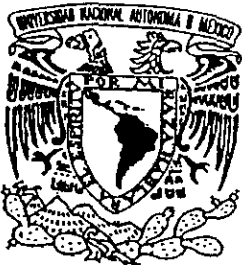


261



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

EFFECTO DEL SUERO DE LECHE LIQUIDO Y L-GLUTAMINA SOBRE LA INTEGRIDAD INTESTINAL DE LECHONES LACTANTES Y PRECOZMENTE DESTETADOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

MEDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA

P R E S E N T A:

ANITA DE LA CRUZ LUNA

Asesores:

MVZ, M. Sc, Ph.D. Germán Borbolla Sosa

MVZ, EPA. Roxana Mendoza Galicia

MVZ, MPA, EPA. Gonzalo Villar Patiño

MEXICO. D. F.

1999



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

27/1/60



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.



**EFFECTO DEL SUERO DE LECHE LÍQUIDO Y L-GLUTAMINA SOBRE LA
INTEGRIDAD INTESTINAL DE LECHONES LACTANTES Y
PRECOZMENTE DESTETADOS.**

**Tesis presentada ante la División de Estudios Profesionales de la
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia**

de la

**Universidad Nacional Autónoma de México
para la obtención del título de
Médica Veterinario Zootecnista**

por

Anita De La Cruz Luna

Asesores:

MVZ, M. Sc, Ph.D. Germán Borbolla Sosa

MVZ, EPA. Roxana Mendoza Galicia

MVZ, MPA, EPA. Gonzalo Villar Patiño

México, D. F.,

1999

DEDICATORIA

Dedicada especialmente para los seres que me dieron la vida:

† Paulino De La Cruz Mendoza

Rosa Luna de De la Cruz

A la memoria de mi padre, que aunque ya no esta conmigo físicamente, yo sé que siempre estará presente en mi mente y corazón en todo momento de mi vida. Con este trabajo vio culminado uno de sus grandes anhelos; yo sé que no lo defraude y que en mi siempre vio una esperanza de sobresalir en la vida.

A ti papá, por tú a poyo, esfuerzo y cariño incondicional, por a verme brindado la oportunidad de seguir estudiando y de respetar mis decisiones, las cuales siempre estuvieron pensando ti y en mi madre.

A ti por a verme dedo el mejor ejemplo en la vida, la perseverancia, y la mejor herencia que pude haber té pedido, tu amor y educación.

Nunca te olvidare

Para ti mamá, que siempre estas con migó, por tu apoyo, cariño y respeto. Este trabajo es resultado del esfuerzo que realizaste junto con mi padre, yo sé que querías verlo culminado al lado de él, pero Dios no lo quiso así. Aunque mi papá, no este ya con nosotros, yo sé que juntas saldremos adelante, porque él nos esta cuidando y Dios nos dará fuerzas para seguir luchando

Los amo

AGRADECIMIENTOS

A Dios por iluminar mi camino y darme la fortaleza de continuar.

Al Departamento de Producción Animal: Cerdos. Por las facilidades otorgadas.

A los miembros del jurado por los comentarios realizados para enriquecer este trabajo.

A mis asesores:

Germán Borbolla Sosa. Por darme la oportunidad, motivación y confianza de realizar este trabajo. Porque el camino del conocimiento no es fácil; sin embargo, con voluntad y esfuerzo las metas se cumplen.

Roxana Mendoza Galicia y Gonzalo Villar Patiño. Por todo su apoyo, su amistad y confianza.

A Benjamin Sánchez García, Por su amistad y colaboración en la realización de este trabajo.

A mis amigos:

Isabel Caballero, Abigail Martínez, Gabriela Velázquez, Jaime Cruz, Jaime Mendoza y Alberto Hernández. Por todos los momentos que disfrutamos juntos.

A la Coordinación de Programas Académicos de la Secretaría General de la UNAM: Programa de Becas para Tesis de Licenciatura en Proyectos de Investigación Por el apoyo recibido.

A todos gracias

CONTENIDO

	<u>PÁGINA.</u>
RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
Revisión de literatura	
Características Histológicas Del Intestino	5
Aminoácido L-Glutamina	10
Suero De Leche Líquido	12
JUSTIFICACIÓN	14
OBJETIVO	15
HIPÓTESIS	16
MATERIAL Y MÉTODOS	
EXPERIMENTO 1	
Localización	17
Animales	17
Tratamientos	18
Toma de muestras	19
VARIABLES DE RESPUESTA	20
Diseño experimental	20
EXPERIMENTOS 2	
Localización	21
Animales	21
Tratamientos	21

CONTENIDO

PÁGINA.

Toma de muestras (Ver experimento1)

Diseño experimental. (Ver experimento 1)

RESULTADOS

Experimento 1 23

Experimento 2 26

DISCUSIÓN 29

CONCLUSIÓN 35

LITERATURA CITADA 36

CUADROS 45

ANEXO 1..... 51

ANEXO 2..... 52

ANEXO 3..... 53

De La Cruz Luna Anita: Efecto del suero de leche líquido y L-glutamina sobre la integridad intestinal de lechones lactantes y precozmente destetado. (Bajo la asesoría de: MVZ, M. Sc, Ph. D. Arturo Germán Borbolla Sosa, MVZ, EPA. Roxana Mendoza Galicia y MVZ, MPA, EPA. Gonzalo Villar Patiño.)

RESUMEN

En el presente estudio, se evaluó en dos experimentos el efecto del suero de leche líquido y el aminoácido L-glutamina sobre la integridad intestinal de lechones lactante y destetados. En el primer experimento, 14 cerdos (Spotted x Landrace-Yorkshire) fueron separados de la madre a los 14 días y asignados al azar en 4 tratamientos (N=3 cerdos/tratamiento). En este momento dos cerdos fueron sacrificados y se tomaron muestras intestinales (duodeno, yeyuno e íleon) para su evaluación histológica. Los tratamientos consistieron en la proporción sin restricción de Agua, suero de leche líquido (SLL), suero de leche líquido más 1% de glutamina (SLG_{1.0}), o suero de leche líquido más 1.5% de glutamina (SLG_{1.5}). Además de las soluciones experimentales, los cerdos tuvieron libre acceso a un alimento preiniciador sin restricción. Las soluciones fueron suministradas hasta los 19 días de edad momento en el cual todos los cerdos fueron sacrificados y muestreados para evaluar la histología del duodeno, yeyuno e íleon. En el segundo experimento, 24 cerdos provenientes de 12 camadas fueron asignados al azar en 3 tratamientos experimentales que consistieron en la administración sin restricción, de agua, SLL ó SLG_{1.0}. A diferencia de los cerdos pertenecientes al primer experimento, las soluciones experimentales fueron proporcionadas a partir del día 7 de edad y hasta una semana después del destete, el cual se realizó a los 21 días de edad. En este momento, 4 cerdos por tratamiento fueron sacrificados y muestreados de manera similar a los cerdos del experimento precedente. Al día 28 de edad, los cerdos restantes fueron sacrificados e igualmente muestreados. En ambos experimentos, las muestras obtenidas de las diferentes porciones del intestino fueron teñidas con hematoxilina-cosina para evaluar la altura de las vellosidades y la profundidad de las criptas utilizando un microscopio óptico equipado con una lentilla graduada. En el primer experimento, la ingestión de SLG_{1.0} y SLG_{1.5}, incrementó (P<0.05) en forma lineal, la altura de las vellosidades a nivel de duodeno en un 13 y 92% respectivamente, en comparación con las mismas estructuras en los cerdos que sólo recibieron SLL como única fuente de líquidos (300.35, 513.25 vs 266.76 µ, respectivamente). En el yeyuno, la adición de SLG_{1.0} incrementó (P>0.05) en un 72% la altura de las vellosidades respecto a los cerdos que recibieron únicamente SLL (432.69 vs 251.82 µ, respectivamente). Respecto al efecto de las soluciones experimentales sobre la profundidad de las criptas, la ingestión de SLL redujó en un 30% (P<0.05), y en un 17% (P>0.05), el tamaño de ésta variable a nivel de yeyuno, respecto a lo observado en los cerdos que ingirieron solamente agua y sacrificados al momento del destete (127.70, 182.40 vs 155.80 µ, respectivamente). En el segundo experimento, la ingestión de SLG_{1.0} ayudó (P=0.08) a incrementar en un 30% la altura de vellosidades a nivel de duodeno, comparada con los cerdos que ingirieron solamente SLL (360.43 vs 277.97 µ, respectivamente). A nivel de yeyuno la adición de SLG_{1.0}, incrementó (P<0.06) en un 30% la altura de las vellosidades, respecto a la misma estructura de los cerdos que tomaron agua como única fuente de líquidos (356.25 vs 272.27 µ, respectivamente). En la cripta, la ingestión de SLG_{1.0} redujó (P>0.05) en promedio 15% la profundidad de esta variable, al compararla con los cerdos que recibieron SLL como única fuente de líquidos. En la región del yeyuno, la adición de SLG_{1.0} redujó (P=0.07) en un 43% la profundidad de las criptas a nivel de ésta región, en comparación con los cerdos que ingirieron solamente agua (177.46 vs 309.85 µ, respectivamente). Concluyendo que la adición de glutamina en el suero de leche líquido mantiene la estructura de la mucosa intestinal, al minorar las alteraciones que sufre este órgano pocos días después del destete.

De La Cruz Luna Anita: Effect the liquid whey and L- glutamine on the intestinal integrity of piglets sucking and weaned piglets. (Bajo la asesoría de: MVZ, M. Sc, Ph. D. Arturo Germán Borbolla Sosa, MVZ, EPA. Roxana Mendoza Galicia y MVZ, MPA, EPA. Gonzalo Villar Patiño.)

ABSTRACT

Two experiments, involving 38 piglets and weaned pigs were conducted to evaluate the effects of liquid whey and L- glutamine on the intestinal integrity. In exp. 1, 14 weaning pigs (Spotted x Landrace – Yorkshire) at 14 d of age were randomly distributed in 4 groups (N=3 pigs/group). At this time 2 pigs were killed and samples of duodenum, jejunum and ileum were taken, for an histologic exam. The groups were, water, liquid whey (LW), liquid whey plus glutamine 1% (LWG1.0) and liquid whey plus glutamine 1.5% (LWG1.5) without restriction. The pigs were also allowed to a creep feeding. This solution were given until 19 d of age, at this time all pigs were killed and samples of intestine were take for an histologic exam. In exp. 2, 24 piglest of 12 litters were random allotted in 3 groups that were, water, liquid whey and liquid whey plus glutamine 1%. This solution were given since the 7th day of ege until one week postweaning, (weanling at 21 d age). At this time, 4 pigs per treatment) were killed and sample in the same way of exp. 1. At 28th d of age all pigs were killed and samples. In both experiments, the samples of intestine were haematoxilín – eosin, stained, to evaluate the villus height and crypts depth using an ophic microscope with a graduated glass. In exp. 1, the intake of LWG1.0 and LWG1.5 increase linearly (P<0.05), the villus height in doudenum a 13 and 92% respectively, compared with LW gruop (300.35, 513.25 vs 266.76 μ, respectivity). In jejunum, the LWG1.0 increase in a 72% (P>0.05) the villus heigth compared with the LW group (432.69 vs 251.82 μ, respectivity). On crypts depth, the intake of LW decrease in a 30% (P<0.05) and in a 17% (P>0.05) this variable in jejunum, compared with pigs that received only water and were killed at weaning (127.70, 182.40 vs 155.80 μ, respectivity). In exp. 2, the intake of LWG1.0 increase in 30% (P=0.08) the duodenum villus heigth compared with LW group (360.43 vs 277.97 μ, respectivity). In jejunum, villus heigth increase a 30% (P<0.06) in LWG1.0 group compared with water group (356.25 vs 272.27 μ, respectivity). On crypt depth, the intake of LWG1.0 decrease (P>0.05) a 15% this varialbe, compared with LW group. Also with LWG1.0 group decrease a 43% (P=0.07) the jejunum crypt depth compared with water group (177.46 vs 309.85 μ, respectivity). In conclusion, the addition of glutamine in liquid whey maintain the intestinal mucosa, decreasing the disturbs that suffer the intestine after the weaning.

