICOS SOBRE LOS TEJIDOS

Algunos antibióticos, tal sería el caso de la Bacitracina en pequeñas cantidades pasa a la sangre y se acumulan en los tejidos, donde existe la posibilidad de que actuen sobre su metabolismo.

En efecto, parece ser, que los antibióticos intervienen directamente sobre la actividad enzimática de los tejidos renales y hepáticos en particular sobre la xantina dihidrogenasa y la xantina oxidasa, tal vez debido a una mayor utilización del nitrógeno y disminución en el consumo de oxígeno del hígado.

Igualmente, se ha observado que ciertos tejidos enzimáticos son modificados por los antibióticos, pero no se han aportado pruebas de que ellos tenga algún efecto sobre la promoción del crecimiento (22,27).

EFFECTO DE LOS ANTIBIOTICOS SOBRE LAS GLANDULAS ENDOCRINAS

Algunos investigadores han observado que la penicilina y la clortetracilina producen un incremento en el peso de la glándula y disminuyen la fijación del yodo, sin haber alteracio

nes histológicas. La acción de los antibióticos sobre esta - - glándula podría ser de manera indirecta, a través de la flora in testinal.

Con respecto a la acción de los antibióticos sobre las glándulas adrenales y gonadas los resultados obtenidos son demasiado contradictorios para ser reseñados.

En cambio, sobre la glándula pituitaria, en particular sobre la adenohipófisis, existen reportes que sugieren que los - antibióticos causan un hiperfuncionamiento de esta glándula, en parte responsable de la promoción del crecimiento (27,37).

EFFECTOS DE LOS ANTIBIOTICOS SOBRE LA NUTRICION DE LOS BOVINOS

El mecanismo de acción de los antibióticos, en los rumiantes no ha sido aún esclarecido del todo. Se sabe que mediante su empleo, se obtienen mejores índices de crecimiento y aumenta la eficiencia alimenticia (16).

Ciertamente, algunas propiedades metabólicas de la flora digestiva se alteran, como la formación de metanol, de los ácidos volátiles, del amoníaco y la destrucción de las proteínas se vería disminuida. También en asociación con el dietilstilbestrol y el ronnel, se reducen los problemas de timpanismo en dietas a base de forraje empleando la clortetraciclina de bo

vinos.

En presencia de la clortetraciclina y la tilosina, se ha demostrado que existe una reducción significativa de los abscesos hepáticos, los cuales sin lugar a dudas disminuyen la capacidad funcional del hígado; ello permitió hacernos pensar y sugerir, que tal vez este sea el modo de acción de los antibióticos para el incremento de peso y de la eficiencia alimenticia de los bovinos (16, 20, 22).

En el cuadro 2 se describen en forma resumida el mecanismo de acción de los promotores del crecimiento (19).

LOS RESIDUOS

En lo que concierne a los antibióticos exclusivamente utilizados para la promoción del crecimiento, éstos no plantean mayores problemas, las tasas residuales de los mismos son nulas o muy bajas.

En cuanto a los antibióticos usados en terapéutica, su ministrados en el alimento, no parecen tampoco permitir importantes tasas residuales, siempre y cuando se respeten las dosis y tiempos establecidos (21, 4).

Sin embargo el problema de los residuos existe y puede

por lo tanto deberse a una falla técnica. En condiciones de manejo eficiente de los promotores, se argumenta que para producir en el hombre una reacción de hipersensibilidad o desarrollo de la resistencia bacteriana, sería necesario consumir más carne de la que habitualmente se ingiere y esto durante un período prolongado (15,22).

En resumen los criterios que deben, de tomarse en cuenta para la utilización y selección de la sustancia ergotrópicas en la industria animal son:

1. Utilizarse específicamente para la nutrición animal:

De esta manera se evitará el emplear antibióticos, que también son usados en medicina humana y que podrían perder su eficiencia terapéutica, debido a la posible formación de resistencia ocasionada por el uso continuo a niveles subterapéuticos.