Key: piglets, whey, glutamine, weaned.

INTRODUCCIÓN

El destete de los mamíferos en la naturaleza, es un proceso crítico normal y paulatino, en el cual los animales comienzan a ingerir sólidos de forma simultánea con la reducción de la producción láctea de la madre;¹ de tal forma que el animal gradualmente suprime su dieta láctea; ante esta situación los animales se enfrentan a un estado de estrés, como respuesta a la estimulación del hipotálamo y las glándulas adrenales, y la liberación de hormonas tales como la adrenocorticotropica (A.C.T.H.), cortisol, adrenalina, noradrenalina y dopamina. Aprovechando ésta condición natural, a partir de los años 60's las granjas dedicadas a la producción porcina han adoptado la práctica de disminuir la edad (< 21 días) a la que los lechones son destetados (destete precoz), intensificando la productividad de la cerda^{2,3} al incrementar al máximo el número de lechones destetados por año,^{4,5,6} así como disminuir la incidencia de enfermedades.^{7,8,3} Con este objetivo, a partir de la década de los 80's⁹ se han desarrollado sistemas de producción como: Destete Temprano Medicado (MEW), Destete Temprano Medicado Modificado (MMEW), Destete Temprano Segregado (SEW), Destete Aislado (ISOWEAN), Dos sitios, Tres Sitios y Sitios Múltiples. Estos sistemas de manejo se basan en retirar al lechón, lo más pronto posible del contacto con ciertos agentes infecciosos, antes de que disminuyan los títulos de anticuerpos séricos de origen materno.¹⁰ Para que los actuales sistemas de destete produzcan resultados satisfactorios, se deben de implementar, medidas de manejo, alojamiento y alimentación de acuerdo a las características fisiológicas del lechón; debido que la habilidad digestiva de estos depende del desarrollo funcional de su aparato digestivo; resultando éste de la interacción de diversos factores: genéticos, desarrollo intrínseco, mecanismos de regulación

endógenos e influencias ambientales.¹¹ Sin embargo, estas características han sido poco consideradas; es por eso que la práctica de separar tempranamente a los lechones de la cerda ha traído pérdidas económicas a los productores¹ causadas por un incremento en el índice de diarreas¹² postdestete, reducción en el consumo de alimento,¹³ y en consecuencia retraso en el crecimiento y disminución en la ganancia de peso.^{12,14} Entre las diversas teorías que justifican las posibles causas en la disminución de la ganancia de peso, se encuentran: la inmadurez digestiva¹⁵ y el estrés que sufren los cerdos al ser destetado y principalmente a edades tempranas.¹⁶ El primero es debido a que el cerdo destetado a menos de 21 días de edad expresa una baja capacidad para producir enzimas pancreáticas (amilasas, proteasas y lipasas) e intestinales (maltasa y sacarasa),¹⁷ así como una pobre producción de ácido clorhídrico en el estómago, reflejándose en la incapacidad para digerir los ingredientes de las dietas utilizadas en esta especie. El estrés que sufren los cerdos recién destetado se puede clasificar en: estrés psicológico, ambiental y nutricional.^{18,19,20,21} El estrés psicológico esta dado por la separación de la madre y por el establecimiento de jerarquías; el ambiental por el cambio de instalaciones, transporte, temperatura, etc. El estrés nutricional, es resultado del cambio de una dieta de alta digestibilidad y adecuada temperatura y textura como es la leche, por un alimento de diferente sabor, consistencia y composición,¹ lo cual además de originar varios cambios en el medio gastrointestinal del cerdo,²² como la modificación del pH gastrointestinal, alteraciones en los patrones de secreción enzimática, y de motilidad intestinal,^{23,19} provoca cambios dramáticos en la morfología del epitelio de intestino delgado de los cerdos destetados tempranamente.^{21,1,24,16,25} Dichos cambios consisten principalmente, en una reducción en la altura de las

vellosidades, debido a la destrucción de enterocitos,^{21,25,26,27} y un incremento en la profundidad de las criptas^{21,28,29,30} lo que refleja un mayor índice en la división celular³¹ correspondiente a un mecanismo compensatorio a la producción y maduración de los enterocitos que migran hacia las vellosidades. Estos cambios son mayores entre los 3 y 5 días postdestete,²⁴ y más severos mientras más joven se desteta a un lechón,¹⁶ sin embargo, a pesar que el intestino es un órgano de rápida reparación (3 a 5 días), estos cambios continúan observándose entre los 6 y 12 días posteriores a la separación materna.²⁵

Entre las posibles causas que explican las alteraciones morfológicas observadas es el epitelio intestinal, se han señalado; los procesos de hipersensibilidad ante antígenos alimenticios en el periodo inmediato al destete,^{32,26,30} que al igual que los ácidos grasos de cadena mediana³³ incrementan la permeabilidad intestinal favoreciendo la colonización de microorganismos patógenos.^{34,35,36} No obstante, recientes investigaciones^{18,19,24} han señalado que el proceso de destete en el cerdo, y principalmente en el animal joven³⁷ ocasiona un incremento de hasta un 150% en los niveles de cortisol (hidrocortisona)³⁷ circulante, aproximadamente un día después del evento. La concentración de esta hormona se mantiene elevada por aproximadamente 15 días, durante los cuales la tasa metabólica del animal se encuentra elevada.³⁷ Siendo la mucosa del intestino delgado la parte más afectada por el destete,²⁴ por lo que es posible deducir que las altas concentraciones de cortisol circulante incrementan el metabolismo basal de estas células,^{38,37} debido a que el cortisol incrementa la actividad de las enzimas digestivas tales como la lactasa, maltasa, aminopeptidasas y glutaminasa^{37,39} en un momento en el cual

la disponibilidad de sustratos energéticos es limitada debido al pobre o nulo consumo de alimento observado en el cerdo recién destetado.^{31,40,21,41,42,13}

Características Histológicas del Intestino

El intestino es parte de la estructura del tubo digestivo entre el estómago y el canal anal. El cual se compone de dos estructuras principales:

- Intestino delgado, subdividido en duodeno, yeyuno e íleon.
- Intestino grueso, subdividido en ciego, cólon y recto.

La pared del intestino esta compuesta por cinco tunicas básicas: Mucosa, muscular de la mucosa, submucosa, muscular y serosa:

A) La mucosa. Constituidas por una capa de epitelio de revestimiento que se invagina en la lamina propia (corión) para formar las glándula o criptas de Lieberkühn.

El epitelio descansa sobre la lamina basal, y es de tipo cilindrico simple, formado por cuatro tipos de células, cuya distribución y proporciones varían según se trate del epitelio de superficie o del epitelio de las glándulas de Lieberkühn, y según se trate de tal o cual segmento considerado.

I. Los enterocitos (células de ribete estriado o absorbidas) son células cilíndricas altas, unidas por sus polos apicales a través de los sistemas de conjunción (zonula accludens, zonula adherens y desmosomas), con un núcleo ovoide situado en el primer tercio inferior de la célula, presentando en su polo apical una diferenciación de la membrana citoplasmática en forma de microvellosidades regularmente paralelas, con una altura aproximada de 1 a 2 μ y una anchura de 0.1 μ , que contiene en su centro un manojo de microfilamentos, constituyendo el conjunto de "El ribete estriado"

(borde en cepillo) a nivel del cual puede evidenciarse la existencia de enzimas; fosfatasa alcalina, lactasa, trehalasa, isomaltasa, sucrasa, maltasa II y maltasa III. Las microvellosidades también llevan una cubierta superficial de glucoproteínas (glucocaliz) y una capa adyacente de agua inmóvil. El borde en cepillo también contiene mecanismos de transferencia especializados para transportar los productos finales de la digestión, de la luz del intestino al citoplasma de los enterocitos. Los enterocitos atraviesan por una maduración tanto estructural como funcional, la cual incluye un período de rápida elongación de las microvellosidades. La función digestiva de los enterocitos y de sus microvellosidades comienza cuando la diferenciación estructural es completa, la cual es usualmente durante el período de migración sobre la base de las vellosidades.^{43,44,45}

II. Las células mucosas caliciformes o globosas presentan la estructura habitual de todas las células mucosas caliciformes del organismo. Dichas células son secretoras de mucinas insolubles en agua (moco); estas células son maduras, ya que tienen mayor producción de moco en la porción apical de su citoplasma y se localizan entre las glándulas intestinales y las vellosidades, las células inmaduras (oligomucosas), contienen poco moco; éstas células están exclusivamente en las criptas.⁴⁶ La capa de moco es fundamental para la protección de la mucosa, excluyendo irritantes como antígenos, toxinas, y enzimas gastrointestinales.⁴⁵ Además dan lubricación a la superficie, facilitando el paso del contenido luminal, remoción de parásitos, y para mantener constante el pH necesario de la capa superficial del intestino.^{43,44,45}

III. Las células argentafines (células enteroendocrinas, células cromatofines, células de Kulchitzky-Masson, células de Ciaccio) son células endocrinas

secretoras de hormonas tales como la histamina, adrenalina, gastrina y enteroglucagon. Se encuentran aisladamente, o agrupadas en pequeño número, dispersas a lo largo de todo el tubo digestivo subdiafragmático, pero se localizan sobretodo en el fondo de las criptas de Lieberkühn, a nivel del intestino delgado. Su polo apical es afilado y el basal abultado. El núcleo redondeado, se encuentra en la unión del primer tercio inferior de la célula. El citoplasma se caracteriza por la presencia de granulaciones redondeadas que en microscopia óptica, sólo pueden visualizarse con técnicas especiales (reacción cromafin, reacción argentafin, fluorescencia).

IV. Las células de Paneth se encuentran situadas en el fondo de las glándulas de Lieberkühn del yeyuno y el ileon, y más raramente en las del duodeno incluso colon y recto. Estas células no se encuentran en el intestino del cerdo.

La lamina propia (corión) le da sostén al epitelio y lo une a la muscular de la mucosa. Es de tejido conjuntivo laxo, cuya reticulina elástica rodea a los vasos sanguíneos, linfáticos y las criptas de Lieberkühn y fibras musculares lisas. Transitan por el corión numerosas células libres, macrófagos y sobre todo linfocitos. Contiene numerosos islotes linfoides, que pueden presentar dos aspectos: Islotes aislados, que pueden atravesar la muscular de la mucosa y extenderse hasta la submucosa, o bien agrupaciones de islotes linfoides, o placas de PEYER, localizadas en el lado opuesto al borde mesentérico, que representan un tejido linfoide denso en el seno del cual se encuentran centros germinativos. Las criptas de Lieberkühn son invaginaciones del epitelio de la mucosa, siendo estructuras tubulares que se abren entre las bases de las vellosidades, teniendo una profundidad de 100 a 250 μ^{44} y se extienden hasta la muscular de la mucosa. Las células localizadas en la base de las criptas de

Lieberkühn, dan lugar a las células de Paneth, células argentafines, las células de la columna epitelial o enterocitos por un proceso de diferenciación primaria; así como las células globosas o caliciformes.^{43,44,45}

La mucosa del intestino delgado presenta características que aumentan más la superficie epitelial para su absorción. Las asas intestinales de yeyuno e íleon; pliegues en la mucosa transversales permanentes (válvulas conniventes); las microvellosidades presentes sólo en los enterocitos; estos últimos más abundantes que las células caliciformes y las vellosidades (presentes solamente en el intestino delgado) que son expansiones de la mucosa que comprenden el epitelio de superficie y un eje de tejido conjuntivo que depende del corión. Su longitud es variada de 300 a 500 μ .⁴⁴ Cada una de estas vellosidades esta cubierta de un epitelio cilíndrico simple y tienen en su centro lamina propia, cuyas muchas de sus células pertenecen al sistema inmune; en cada vellosidad hay una arteriola y una venula con una red capilar y un vaso linfático o quilífero. Las venulas drenan finalmente al sistema sanguíneo porta que va directamente al hígado; el sistema linfático desemboca a través del conducto torácico a la vena cava. Las vellosidades varían en forma y altura en las diferentes regiones, siendo las del duodeno estructuras anchas y aplanadas, más largas y finas (forma de lengua) en el yeyuno y más cortas y angostas (forma digitiforme) en el íleon.

B) Muscular de la mucosa.- Es una capa delgada y continua de tejido muscular liso.

C) Submucosa.- Constituida por tejido conjuntivo laxo, rico en vasos sanguíneos y linfáticos. Encontramos al plexo nervioso submucoso (el de Meissner), pudiendo presentar glándulas y tejido linfoide. En la porción proximal y media del duodeno, se encuentran las glándulas de Brünner que

segregan moco rico, en sustancias alcalinas (pH 8.2 a 9.3)⁴³ que contiene algunas enzimas (pepsina) y sus ductos penetran hasta la muscular de la mucosa para abrirse hacia las criptas de Lieberkühn.^{43,44}

C)Capa muscular. Constituida por fibras musculares lisas, orientadas en espiral. Se dispone en dos subcapas de acuerdo con la orientación de estas fibras. En la capa interna, próxima a la luz, las fibras están dispuestas circularmente y en la externa longitudinalmente. A nivel del ciego y recto la capa externa queda reducida a tres pequeñas franjas longitudinales.

La inervación intrínseca corre a cargo de los plexos entéricos que reciben aferencia simpática y parasimpática. El plexo submucoso de Meissner mencionado anteriormente y el plexo mienterico de Auerbach, situado entre las dos capas musculares; dichos plexos, están compuestos de fibras nerviosas amielinicas y por células entre las que pueden distinguirse células multipolares de tipo I, neuronas de asociación, presentes sólo en el plexo mienterico; células de tipo II, neuronas visceromotoras, cuyo axón termina a nivel de las células musculares lisas.

D)Capa serosa. Constituida por tejido conjuntivo laxo con gran cantidad de células adiposas, vasos sanguíneos y linfáticos. Un mesotelio bajo la forma de un epitelio pavimentoso simple.

En intestino grueso no hay asas, no hay válvulas conniventes, no existen las vellosidades, no hay enterocitos de ribete estriado, sino que predominan las células caliciformes.^{43,44,45}

La capacidad del cerdo para llevar a cabo las funciones de digestión y absorción dependen de la capacidad física del intestino, las secreciones naturales (ácido, bicarbonatos y bilis) y su cantidad pueden proveer el desarrollo del mecanismo de control de esas secreciones, y de la capacidad

digestiva y de absorción de la mucosa del intestino delgado. Por esto es importante preservar la integridad de éste órgano.

Aminoácido L-glutamina

La glutamina es uno de los 20 aminoácidos primarios que se utilizan en la síntesis de proteínas, mantiene los niveles de amoníaco por debajo de los niveles tóxicos, sobre todo en cerebro, al ser un substrato de la producción de amonio en el riñón. Para la biosíntesis de glutamina, la enzima encargada es la glutaminasa, la cual se encuentra localizada en el citoplasma de las células. La reacción catalizadora es dependiente de energía, requiriendo una molécula de ATP por una molécula de glutaminasa. La síntesis de glutamina ocurre en el músculo esquelético, pulmón, cerebro y en los hepatocitos perivenosos. Sin embargo, la actividad de la glutaminasa esta presente en el riñón, epitelio intestinal y muy probablemente casi en todas las células del organismo. Dentro de las funciones de la L-glutamina se encuentra la de ser un donador de nitrógeno entre los tejidos⁴⁸ para la biosíntesis de importantes componentes como los nucleotidos pirimidinas y purinas, NAD^+ , aminoazucars y aminoácidos^{49,50} necesarios para la síntesis de nuevas células. Siendo este aminoácido la principal fuente de energía para muchas células activamente metabólicas como los fibroblastos donde se requiere para su proliferación y para curar heridas;⁵¹ macrófagos, células del tubulo renal,⁵² hepatocitos donde el metabolismo de la glutamina esta ligada a la ureagenesis y metabolismo del amonio; células endoteliales, células de acines pancreático, células alveolares tipo II;⁵¹ así como para la proliferación y función de los linfocitos intraepiteliales,^{53,54,55,56,48,52} y principalmente para los enterocitos

intestinales del cerdo,^{57,58,59,60,38,61,49,62,48,21,52,50,63} en donde la actividad metabólica de estos se incrementa al aumentar la actividad enzimática de la glutaminasa ante situaciones de estrés en donde los niveles sanguíneos de glucocorticoides se incrementan.

Los productos del metabolismo de la glutamina por parte de los enterocitos son: amoniaco (38%) glutamato, alanina (24%), aspartato, CO₂, citrulina, ornitina y prolina (7%);^{61,60,50,37} mientras que la glucosa sólo es metabolizada a lactato, piruvato y CO₂.^{50,61} De esta forma la glutamina aporta más energía en su completa oxidación vía ciclo del ácido tricarboxílico en el enterocito; es decir, el doble de ATP's^{48,52} de lo que aporta la glucosa (anexo 1; Fig. 1). Esto debido a que la glucosa no afecta la utilización y oxidación de la L-glutamina; por el contrario, estimula la formación de alanina, citrulina y prolina. En contraste, la glutamina inhibe la glucólisis y oxidación de glucosa en estas células.⁶¹

Este aminoácido se encuentra en altas concentraciones en el plasma humano,⁴⁸ animales³⁸ y en la leche de la cerda (1.93mmol/l).^{64,65,61} Es por ello que se ha hipotetizado que al destete, el aporte de este aminoácido por parte de la cerda, para los enterocitos del intestino del cerdo es menor, cuando la demanda energética de L-glutamina es mayor, originada por los altos niveles de cortisol liberados en sangre ante esta situación de estrés, teniendo como consecuencia las alteraciones que sufre el epitelio intestinal del cerdo. Además que los depósitos de glutamina llegan a agotarse y ser insuficientes^{48,52} ante estas situaciones. Por dicha razón la L-glutamina tiende a ser un aminoácido condicionalmente esencial bajo condiciones de estrés semejantes a las que se enfrenta el lechón en la etapa del destete.^{66,24} Considerando esto, se han realizado investigaciones en donde la atrofia de las vellosidades intestinales a

nivel del yeyuno se ha prevenido durante la primera semana postdestete al ser suplementados con 1% de L-glutamina.⁵⁶ De igual forma Pluske et al.³¹ observó mayor altura de vellosidades y menor profundidad de criptas en cerdos suplementados con 2% de L-glutamina. Además de preservar la morfología intestinal, éste aminoácido ejerce un efecto profiláctico, al reducir la translocación bacteriana,^{67,68} y mantener la actividad de la lactasa.³⁴ Por su parte Borbolla²⁴ suplemento a cerdos recién destetados (21 días de edad) con L-glutamina al 1%, en el agua de bebida debido a que el consumo de líquidos no se ve afectado durante la etapa de destete, obteniendo como resultado mejor rendimiento de los animales. Sin embargo, no encontró efectos sobre la morfología intestinal, debido a la poca miscibilidad de este aminoácido con el agua, por lo que sugirió que se utilizará otro vehículo en el cual la L-glutamina se disolviera completamente como el suero de leche el cual se ha utilizado con resultados satisfactorios, en cuanto su consumo^{69,70} debido a sus características fisicoquímicas.

Suero de Leche Líquido

El suero de leche o lacto suero es la porción acuosa de la leche, siendo un subproducto de la transformación de la leche en queso o caseína. El cual se obtiene comúnmente coagulando la leche por medio del cuajo (o renina) por acidificación o calentamiento.⁷⁰ Teniendo un rendimiento de 9 kg de líquido aproximadamente por kilogramo de producto final. El suero de leche es un líquido opaco amarillo-verdoso con un contenido total de sólidos generalmente 6.0 - 6.5%, un pH de 4.0 - 6.6 dependiendo del tipo de suero (dulce o ácido), contiene 52% de los nutrientes de la leche entera, ya que es

rica en vitaminas, proteínas y lactosa, esta última se distingue de los azúcares comunes por su estabilidad a través del tubo digestivo y por el hecho de no ser un glucido energético, sino que para muchos animales es la única fuente de galactosa.⁷¹

La fracción proteica es el componente más importante de los sólidos, representando el 20% del total de las proteínas lácteas. Siendo la β -lactoglobulina la más abundante (50%) y rica en lisina, leucina, ácido glutámico y ácido aspártico además de la cisteína. La α -lactoalbúmina (25%) es otra de las proteínas de importancia del suero, debido a que es rica en triptofano y cisteína. Estas dos proteínas forman del 70-80% del contenido proteico, siendo la más nutritiva (anexo 2).