2. Poder anabólico a dosis nutricionales.

No importando la falta de efectos terapéuticos a esas dosis

3. Baja toxicidad:

Este requisito es de gran importancia si se toma en cuenta que estas sustancias se administran por períodos largos e incluso hasta el fin de la ceba.

4. No poseer efectos teratogénos, cancerígenos, embriotóxicos, antigenicos, alergénicos ni cualquier otro que ponga en peligro la salud de los hombres y los animales.
5. Que su poder antimicrobiano proteja a la flora normal y combata a los patógenos.
6. Eliminación rápida y no acumulación en tejidos:
Con lo cual se garantiza que los consumidores no ingieran - residuos.
7. Bajo impacto ambiental:
Es decir, que el producto se descomponga rápidamente para - evitar contaminaciones ambientales.
8. Que no forme metabolitos dañinos:
Preferentemente la sustancia no deberá sufrir transformaciones metabólicas.
9. No poseer resistencia cruzada con otras sustancias de actividad antibacteriana empleadas comúnmente como terapéuticos.
10. Estable por largo tiempo.
Con lo que se garantiza que aún en el alimento almacenado - durante largo tiempo o en condiciones adversas, conserve su efectividad y también que no pierda actividad durante el --

procesamiento de los alimentos.

11. Compatibilidad con elementos normales de las raciones alimenticias.

CUADRO No. 1
 DIFERENTES GRUPOS DE AGENTES FARMACOLOGICOS CON
 EFECTO PROMOTOR DEL CRECIMIENTO EN ANIMALES DOMESTICOS

ANTIBIOTICOS						SINTETICOS				
Tetraci- clina	Macroci- dos	Penicili- nicos*	Polipepti- dos	Aminogli- cosidos	Lipopoli- sacaridos	Polieste- res	Nitrofu- ranos	Sulfona- midas	Quinosa- linicos	Imidazo- licos
Terra- micina	Eritro- micina		Bacitra- cina	Estrep- tomicina	Flavo- micina	Monen- sina	Nitrofu- razona*	Sulfatia- zol	Carbadox	Dimetri- dazol
	Oleando- micina		Polimi- xina	Avopar- cina			Furazo- lidona	Sulfame- tazina	Bayonox	Itroni- dazol
Aureo- micina										
	Tilosina		Virginia- micina	Neomi- cina			Nitrovin			

* Suprimidos en algunos paises como promotores del crecimiento (41)

CUADRO No. 2
MECANISMO DE ACCION DE PROMOTORES DE CRECIMIENTO

	<u>FLORA BACTERIANA</u>	<u>TRACTO DIGESTIVO</u>	<u>METABOLISMO</u>
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inhibición selectiva de bacterias intestinales consumidores de materias nutritivas y activas, p.e. clostridios 2. Inhibición de gérmenes de putrefacción. 3. Inhibición de bacterias intestinales patógenas y productoras de toxinas. 4. Cambio favorable de la composición de la flora bacteriana a favor del organismo. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Disminución del grosor de la pared intestinal. 2. Hipertrofia de la mucosa intestinal. 3. Mejor aprovechamiento de la resercción de los distintos componentes del alimento. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Eliminación de la depresión de crecimiento por productos metabólicos bacterianos 2. Mejor aprovechamiento de ciertos aminoácidos. 3. Aumento celular y protaico. 4. Activación de las funciones suprarrenales y de la tiroidea.
MEC. ACC.	<p style="text-align: center;">FLORA BACTERIANA</p> <p style="text-align: center;">TRACTO DIGESTIVO</p> <p style="text-align: center;">METABOLISMO</p>	INDIV.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aumento de crecimiento 2. Aumento del apetito 3. Mejor conversión 4. Disminución de la susceptibilidad contra infecciones

CUADRO No. 3
 DESCRIPTIVO DE LAS PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE DIFERENTES
 AGENTES FARMACOLÓGICOS DE TIPO NO ESTEROIDAL UTILIZADOS COMO
 PROMOTORES DEL CRECIMIENTO EN ANIMALES DOMÉSTICOS (9)