La lactosa, componente importante del suero de leche; es un carbohidrato que solo se encuentra en la leche como un producto de la glándula mamaria, siendo un azúcar reductor formado por glucosa y galactosa en unión β 1-4, la lenta hidrólisis de este azúcar durante la digestión genera una fuente prolongado de energía. Entre otras funciones de la lactosa, se encuentra, la aceleración del crecimiento de bacterias deseables en el intestino delgado, estimula secreción de ácido formador de lactobacilos en el intestino, favoreciendo a una mejor absorción de calcio, fósforo, magnesio y zinc; además los lactobacilos obstaculizan el desarrollo de microorganismos patógenos. Estas características le hace al suero de leche líquido un vehículo óptimo para ofrecerlo a los lechones de 2 a 4 semanas de edad, ya que a esta edad la actividad metabólica de la lactasa a nivel del intestino delgado es mayor que en animales adultos.⁷² Considerando además su gran gustocidad por estos animales.⁷⁰

JUSTIFICACIÓN

La industria porcina continua disminuyendo la edad en la que los lechones son separados de la madre, sin embargo, el destetar a los lechones a edades tempranas provoca cambios dramáticos en la integridad de la mucosa intestinal, lo cual resulta en una mayor incidencia de diarreas, bajo consumo de alimento y menor ganancia de peso. Lo anterior resalta la necesidad de buscar mecanismos para evitar esta destrucción epitelial, mejorando así el proceso digestivo del cerdo e incrementando su productividad.

OBJETIVO ESPECÍFICO

Evaluación de la morfología intestinal de lechones lactantes y destetados precozmente al ser suplementados con suero de leche líquido y el aminoácido L-glutamina.

HIPÓTESIS

La administración de suero de leche líquido y de L-glutamina en cerdos antes del destete y posterior a éste previene las alteraciones morfológicas y funcionales que se observan en el epitelio intestinal.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio constó de dos experimentos:

EXPERIMENTO 1

Localización. El experimento se realizó en las instalaciones de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia (F.M.V.Z) de la U.N.A.M, localizada en la Ciudad de México. Esta instalación cuenta con un edificio con 16 corrales de 2.5 x 2.0 mts cada uno, con paredes y pisos de cemento, techo de concreto y lamina de fibra de vidrio. La ventilación de la unidad se obtuvo al forzar aire por medio de 2 inyectores y 2 extractores de aire de un diámetro de 1m cada uno. Cada corral estuvo equipado con una lechonera de madera de 90 X 60 X 60 cm provista con un foco de 250 watts, un comedero de plástico* con cinco bocas y capacidad de 25 kg y un bebedero** de chupón con capacidad de 8 litros. Las instalaciones y el equipo fueron lavados y desinfectados una semana antes de la llegada de los animales.

Animales. Catorce cerdos producto de la cruce Spotted x Landrace-Yorkshire, provenientes del Centro de Enseñanza Investigación y Extensionismo en Producción Porcina fueron utilizados en el presente experimento. A los catorce días de edad y con un peso promedio de 4.5 kg, los cerdos fueron separados de la madre y enviados a las instalaciones de la F.M.V.Z., localizada a 100 Km aproximadamente. Durante su etapa predestete, los cerdos recibieron las prácticas de manejo de rutinarias para cerdos de está edad y que consisten en corte y desinfectando del cordón umbilical; aplicación de hierro al tercer día de edad y castración de los machos a los 5 días de edad.

* Kena Baby Pig Feeder, Kane Manufacturing Co. Iowa. USA.

Al momento del destete (14 ± 2 días de edad), y previo a su traslado a las instalaciones de la F.M.V.Z. - U.N.A.M., dos lechones de diferentes camadas fueron sacrificados siguiendo los lineamientos para el trato humanitario de los animales, establecidos por la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la U.N.A.M.⁷³ Inmediatamente posterior al sacrificio, se procedió a la exposición de las vísceras de la cavidad abdominal siguiendo la técnica descrita por Aluja⁷⁴, colectando muestras de las tres porciones del intestino delgado (duodeno, yeyuno e íleon); las cuales fueron tratadas como se describe en la sección de toma de muestras. Los datos obtenidos de este primer par de muestras sirvieron como medidas básicas (control) contra los cuales se compararon las muestras provenientes de los animales sacrificados al final del periodo experimental, y que recibieron los diferentes tratamientos experimentales.

Tratamientos. A su llegada a las instalaciones de la F.M.V.Z. los cerdos fueron distribuidos aleatoriamente en 4 tratamientos experimentales (N=3 cerdos/tratamientos), los cuales consistían en la administración a libre acceso de diferentes soluciones líquidas. A los animales del primer grupo experimental se les ofreció agua; a los animales del 2º grupo experimental recibieron suero de leche líquido (SLL), los cerdos del 3º grupo experimental recibieron suero de leche líquido más 1% de glutamina*** (SLG_{1.0}) y los animales del 4º grupo experimental recibieron una solución conteniendo suero de leche líquido más 1.5% de glutamina (SLG_{1.5}); en todos los tratamientos, las soluciones eran la única fuente de líquido. Además de las soluciones, los

** Kena Baby Pig Waterer, Kane Manufacturing Co. Iowa. USA.

*** Laboratorios Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd Tokio Japón

cerdos tuvieron libre acceso a un alimento preiniciador[†] durante todo el periodo experimental, el cual tuvo una duración de 5 días. Las soluciones fueron reemplazadas diariamente para evitar su descomposición. Al término del experimento (19 día de edad), todos los cerdos fueron sacrificados y muestreados siguiendo el procedimiento descrito en la sección de toma de muestras.

Toma de muestras. Posterior al sacrificio se procedió a la necropsia siguiendo los lineamientos descritos por Aluja⁷⁴ para la exposición de las vísceras de la cavidad abdominal. Una vez ya abierta, se identificó el intestino delgado, procediendo a tomar los segmentos a estudiar (duodeno, yeyuno e íleon). El primero se tomó a partir de la terminación del esfínter pilórico hasta unos 8 a 10 cm del inicio de éste, para la segunda porción se colectó la misma cantidad a la mitad del intestino delgado y la tercera porción se obtuvo 10 cm antes de llegar al apéndice cecal. La fijación de las muestras se realizó utilizando la técnica de perfusión intraluminal, la cual consiste en ligar ambos extremos de cada segmento, infiltrándoles una cantidad de formol al 10%, y colocando los segmentos en frascos previamente identificados conteniendo la misma solución, guardando una proporción de 1:10. Posteriormente se obtuvieron porciones de cada segmento con un grosor de 5 mm que permanecieron en la solución de formol por una semana, para favorecer su fijación. Al término de éste tiempo las muestras fueron procesadas histológicamente, siendo deshidratadas al sumergirlas en alcohol etílico en grados crecientes, para su posterior aclaramiento al sumergirlas en xilol hasta que el alcohol fue sustituido por éste, continuando con la inclusión

[†] Nupig-Sew; Nutec S.A. de C.V. Querétaro, México.

de las muestras en parafina, para ser seccionadas y teñidas con hematoxilina-eosina (H -E).⁴⁵

Variables de respuesta.

Las variables a estudiar fueron la altura de 5 vellosidades con mejor integridad; así como la profundidad de las criptas adyacentes a éstas por cada segmento. La altura de las vellosidades, se midió desde la abertura de la cripta hasta la punta de la vellosidad. La profundidad de las criptas, se midió desde su base hasta donde comienza la abertura de la cripta. Las muestras se examinaron con un microscopio óptico binocular con luz integrada y una lentilla graduada.

Diseño experimental.

Se utilizó un diseño completamente al azar. La unidad experimental y de análisis fue el lechón.

Para las variables, profundidad de criptas y altura de vellosidades, se utilizó un análisis de varianza y prueba de Tukey. Los resultados se analizaron utilizando el procedimiento GLM del paquete estadístico System Analytic Statistic. SAS.⁷⁵

El modelo estadístico a seguir fue:

$$Y_{ij} = \mu + t_i + E(i)j$$

μ = media poblacional

t_i = efecto del i ' esimo tratamiento $1 < i < 3$

$E(i)j$ = error experimental

EXPERIMENTO 2

Localización. El estudio se realizó en el Centro Nacional de Investigación Disciplinaria en Fisiología del Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias, de la Secretaría de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural., localizado en Ajuchitlán, Edo de Querétaro.

Animales. Veinticuatro lechones fueron seleccionados a partir de 12 camadas, las cuales se encontraban en una sala de maternidad con 14 jaulas individuales provistas con una lechonera con fuente de calor, paja y un bebedero de plástico con chupón y capacidad de 8 litros; éste último lejos del alcance de la cerda. Al nacimiento los cerdos recibieron las prácticas de manejo convencionales las cuales consisten en el corte y desinfección del cordón umbilical, pesaje e identificación por muesqueo en la oreja y aplicación al tercer día de edad de hierro⁰ en el área del jamón. Los machos fueron castrados al día 14 de edad. El destete se realizó al día 21 de edad, momento en el cual fueron alojados en el área de destete.

Tratamientos. A los 7 días posteriores al parto, las 12 camadas seleccionadas fueron distribuidas al azar en 3 tratamientos (n= 4 camadas/tratamiento). Los cuales consistieron en la administración a libre acceso de las soluciones experimentales a partir de este momento y hasta el destete. En el grupo control, los animales tuvieron únicamente acceso a agua (control), en el segundo grupo a suero de leche líquido (SLL), y en el tercer grupo experimental, a suero de leche líquido más 1% de glutamina (SLG_{1.0}),

durante el periodo de lactación. Al destete 4 animales por tratamiento fueron sacrificados, siguiendo los lineamientos que marca la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la U.N.A.M. para el trato humanitario de los animales. Los cerdos restantes continuaron la ingestión de las soluciones experimentales por 7 días más, siendo la única fuente de líquidos durante esta etapa. Además de las soluciones, los cerdos recibieron un alimento sólido (cuadro 1) hasta el final del periodo experimental (28 días de edad) momento en el cual todos los animales fueron sacrificados y muestreados como se describió en el experimento 1.

La toma de muestras y análisis estadístico fueron las mismas que se utilizaron en el experimento 1.

° Hierro Dextran Panavet, Panamericana Veterinaria México.

RESULTADOS

EXPERIMENTO 1.

El efecto del destete y la ingestión o no de suero de leche líquido con o sin glutamina se muestra en el cuadro 2. Utilizando el análisis de contrastes ortogonales se puede observar que el suero de leche líquido con y sin glutamina tuvo un efecto numéricamente positivo ($P>0.05$) sobre la preservación de la altura de las vellosidades, lo cual contrasta con lo observado en los cerdos que recibieron agua como única fuente de líquido. Similarmente, la profundidad de las criptas fue positivamente afectada por la ingestión de suero de leche líquido con y sin glutamina. El yeyuno de los cerdos suplementados con el subproducto lácteo adicionado o no con el aminoácido presentó criptas numéricamente reducidas ($P>0.05$) respecto a la de los cerdos que recibieron únicamente agua (141.20 vs 182.40 μ , respectivamente) (cuadro 2).