Nombre del Fármaco	Bacitracina	Bantermicina	Carbadox	Espiramicina	Nitrovin	Nosiheptide	Virginamicina
Grupo Químico	Polipeptido	Lipopolisacárido	Quinolsalínico		Nitrofurano		Polipeptico
Especie en la que se utiliza	Cerdos Bovinos Aves	Pavos Cerdos.	Terneros	Aves Cerdos	Aves Cerdos Cerdos Terneros	Aves Cerdos	Aves Cerdos
Dosis	Cerdos, Bovinos 100-750-PPH Aves 20-50 PPH	Pavos 1-4 mg/Kg ali- mento Cerdos 2 G/Ton ali-	60 mg/Kg	15-20 PPH Cerdos 50 PPH	Aves 22 G/Ton alimento Cerdos 40 G/Ton alimento Cerdos y Terneros 50 G/Ton alimento	5-10 PPH	Aves 10-20 PPH Cerdos 5-10 PPH
Periodo de excreción total recomendado antes del sacrificio	0	0	35 días	0	48 Hr antes del sacrificio	0	0

BIBLIOGRAFIA

1. Abou Youssef, C. Jhon Dicuollo, Miller, C.V. and Scott, C. G.: Influence of a sub-therapeutic level of Virginiamycin. J. Anim. Sci., 49:128-133 (1979)
2. Bauer, B.: Polasek, L. Efficacy of nitrovin in fattenit lambs Can. U. An. Sci. 25 (1): 182-190 (1980)
3. Begin, J. J.: The effect of antibiotic supplementation on growth and energy unitilization of chiks. Poult. Sci. 50 - 1596-1500. (1971)
4. Benazet F.: Les antibiotiques dans l'alimentation animale. Can Med Vet., 47:147-154 (1978)
5. Benazet F., Cartier, J. R. Efect of nosiheptide as a fed in chiks Poultry Sc. 59 (7) 1405-141 (1980).
6. Benazet F. Godard C., Lebreton G., Quentin J.: Nosiheptide: action sur la croissance des poussins, stabilite, securite d'emploi Can. Med. Vet., 46:75-83 (1977)
7. Bergavier, Vervaeke, I.: Efect of bacitracin and flavomycin on ureolitic activity in the intestinal tractof layers. Zent. Bakt. Soc. Fin. 52 (1): 56-68 (1980).
8. Bird, H. R.: Chik growth response to dietary antibiotics - remans undiminished after 30 yers fedstuffs 52 (40) 16-24- (1983).

9. Blair Robert Drugs and additives allocated in Canadian Feedstuffs 52 (25) pp. 34-37 (1980).
10. Borgioli E.: Nutrizioni e alimentazione degli animali domestici. Ed. Agricole. 1era. reimpression. Italia (1975). - pp. 115-122.
11. Bougon, M.: Influence de l'Avoparcine sur les performances des poulets. R. Bulletin d'Aviculture de Ploufragan, 4: -- 165-167. (1975).
12. Bougon, M. L'hospitalier, R.: Influence de l'avoparcine - sur les performances des poulets and fonction de la teneur en proteines de l'alimentation. Bull. D'inform. D'avic. -- De Ploufr. 1:19-34 (1979).
13. Bougon M., L'hospitalier, R.: Influence de la bacitracine-zinc sur les performances zootecniques du poulet. R. Bulletin D'information D'Aviculture de Ploufragan, 3: 11-115 (1976).
14. Bougon M., L'hospitalier R., Influence de la virginiamycine sur les performances des poulets en fonction de la teneur acides amines d'aliment. Station Experimentale D'Aviculture, 22440 Ploufragan France (1980).
15. Braude R.: Antibiotics in animal feeds in Great Britain. - J. Anim. Sci. 46:1425-1436 (1978)
16. Brown H., Binf E. F., Grueter H. P., Macaskill J. W. Prevention of liver abscesses, improved weight gains and feeds efficiency in fedlot cattle. J. Anim. Sci., 40: 207-213 -- (1977).