Altura de las Vellosidades

El efecto de la adición del suero de leche líquido y L-glutamina durante 5 días posteriores al destete sobre la altura de las vellosidades y la profundidad de las criptas intestinales de cerdos destetados a los 14 días de edad se muestran en el cuadro 3. Cinco días después del destete la altura de las vellosidades de los cerdos que recibieron agua como única fuente de líquido fue un 40% inferior (anexo 3; Fig. 2) ($P>0.05$) en todos los segmentos intestinales respecto a la de los cerdos lactantes (Fig. 3) (215.84, 260.68 y 153.52 vs 377.72, 351.12 y 267.52 μ , para el duodeno, yeyuno e íleon). El efecto contrario fue observado en los cerdos que recibieron suero de leche líquido

con y sin glutamina. La ingesta de suero de leche líquido como única fuente de líquido incrementó ($P>0.05$) en un promedio de 22% la altura de las vellosidades en el duodeno e íleon, respecto a lo observado en los cerdos provistos con agua (260.68 vs 251.82 μ , respectivamente). La inclusión del aminoácido glutamina en el suero de leche líquido incrementó ($P<0.05$) de forma lineal la altura de las vellosidades a nivel duodeno. Este incremento fue de 13 y 92% para los animales que recibieron 1.0 y 1.5% de glutamina respecto a los cerdos suplementados únicamente con suero de leche líquido (300.35, 513.25 vs 266.76 μ , respectivamente). En el yeyuno (Fig. 4), la adición de 1% de glutamina incrementó numéricamente en un 72% la altura de las vellosidades respecto a los cerdos que recibieron únicamente suero de leche líquido (432.69 vs 251.84 μ , respectivamente). Contrariamente a lo observado con el duodeno, la adición de 1.5% de glutamina no previno el acortamiento de la vellosidad, siendo está un 22% inferior respecto a los cerdos que recibieron 1% de glutamina (338.27 vs 432.69 μ , respectivamente). Sin embargo, está variable fue 34% superior que la de los cerdos que recibieron suero de leche líquido sin glutamina (338.27 vs 251.84 μ , respectivamente). El íleon fue la parte del intestino menos afectada por la inclusión del aminoácido, aunque en promedio, los cerdos que recibieron suero de leche líquido con o sin glutamina tuvieron vellosidades 22% más largas que la de los cerdos que recibieron agua como única fuente de líquido (cuadro 3).

Profundidad de Criptas

El efecto de los tratamientos experimentales sobre la profundidad de las criptas se observan en el cuadro 3. La inclusión de suero de leche líquido con

o sin glutamina tuvo un efecto sobre la profundidad de las criptas. Cinco días después del destete esta variable era inferior ($P>0.05$) en un 15% en el duodeno de los cerdos que recibieron agua respecto al grupo de animales sacrificados al destete (182.40 vs 214.35 μ , respectivamente). Una tendencia menor (7%) pero similar se observó en el íleon de ambos grupos (132.35 vs 143.65 μ , respectivamente). Sin embargo, en el yeyuno se observó un incremento numérico ($P>0.05$) en la profundidad de las criptas en los cerdos que fueron destetados y recibieron agua como única fuente de líquido (Fig. 5), respecto a los animales sacrificados al momento del destete (Fig. 3) (182.40 vs 155.80 μ , respectivamente). La adición de suero de leche líquido como única fuente de bebida tuvo un efecto positivo sobre la profundidad de la cripta. La ingestión de este subproducto lácteo redujo en un 30% ($P<0.05$) y en un 17% ($P>0.05$) el tamaño de esta variable a nivel de yeyuno, respecto a lo observado en los cerdos del grupo suplementado con agua y el grupo control (127.70, 182.40 vs 155.80 μ , respectivamente). A diferencia de la variabilidad observada entre los cerdos del grupo control y los que recibieron agua, la inclusión de glutamina consistentemente aumentó la profundidad de las criptas intestinales en todas las secciones del intestino muestreados (cuadro 3). Este efecto fue estadísticamente significativo ($P<0.05$) en el yeyuno de los cerdos que ingirieron suero de leche líquido adicionado con 1.5% de glutamina.

EXPERIMENTO 2.

Altura de las Vellosidades

La inclusión de glutamina y suero de leche líquido durante la lactación y el periodo inmediato posterior al destete se muestra en el cuadro 4. La reducción de la altura de las vellosidades 7 días después del destete fue numéricamente mayor ($P>0.05$) en los cerdos que recibieron agua durante la lactancia y el periodo inmediato posterior al destete comparado con los cerdos que recibieron suero de leche líquido sin y con glutamina (-22 vs -6 vs -18%, respectivamente). La adición de glutamina al 1% no parece haber tenido ningún efecto preventivo sobre la reducción en la altura de las vellosidades, ya que éstas fueron 18% inferiores ($P>0.05$) a la altura observada al momento del destete, lo cual contrasta con una reducción de sólo 6% en los animales que recibieron suero de leche líquido durante la lactancia y los primeros 7 días después del destete (cuadro 4). Esto es reflejo de los cambios observados en el duodeno, yeyuno e íleon (+6, -6 y -17%, respectivamente), los cuales contrastan con los encontrados en los cerdos que recibieron agua o suero de leche líquido con 1% de glutamina (-31, -6, -26% y -2, -36 y -7%, respectivamente).

Profundidad de las Criptas

El efecto de los tratamientos experimentales sobre las criptas intestinales de cerdos destetados a los 21 días de edad se muestran en el cuadro 4. Contrariamente a lo observado en las vellosidades, la inclusión de suero de leche líquido con y sin glutamina no impidió que las criptas intestinales

incrementaran su profundidad (cuadro 4), por el contrario, esta variable parece haber sido más afectada cuando se adicionó este subproducto lácteo, y empeoró al adicionarle a este el aminoácido glutamina. El yeyuno parece ser la parte del intestino más afectada ya que cuando se le compara con la misma porción de los cerdos destetados con agua, los animales que recibieron suero de leche líquido sin y con glutamina, muestran una mayor profundidad de esta estructura (+10 vs +31 y +67%, respectivamente).

Cuando el tratamiento no fue individualmente considerado, para evaluar el efecto destete, se pudo observar que en promedio la profundidad de las criptas intestinales se incrementó en un 20%, con una reducción del 16% en promedio en la altura de las vellosidades siete días después del destete (cuadro 5). A nivel de yeyuno e íleon la reducción ($P=0.06$) en la altura de las vellosidades fue de 18% a los 28 días de edad (287.15 vs 353.35 y 213.96 vs 260.04 μ , respectivamente). El incremento en la profundidad de la cripta fue marcadamente ($P=0.0001$) para la región del yeyuno (255.09 vs 214.42 μ , respectivamente)

Al realizar contrastes ortogonales, comparando los diferentes tratamientos experimentales entre ellos y con el de los cerdos que recibieron agua como única fuente de líquido (cuadro 6), se observó que la ingestión de suero de leche líquido y 1% de glutamina ayudó ($P<0.06$) a preservar la altura de las vellosidades, reduciendo ($P=0.07$) al mismo tiempo, la profundidad de las criptas (cuadro 6). Al comparar el efecto del suero de leche con y sin glutamina, se pudo comparar que la ingestión del primero incrementó ($P=0.08$) la altura de las vellosidades en el duodeno en un 30% respecto a los cerdos que ingirieron suero de leche líquido (360.43 vs 277.97 μ , respectivamente), y a nivel de yeyuno el incremento ($P>0.05$) fue de 41%

comparado con el consumo de suero de leche líquido (356.25 vs 252.20 μ , respectivamente). En la cripta, la inclusión de suero de leche con glutamina consistentemente redujó ($P<0.05$) en promedio 15% la profundidad de las criptas, al compararla con la de los cerdos que recibieron suero de leche líquido únicamente. La ingestión de suero de leche con glutamina redujó ($P<0.07$) en 43% la profundidad de las criptas a nivel de yeyuno, en comparación con la profundidad de los cerdos que recibieron agua como única fuente de líquido (177.46 vs 309.85 μ , respectivamente) (cuadro 6).

DISCUSIÓN

Al destete, la falta de leche materna y el cambio brusco a una dieta sólida y menos digestible, aunado al fuerte estrés ocasionado por la separación materna,^{18,19,24} provocan que el aparato digestivo, principalmente el intestino delgado, presente serias alteraciones en su mucosa, principalmente durante la primera semana posterior al destete. Lo anterior se comprobó en el presente estudio con los cerdos destetados a 14 y 21 días de edad y que recibieron agua como única fuente de líquidos. Estos cambios consisten en un acortamiento en la altura de las vellosidades y un incremento en la profundidad de las criptas intestinales como lo han reportado Pluske³¹; Nabuurs^{12, 16}; Dunsford et al.²⁵; Hall²⁶; Wu et al.⁵⁵; Zijlstra et al.³⁵; Gómez³⁴.

McCracken et al.³⁰; Pluske⁴⁰; Wu et al.⁵⁶; Beers-Schreurs et al.¹³, reportan que el cerdo recién destetado, ingieren una escasa o nula cantidad de alimento durante las primeras horas y días posteriores al evento, lo que explica los cambios observados en la mucosa intestinal de los cerdos destetados precozmente (14 días), ya que estos fueron sometidos a un mayor estrés, dado por la separación materna, las condiciones y duración del transporte, la reagrupación, las nuevas instalaciones y su medio. Estos cerdos no consumieron alimento durante las primeras horas de su llegada a las instalaciones, debido a que ese tiempo lo utilizaron para establecer la nueva jerarquía, por lo que el consumo de alimento quedó en segundo termino. Durante este tiempo, el intestino delgado paso por un periodo de subnutrición lo cual ocasiono que los enterocitos se atrofiaran, al no tener un sustrato que cubriera sus necesidades nutricionales, viéndose afectada la integridad del epitelio intestinal como lo reportado por, Pluske et al.^{31,40}; Pluske et al.²¹;

Lopez et al.⁴² y Buchman et al.⁷⁶, quien observó los mismos cambios que sufre la mucosa intestinal en cerdos recién destetados, en humanos sometidos a una alimentación totalmente parenteral. Los cerdos destetados a los 21 días de edad, a diferencia de los destetados precozmente sufrieron menor estrés, ya que estos cerdos fueron agrupados por camada al destete por lo que las peleas entre ellos no fueron observadas y el consumo de alimento fue más rápido que los cerdos destetados a los 14 días de edad. Sin embargo, la atrofia de las vellosidades y la hiperplasia de las criptas observadas en los cerdos destetados a los 21 días y que recibieron agua como única fuente de líquido, podrían ser debido a que entre los ingredientes del alimento preiniciador, se encontraba la pasta de soya, la cual al ser una proteína de estructura compleja, pudo comportarse como un antígeno produciendo los cambios que se observan en el epitelio intestinal de estos cerdos. Como lo reportado por Dréau et al.³² y Velázquez³³ quienes indican que las alteraciones que sufre el epitelio intestinal, son en parte producidas por reacciones alérgicas a cierto tipo de proteína de difícil digestibilidad o a ácidos grasos de cadena mediana, los cuales al incrementar la permeabilidad intestinal favorecen la colonización de microorganismos patógenos que producen alteraciones tanto en la estructura como en la funcionalidad del intestino, favoreciendo la incidencia de diarreas infecciosas en los cerdos recién destetados como lo reportado por, Nabuurs³⁶; Zijlstra et al.³⁵; Gómez et al.³⁴. Sin embargo, en el presente estudio la incidencia de diarreas en estos cerdos, fue casi esporádica y en casos aislados sin significancia clínica, ni estadística.

Pluske et al.^{31,40}; Cesaria y Mariscal¹⁴, han reportado que el índice de crecimiento de los cerdos destetados precozmente durante las primeras semanas es bajo, esto es debido a los trastornos que sufre en su estructura la

mucosa intestinal durante los primeros días posteriores al destete, como se corroboró en el presente estudio. Nabuurs et al.⁷⁷; Zijlstra et al.¹ indican que los cambios que sufre el epitelio intestinal originan que la capacidad de digestión y absorción de nutrientes se ve afectado negativamente. Por lo que al utilizar substratos energéticos específicos para las células del epitelio intestinal (enterocitos) como el aminoácido L-glutamina (glutamina) que junto con las propiedades del suero de leche líquido, ayudaron a minorar la magnitud de las alteraciones que sufre la mucosa intestinal sobre todo a nivel de duodeno y yeyuno, de los cerdos destetados a dos diferentes edades (14 y 21 días de edad). Estos resultados coinciden con lo reportado por Wu et al.⁵⁶ y Pluske et al.³¹, quienes al adicionar L-glutamina al 1 y 2% respectivamente en el alimento de cerdos destetados a 21 días de edad, observaron mayor altura de las vellosidades y menor profundidad de las criptas intestinales, a nivel de yeyuno principalmente. Alvery.⁵³ reporto que la glutamina incrementa la proliferación y maduración de los enterocitos de las criptas que migran hacia las vellosidades. Esto es debido a que en las células de las criptas, la enzima glutaminasa quien degrada a la glutamina se encuentra en mayor cantidad.⁴⁸ Lo que explica el incremento en la profundidad de las criptas en la porción del yeyuno, de los cerdos destetados a los 14 días de edad y que recibieron 1.5% de glutamina en el suero de leche líquido comparado con la profundidad de las criptas de los cerdos que recibieron suero de leche líquido sin glutamina. Lo anterior indica que la glutamina si fue realmente utilizada por las células de la mucosa intestinal.

Los efectos del suero de leche líquido como única fuente de líquidos para mantener la estructura de la mucosa intestinal, fue debido a la cantidad de nutrientes que aporta este subproducto lácteo, el cual al contener proteína de

un alto valor biológico y lactosa que aporta energía; quizás satisfizo en parte las necesidades nutricionales de los enterocitos. Lo que se puede comprobar con los resultados obtenidos por Maswaure y Mandisodza⁷⁸ quienes al utilizar suero de leche líquido *ad libitum* y mezclado en la dieta de cerdos recién destetados, obtuvieron buenos rendimientos, posiblemente al mantener la integridad de la mucosa intestinal de estos animales. Sin embargo, Leibbrandt y Benevenga⁷², indican que al implementar una alimentación con suero de leche líquido en cerdos como única fuente de líquido, aumenta la humedad del medio ambiente favoreciendo la manifestación de diarreas. Sin embargo, en el presente estudio la administración de suero de leche líquido durante 21 días, siendo el periodo más largo de su ingestión, no incrementó la presencia de diarreas en estos animales. Esto coincide con lo observado por Maswaure y Mandisodza.⁷⁸ quienes al utilizar suero de leche líquido por 4 semanas, no registraron severidad en el índice de diarreas.

Los efectos del suero de leche líquido más la glutamina, sobre la integridad intestinal fueron mayores que lo observado con el suero de leche líquido por sí sólo. Esto debido, a que la glutamina, es la principal fuente de energía de los enterocitos,^{63,79,80,81,60,56,61,49,58} de células pulmonares⁵¹ y linfocitos.^{54,56} Este aminoácido se encuentra en elevadas cantidades en el cuerpo humano,⁴⁸ en el plasma de los animales y principalmente en la leche de la cerda.^{64,65,61} Por lo que al nacimiento y durante la lactación, los enterocitos de las vellosidades intestinales de lechones expresan una alta capacidad de utilización de la glutamina,⁸² al ser absorbida a través de la membrana basolateral por medio de un acarreador dependiente de sodio.⁸³ Sin embargo, al destete, la utilización del aminoácido glutamina disminuye ya que el aporte es insuficiente, pero su requerimiento es mayor debido al estrés que sufren los

cerdos al ser separados de la madre,^{19,84,24} lo que origina un incremento en la liberación de glucocorticoides (cortisol)^{24,62,37} el cual aumenta la demanda energética de los enterocitos^{85,24} y la actividad de la enzima glutaminasa, quien degrada a la glutamina.⁶² La glutamina es un aminoácido no esencial, pero en condiciones críticas de estrés como el destete, las reservas de este aminoácido se agotan, por lo que la glutamina tiende a ser un aminoácido condicionalmente esencial durante esta etapa.⁶⁶ Chow y Zhang.⁸⁶ reportaron, que al suplementar una mínima cantidad de glutamina a enterocitos de rata in vitro, expuestas a estrés calórico, la atrofia de estas células se previno a comparación de las células que no recibieron glutamina. Además que la glutamina ayuda a preservar la integridad de las células (enterocitos) intestinales tanto en animales como en el ser humano.⁸⁷ Este aminoácido, tiene un efecto profiláctico, al estimular la proliferación de los linfocitos intraepiteliales,^{54,66} favoreciendo la liberación de la inmunoglobulina IgA, evitando de esta forma la translocación de agentes patógenos hacia la mucosa intestinal.^{53,67,88}

El mecanismo por el medio del cual la glutamina preserva la mucosa intestinal se desconoce; sin embargo, es sabido que la glutamina es requerida por el factor de crecimiento epidermal, quien estimula la proliferación de las células de la mucosa intestinal.⁸⁹

La utilización de suero de leche como vehículo para la administración de glutamina, como fuente de líquido, fue que a diferencia del consumo de alimento sólido, éste no se vio afectado por el estrés, sino por el contrario la preferencia de este subproducto lácteo con y sin glutamina fue favorable e incluso mayor que por el consumo de agua como única fuente de líquido. La preferencia del suero de leche líquido fue, debido a sus características

fisicoquímicas que le dan una gran palatabilidad.^{78,70} Por lo que al consumir los cerdos el suero de leche líquido con y sin glutamina el lumen intestinal mantuvo siempre un sustrato que además de estimular el crecimiento de este órgano, se cubrió la demanda energética requerida por los enterocitos, manteniendo de esta forma la estructura y función del intestino delgado. El proporcionar la L-glutamina por una semana antes y después del destete, no es una práctica que amerite gran inversión, por el contrario al mantenerse íntegra la mucosa intestinal durante el periodo más crítico de los cerdos, el rendimiento productivo de estos animales es favorable al digerir y absorber adecuadamente los ingredientes utilizados en las dietas para cerdos recién destetados. Como lo reportado por Borbolla²⁴; Wu et al.⁵⁶ y Pluske et al.³¹ quienes al suplementar glutamina al 1 y 2% respectivamente, a cerdos recién destetados, obtuvieron mejor rendimiento de estos animales. Sin embargo, en las investigaciones realizadas por Sanchez⁷⁰, no reportó mejores rendimientos en los cerdos suplementados con glutamina al 1%, antes y después del destete. No obstante, la función de la glutamina a nivel enterocito (*in vitro* o *in vivo*) hace reflexionar sobre su utilización como alternativa para contrarrestar algunos problemas productivos a nivel Medicina Veterinaria, así como, ciertos padecimientos clínicos reportados en el ser humano. Gracias a la gran similitud que tiene el aparato digestivo del cerdo con el del humano, por lo que, además de tener una función productiva es un modelo experimental, que favorece el desarrollo de la Medicina Humana

CONCLUSIONES

El suplementar substratos energéticos específicos de las células (enterocitos) de la mucosa intestinal, como el aminoácido L-glutamina, junto con las características nutricionales del suero de leche líquido, ayudan a prevenir las alteraciones morfológicas y funcionales del epitelio intestinal, comúnmente observadas durante los primeros días posteriores al destete.

LITERATURA

1. Zijlstra RT, Whang KY, Easter RA, and Odle J. Effect of feeding a milk replacer to early-weaned pigs on growth, body composition, and small intestinal morphology and compared with suckled littermates. *J. Anim Sci.* 1996a; 79: 2948-2959.
2. Jurgens M, Rikabi RA and Zimmerman DR. The effect of dietary active dry yeast supplement on performance of sows during gestation-lactation and their pigs. *J Anim Sci.* 1997; 75:593-597.
3. Batista GL. Evaluación de un sistema de destete temprano a través de la informática. Memorias de seminario sobre actualidades del destete temprano; 1997 julio 2-7; La Piedad, Michoacan, México, México (D,F): LAPISA. 1997.
4. Friesen RD, Goodband RD, Nelssen JL, Blecha F, Reddy DN, Reddy PG, and Kats LJ. The effect of pre-and postweaning exposure to soy bean meal on growth performance on the immune response in the early-weaned pig. *J Anim Sci* 1993; 71: 2089-2098.
5. Shon KS, marwell CV, Buchanan DS, and Souter LL. Improved soybean protein sources for early-weaned pigs I. Effects on performance and total trac amino acid digestibility. *J Anim Sci* 1994; 72: 622.
6. Buxadé, D, C.: Porcinocultura intensiva y extensiva Tomo VI. Ed. Mundi-Prensa. 1996; 171-179.
7. Cesaria RST. Destete Precoz de Lechones y Utilización Digestiva de los alimentos. XIX Simposium de Ganaderia Tropical. Topicos Relevantes en Porcicultura. INIFAP. 1995 May:3.
8. Dritz SS, Chengappa MM, Nelssen LJ, Tokach DM, Goodband DR, Nietfeld CJ y Staats JJ. Growth and microbial flora of nonmedicated, segregate, early weaned pigs from a commercial swine operation. *J Anim Vet Med Assoc.* 1996; 208: 711.
9. Alexander TJL, Thornton K, Boon G, Lysons RJ, Gush AF. Medicated early weaning to pigs free from pathogens endemic in the herd of origin. *Veterinary Record* 1980; 106: 114-119.
10. Barceló J. Symposium Internacional de Reproducción e I.A. Porcina. 1995 III Curso