17. Canalea, Et. Al.: effect of virginiamicin on the protein - digestibility and metabolizable energy of the ration of -- broilers nutrition. annali dela facolta di medicina veterinaria di torino: 26, 467-475 (1979).
18. Código Sanitario y sus Disposiciones Reglamentarias. Ed. - Porrúa, S.A. México (1980) pp.
19. Church D. V. Digestive Phisiology And Nutrition Rumlants - Vol. E, & B Bokkinc. USA (1980)
20. Coms G. F. And Bosard E. H.: Comparision of growth response to virginiamicin and other antibiotics. Poult. Sci. 42: 681-685 (1963).
21. Cottereu P. H.: Aspects économiques et médicaux de l'usage des aditifs alimentaires. Bull. Soc. Vet. Med. Comp. Lyon, 79: 17-28 (1977).
22. Cravens W.W. and Holk C. L.: Economic benefits to the li-- ves tock producer and to the consumer from the use of -- additives. J. Anim. Sci. 31: 1102-1106 (1980).
23. Dealy J. and Sommer P.: Effects of antibiotics on growth - and nutrition absorption of chicks. Poult. Sci. 82: 1373- - 1379 (1983).
24. Eyssen h. and Moeller M. W.: Influence of bambermycins on - salmonella infection and antibiotic resistance in calves. - J. Anim. Sci. 44: 734-738 (1977).
25. Escobar J. H., Hormonas y anabolicos impulsadores de la -- ceba en ganado cebu pringado en un programa de rotación en pasto para: Univ. Caldas Colombia (1983). pp. 26-38.

26. Fernando R., Bost. J.: Action des antibiotiques sur l'absorption intestinale. C. R. Acad. Sci. 236: 1618-1620 (1953).
27. Fevrier R., Vachel J. P., Michel M.: Stockage des antibiotiques dans les organes et les tissus. Anim. Zootech. 4: 146-149 (1955).
28. Fevrier R.: Future of additives in animal feeding. World Rev. Poultr Dier., 22: 183-235 (1975).
29. Foster W. H.: An evaluation of fod aditives for broiler production. Br. Poultr. Sci. 19: 55-59 (1978).
30. Francois A. C.: Mode of action of antibiotics on growth. Worl. Rev. Nutr. Diet., 3: 22-64 (1978).
31. Fuentes H. V. O. Farmacología y terapéutica veterinaria. 1a. Ed. Interamericana México (1985) pp.
32. Garider P.: Antibiotics in animal feeds. J. Infect. Dis., 138:101-104 (1978).
33. Gedk B.: Employ d'antibiotiques a doses nutritives prophylactiques et developpement de resistances chez les bacteries intestinales. Rev. Med. Vet., 130: 265-283 (1979).
34. Hays, V. W.: Efficacy and sefety of feed additive use of antibacterial drugs in animal production; Can J. An. Sci. 27 (2) 208-215 (1980).
35. Langlois B. E., Grömwel, Hays V.W.: Influence ortype of antibiotic lengrh of antibiotic period on performance and resistance of antibiotic resistan enteric bacteria in

- growing finishing swine. J. Anim. Sci., 46: 1383-1396 (1978)
36. Leeson S., Summers J. D., Ferguson A. E.: Efficacy of nitrovin as a growth promoter for pigs. Can. J. An. Sci. 60(2): 275-280 (1980).
 37. Meder Vincileoni: Rev. Bibliografica sobre los antibióticos promotores del crecimiento en los animales domésticos. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México, D.F. (1981) pp 2-6, 8-12.
 38. Pohl P. et Thomas J.: Utilisation des antibiotiques en production animale et risques d'apparition de souches résistantes chez l'homme l'alimen. et lavie, 66:252-257 (1982).
 39. Ritchie M. D. growth stimulants for fedlot cattle; MSU - - (1973).
 40. Shimada Miyasaka A.: Empleo de antibiomaticos en la alimentación del cerdo; Ciencia Vet. México 1: 287-293 (1978).
 41. Simunek J., Hegerova E.: Effects of nitrovin on the kinetics of differents ages, Veterinarni Medicina 25 (6): 375-384 (1981).
 42. Vázquez T.: Promotores del crecimiento; problemática de los antibióticos en la medicina veterinaria, memorias; Fac. Med. Vet. y Zoot. Univ. Nac. Autónoma de México (1984). pp.