11. Lebenthal, E.: Concepts in gastrointestinal development. In: Lebenthal, E. (ed) Human Gastrointestinal Development. Raven Press, New York, pp. 3-18. (1989).
12. Nabuurs AJM. Microbiological, structural and functional changes of the small intestine of pigs at weaning. Pig News and Information 1996; 16(3): 93N-97N.
13. Beers-Schreurs GMH, Nabuurs AJM, Vellenga L, Valk KJH, Wensing T and Breukink JH. Weaning and the weanling diet influence the villous height and crypt depth in the small intestine of pigs and alter the concentrations of short-chain fatty acids in the large intestine and blood. J Nutrition 1998; 128: 947-953.
14. Cesaria RST y Mariscal LG. El destete, la función digestiva y la digestibilidad de los alimentos en cerdos jóvenes. Tec Pecu Méx. 1997; 35(3): 145-159.
15. Makkink AC, Negulescu PG, Guixin Q and Verstegen AWM. Effect of dietary protein source on feed intake, growth, pancreatic enzyme activities and jejunal morphology in newly - weaned piglets. British Journal of Nutrition 1994; 72: 353-368.
16. Nabuurs AJM, Hoogendoorn A. Villus height and crypt depth in weaned and unweaned pigs, reared under various circumstances in the Netherlands. Research in Veterinary Science 1993; 55: 78-84.
17. Cera KR, Mahan DC and Reinhart AG. Effect of weaning, week postweaning and diet composition on pancreatic and small intestinal lipase response in young swine. J Anim Sci. 1990; 68: 384-391.
18. Funderburke DW, and Seerly RW. The effect of postweaning stressors on pig weight change, blood, liver and digestive tract characteristics. J Anim Sci 1990; 68: 155.
19. Makkink AC. Of piglets, dietary proteins, and pancreatic proteases. Ph.D. (Thesis). Department of Animal Nutrition Agricultura University, Wageningen, The Netherlands, 1993.
20. Girard FP, Pegorier JP, Duée PH. Adaptation of glucose and fatty acid metabolism during perinatal period and suckling-weaning transition. Physiol Rev 1992; 72: 507-562.

- 21.Pluske RJ, Hampson JD y Williams HI. Factors influencing the structure and function of small intestine in the weaned pig: a review. *Livestock Production Science*. 1997; 51: 215-236.
- 22.Buddington RK, and Malo C. Intestinal brush-border membrane enzyme activities and transport functions during prenatal development of pigs. *Journal of pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1996; 23: 51-64.
- 23.Honsen JA, Nelssen JL, Goodband RD, and Weeden TL. Evaluation of animal protein supplements in diets of early-weaned pig. *J Anim Sci* 1993; 71: 1853.
- 24.Borbolla AG. Utilization of Nutrients by the Small Intestine of The Developing Pig and Role of Corticosterol in Postweaning Lag Ping. Ph.D. Dissertation, Texas A & M University College Station, Texas 1994.
- 25.Dunsford BR, Knabe D A, Haenly WE. Effect of dietary soybean meal on the microscopic anatomy of the small intestine the early-weaned pig. *J Anim Sci* 1989; 67: 1855-1863.
- 26.Hall GA, and Byrne TF. Effects of age and diet on small intestine structure and function in gnotobiotic piglets. *Research in Veterinary Science* 1989; 47: 387-392.
- 27.Nabuurs AJM, Hoogendoorn A, and De Leeuw WP. Effects of weaning and enterotoxigenic *Escherichia coli* on net absorption in the small intestine of pigs. *Research in Veterinary Science* 1994; 56: 379-385.
- 28.Kik LJM, Huisman J, Van Der Poel BFA, and Mouwen MVMJ. Pathologic Changes of the Small Intestinal Mucosa of Pigs after Feeding *Phaseolus vulgaris* Beans. *Vet Pathol* 1990; 27: 329-334.
- 29.Li j, Langkamp-Henken B, Suzuki K and Stahlgren LH. Glutamine prevents parenteral nutrition-induced increases in intestinal permeability. *J Parenter Enteral Nutr* 1994; 18: 303-307.
- 30.McGracken BA, Gasking AR, Rowe-kaiser PJ, Klasing KC, and Jewel DE. Diet dependent and diet independen metabolic responses underlie growth stasis of pigs at weaning. *J Nutr* 1995; 125: 2838.
- 31.Pluske JRT, Williams IH, and Aherne FX. Maintenance of villous height and crypt depth in piglets by providing continous nutrition after weaning. *Animal Science* 1996a; 62: 131-144.

32. Dréau D, Lallés JP, Philouze-Romé V, Toullec R and Salmon H. Local and systemic Immune Responses to soybean protein ingestion in early-weaned pigs. *J Anim Sci* 1994; 72: 2090-2098.
33. Velasquez OR, Tso P, and Crissinger KD. Fatty acid-induced injury in developing piglet intestine: Effect of degree of saturation and carbon chain length. *Pediatr Res* 1993; 33: 543-547.
34. Gómez G, Black B, Thirakoune O, and Goforth R. Supplementation partially alleviates rotaviral enteritis in neonatal piglets. *Fed Am Soc Exp Biol J* 1996; 10: A500.
35. Zijlstra RT, McCracken BA, Gaskins HR, Donovan SM, Gelberg HB, Odle J, Petschow BW. Protein-energy malnutrition (PEM) delays small-intestinal recovery in neonatal pig infected with rotavirus. *Fed Am Soc Exp Biol J* 1996b; 10(3): A500.
36. Nabburs AJM. Microbiological, structural and functional changes of the small intestine of pigs at weaning. *Pig News and Information* 1995; 16(3): 93N-97N.
37. Flynn EN, and Wu G. Glucocorticoids play an important role in mediating the enhanced metabolism of arginine and glutamine in enterocytes of postweaning pigs. *J Nutr* 1997; 127: 732-737.
38. Wu G, Borbolla AG, and Kanabe DA. The uptake of glutamine and reuse of arginine, citruline and proline by the small intestine of developing pigs. *J Nutr* 1994; 124: 2437-2444.
39. Sangild, P. T., Sjostrom, H., Noren, O., Fowden, A. L. and Silver, M.: The prenatal development and glucocorticoid control of brush-border hydrolases in the pig small intestine. *Pediatr. Res.* 37: 207-212. (1995).
40. Pluske RJ, Williams HI y Aherne XF. Villous height and crypt depth in piglets in response to increases in the intake of cow's milk after weaning. *Journal Science.* 1996b; 62: 145-158.
41. Nuñez CM, Bueno DJ, Ayudarte VM, Almendros A, Rios A, Suárez DM y Gil A. Dietary restriction induces biochemical and morphometric changes in the small intestine of nursing piglets. *J Nutr.* 1996; 126: 933-944.

42. Lopez PJM, Torres MI, Fernández MI, Ríos A and Gil Angel. Severe malnutrition alters lip composition and fatty acid profile of small intestine in newborn piglets. *J Nutr* 1998; 128: 224-233.
43. Dellman HD y Brown E.: *Histología Veterinaria*, Acribia Zaragoza. España, 1980. Pp. 262-272.
44. Ham A and Cormack D. *Tratado de histología*. 8ª ed. Nueva editorial interamericana México, D.F., 1983. Pp. 607-633.
45. Junqueira CL, and Carneiro J.: *Histología Básica*. 3nd. ed. Barcelona: Salvat. 1987. Pp. 314-334.
46. Dunsford BR, Knabe DA, Haenly WE. and Knabe DA. Neonatal and acidic goblet cell concentration in the small intestine of the unweaned pig. *Biol. Neonate*. 1990;57:194-199.
47. King, T. P., Pusztai, A., Clarke, E. M. W.: Kidney bean (*Phaseolus vulgaris*) lectin induced lesions in rat small intestine. I. Light microscope studies. *J Comp Pathol* 90: 585-595. (1980).
48. Roig JC, Meetze WH, Auestad N, Jasionowski T, Veerman M, McMurray CA, and Neu J. Enteral glutamine supplementation for the very low Birtweight infant: Plasma Amino Acid Concentrations. *J Nutr* 1996; 126: 115S-1120S.
49. Shenoy BV, Roig CJ, Kubilis P, and Neu J. Characterization of Glutaminase in the Developing Rat Small Intestine. *J Nutr* 1996; 25: 1121S-1130S.
50. Colomb V, Darcy-Vrillon B, Jobert A, Guihot G, Marel M, Corriol O, Ricaur C, and Duée P. Parenteral nutrition modifies glucose and glutamine metabolism in rat isolated enterocytes. *Gastroenterology* 1997; 112: 429-436.
51. Fox RE, Hopkins IB, Caracungan EB, and Tildon JT. The role of glutamine as an energy source in the developing rat lung. *J Nutr* 1996; 126:1131S-1136S.
52. Kuhn SK, Stehle P, y Fürst P. Glutamine content of protein and peptide-based enteral products. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 1996; 20(4): 292-295

53. Alverdy AM. Efecto of glutamine-supplemented diets on immunology of the gut. *J Parent Enteral Nutr* 1990; 14:1095-1135.
54. Dugan ME, Knabe DA, and Wu G. Glutamine and glucose metabolis in intraepithelial lymphocytes fron pre and post-weaning pigs. *Com Biochem Physiol* 1994; 109B: 675-681.
55. Yoo SS, McBurney MI, and Field JC. Essentiality of glutamine on lymphocyte function for Escherichia coli infected weaned piglets. *Fed Am Soc Exp Biol J* 1995; 9(4): A731.
56. Wu G, Meier AS, and Knabe AD. Dietary glutamine supplementation reverts jejunal atrophy in weaned pigs. *J Nutr* 1996; 126: 2578-2584.
57. Rhoads MJ, Keku OE, Woodard PJ, Bangdiwala IS, Lecce GJ, and Gatzky TJ. L-glutamine with D-glucose stimulates oxidative metabolism and NaCl absorption in piglet jejunum. *Am. J. Physiol* 1992; 263 (Gastrointest. Liver Physiol. 26): G960-G966.
58. Rerat A, Sinnoes-Nines C, Mendy F, Vaissade P, and Vaogelade P. Splacchnic fluxes of amino acids after duodenal in fision of carbohydrate solutions containing free amino acids in oligopeptides in the non-anaesthefreed pig. *Br J Nutr* 1992; 68: 111-138.
59. Darey-Vrillon B, Posho L, Morel MT. Glucosa, galactosa y Glutamine Metabolism in Pig isolated Enterocytes During Development. *Pediatric Research* 1994; 2: 175-181. Vol.3.
60. Posho L, Villo, BD, Blachier F, and Duée P-H. The contribution of glucose and glutamine to energy metabolism in newborn pig. *J Nutr* 1994; 124: 2437-2444.
61. Wu G, Knabe DA, Yan W, and Flynn NE. Glutamine and glucose metabolism in enterocytes of the neonatal pig. *Am. J Physiol* 1995; 268: R334-R342.
62. Shenoy BV, Strauss MD, Roig CJ, and Neu J. Ontogeny of Rat Small Intestinal Glutaminase mRNA. *Fed Am Soc Exp Biol J* 1993; 7(3-4): A743.
63. Wischneyer PE, Musch MW, Madonna MB. Glutamine protects intestinal epithelial cells: Role of inducible HHSP70. *Journal of Parenteral and Nutrition* 1998, 22(3); 183-184.

64. Davis AT, Nguyen UH, Bravo GR, Fiorotto LM, Jackson ME, and Reeds JP. Amino acid composition of the milk of some mammalian species changes with stage of lactation. *British Journal of Nutrition* 1994; 72: 845-853.
65. Wu G. and Knabe DA. Free and protein-bound amino acids in sow's colostrum and milk. *J Nutr* 1994; 124: 415-424.
66. Lacey JM, and Wilmore DW. Is glutamine a conditionally essential amino acid?. *Nutr Rev* 1990; 48: 297-309.
67. Schimpl G, Pesendorfer P, Steinwender G, Feir IG, Rastchek M, and Höllwarth ME. Allopurinol and glutamine attenuate bacterial translocation in chronic portal hypertensive and common bile duct ligated growing rats. *Gut* 1996; 39: 48-53.
68. Buchman AL. Glutamine: Is it a conditionally required nutrient for the human gastrointestinal system?. *Journal of the American College of nutrition* 1996, 15(3): 199-205.
69. Vieyra CM. Alimentación complementaria del lechón lactante con suero de leche de vaca y gluten de maíz. Tesis de Licenciatura. Departamento de agrobiología. Universidad Autónoma de Tlaxcala. Huamantla, Tlaxcala. 1995.
70. Sánchez GB. Efecto del suero de leche líquido y L-glutamina sobre los parámetros productivos del lechón y del cerdo destetado precozmente (tesis) México (DF): Fac Med Vet Zoot. UNAM. 1997.
71. Sainz LL. Desarrollo de productos a base de amaranto y suero de leche. Tesis de Licenciatura. Fac Quim. Universidad Nacional Autónoma de México. México D.F. 1986
72. Leibbrandt VD, and Benebenga NJ. Utilization of liquid whey in weaning swine. En Miller RE, Ellerey ED, Lewis JA, editors. *Swine Nutrition*. USA: Detterwarth-Veinemann., 1991: 559.
73. Reglamento para el cuidado de los animales en la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 16 de Julio de 1996; 25-80. NOM 033-ZOO-1995.
74. Aluja SA. Necropsia en mamíferos domésticos. 1er ed. México: Continental. 1985.

75. SAS. SAS User's Guide: Statistics. SAS Inst., Inc., Cary, NC. 1990.
76. Buchman AL, Moukarzel AA, Bhuta S, Belle M, Ament ME, Eckhert CD, Hollander D, Gornbein J, Kopple JD, and Vijayaraghavan SR. Parenteral nutrition is associated with intestinal morphologic and functional changes in humans. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1995; 19: 453-460.
77. Nabuurs AJ M, Van Zijderveld GF, and De Leeuw WP. Clinical and microbiological field studies in the Netherlands of diarrhoea in pigs at weaning. *Research in Veterinary Science* 1993; 55: 70-77.
78. Maswaure SM y Mandisodza KT. An evaluation of the performance of weaner pigs fed diets incorporating fresh sweet liquid whey. *Anim Feed Sci Tech.* 1995; 54: 193-201
79. De Blaauw I, Deutz PEN, Van der Hulst WWR and Von Meyenfeldt FM. *Gastroenterology.* 1997; 112: 118-126.
80. Islam S, Mahalanabis D, Chowdhury AKA, Wahed AM and Rahman HMSA. Glutamine is superior to glucose in stimulation across Rabbit Ileum. *Digestive Diseases and Sciences.* 1997; 42(2): 420-423.
81. Horvath K, Jami M, Hill DI, Papadimitriou CJ, Magder SL and Chanasongcram S. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 1996; 20(2): 128-134.
82. Ashy AA, and Ardawi MSM. Glucosa, glutamine and ketone-body metabolism in human enterocytes. *Metabolism* 1988; 37: 602-609.
83. Ahmed A, Maxwell DL, and Rennie MJ. Glutamine (GLN) and glutamate (GLU) transport in pig heart sarcolemal vesicles. *Fed Am Soc Exp Biol J* 1993; 7(3-4): A743.
84. Pluchal AA, and Buddington RK. Postnatal development of monosaccharide transport in pig intestine. *Am J Physiol* 262(Gastrointest Liver Physiol) 1992; 25: G895-G902.
85. Henning SJ. Hormonal and dietary regulation of intestinal enzyme development. In *Intestinal Toxicology.* Ed. C. M. Schiller. New York: Raven Press. 1984.
86. Chow A y Zhang R. Glutamine reduces heat shock-induced cell death in rat intestinal epithelial cells. *J Nutr.* 1998; 128: 1296-1301.

87. Wu G. Intestinal Mucosal amino acid catabolism. *J Nutr.* 1998; 128: 1249-1252.
88. Gennari R, Alexander WJ y Eaves-pyles T. Effect of different combinations of dietary additives on bacterial translocation and survival in gut-derived sepsis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 1995; 19: 319-325.
89. Ko TC, Beauchamp RD, Townsend CM y Thompson CJ. Glutamine in essential for epidermal growth factor-stimulated intestinal cell proliferation. *Surgery.* 1993; 114: 147-154.
90. Ramirez RML. Alternativas de industrialización del suero de leche. Diplomado en lactología Modulo IV. U.N.A.M.-F.E.S.C. 1998: 36-46.

CUADROS

Cuadro 1. Fórmula de la dieta de lechones destetados a los 21 días de edad.

INGREDIENTES	Kg.	NUTRIENTES	APORTE
Sorgo, grano 9%A	655.3	EM, Mcal/Kg	3.240
Pasta de soya	233.8	PC %	20.00
Pollo, H.SUBP-53	53.00	PD %	15.43
Sebo	20.29	Lisina %	1.260
Fosf. VIMIFOS21	15.56	Lisina digestible %	1.050
Calcio-carbonato	5.245	Treonina %	0.854
Minerales, UC-35	4.000	Treonina digestible %	0.680
Sal, NaCl-1	3.600	Triptofano %	0.245
L-Lisina.HCL	3.040	Triptofano %	0.189
Vitaminas, UC-10	2.000	Met + Cis. %	0.720
L-Treonina	1.717	Metionina %	0.408
DL-Metionina	1.015	met digestible	0.345
BAYO-N-OX ¹	1.000	Isoleucina	0.851
Triptosina 70/15	0.228	Valina %	0.905
Total	1000	Calcio %	0.700
		Fósforo%	0.650
		Leucina %	1.798
		Zinc, ppm	137.3

¹Promotor del crecimiento (quinolona) para cerdos, aves y becerros. Premezcla al 10%. Laboratorios Bayer de México.

Cuadro 2. Efecto de la inclusión agua y suero de leche líquido con y sin glutamina durante 5 días posteriores al destete, sobre la altura de las vellosidades y la profundidad de las criptas intestinales de cerdos destetados a los 14 días de edad (Experimento I).

Variable	Región	Tratamientos ¹			P
		Predestete	Agua	SLL y/o SLG _{1,0,1,5}	
<i>Vellosidades</i>					
	Duodeno, μ	337.72	215.84	370.12	0.15
	Yeyuno, μ	351.12	260.68	340.90	0.16
	Íleon, μ	267.52	153.52	187.89	0.33
<i>Criptas</i>					
	Duodeno, μ	214.35	182.40	189.08	0.44
	Yeyuno, μ	155.80	182.40	141.20	0.14
	Íleon, μ	143.65	132.25	135.61	0.35

SLL: Suero de leche líquido; SLG_{1,0}: Suero de leche líquido más 1% de glutamina, SLG_{1,5}: Suero leche líquido más 1.5% de glutamina

¹ Los valores se estimaron, a través del análisis de contrastes ortogonales.

Cuadro 3. Efecto de la inclusión de suero de leche y L-glutamina durante 5 días posteriores al destete, sobre la altura de vellosidades y la profundidad de las criptas intestinales de cerdos destetados a los 14 días de edad (*Experimento I*).

Variable	Tratamientos ¹							Efecto	
	Región	Control ²	Agua	SLL	SLG _{1,0}	SLG _{1,3}	P	Lineal ³	Cuadrático ⁴
<i>Vellosidades</i>									
Duodeno, μ		377.72 ± 78.28	215.84 ± 104.88	266.76 ± 52.44	300.35 ± 24.59	513.25 ± 85.46	0.12	0.03	0.82
Yeyuno, μ		351.12 ± 3.04	260.68 ± 9.88	251.82 ± 29.90	432.69 ± 89.87	338.27 ± 53.55	0.32	0.61	0.14
Íleon, μ		267.52 ± 12.16	153.52 ± 39.52	184.68 ± 19.96	180.88 ± 31.41	198.11 ± 1.34	0.12	0.64	0.77
<i>Criptas</i>									
Duodeno, μ		214.35 ± 25.85	182.40 ± 83.60	167.95 ± 2.25	181.90 ± 28.99	218.24 ± 21.06	0.83	0.19	0.92
Yeyuno, μ		155.80 ± 0.80 ^{ab}	182.40 ± 15.20 ^b	127.70 ± 7.60 ^a	130.20 ± 9.00 ^a	165.70 ± 13.16 ^b	0.04	0.05	0.49
Íleon, μ		143.65 ± 12.95	132.35 ± 10.65	121.60 ± 12.20	134.25 ± 21.53	151.00 ± 15.46	0.79	0.32	0.90

SLL: Suero de leche líquido, SLG_{1,0}: Suero de leche líquido más 1% de glutamina, SLG_{1,3}: Suero de leche líquido más 1.5% de glutamina

¹ Los valores presentados son la media ± desviación estándar.

² Cerdos sacrificados al destete.

^{3,4} La estimación de los contrastes lineal y cuadrático sólo se utilizaron los niveles de SLL sin glutamina, SLG₁ y SLG_{1,5}.

^{ab} Diferentes literales dentro de un mismo renglón muestran diferencias estadísticas (P<0.05).

Cuadro 4. Efecto de la inclusión de suero de leche y L-glutamina 14 días antes y 7 días después del destete, sobre la altura de vellosidades y la profundidad de las criptas intestinales de cerdos destetados a los 21 días de edad (*Experimento 2*).

Variable	Región	Tratamientos ¹							P	
		Agua			SLL					
		0 ²	7 ³	0	0	7	7	7		
<i>Vellosidades</i>										
	Duodeno, μ	358.72 ± 65.81	245.48 ± 18.14	269.42 ± 33.89	286.52 ± 61.63	364.80 ± 34.12	356.06 ± 41.70			0.29
	Yeyuno, μ	281.58 ± 29.85	262.96 ± 52.16	341.85 ± 42.35	322.60 ± 50.60	436.62 ± 29.07	275.88 ± 41.38			0.08
	Íleon, μ	274.36 ± 22.18	201.78 ± 26.82	272.08 ± 32.07	223.44 ± 16.64	233.70 ± 44.15	216.73 ± 17.19			0.38
<i>Criptas</i>										
	Duodeno, μ	299.82 ± 34.18	294.50 ± 34.17	267.90 ± 6.81	305.90 ± 30.55	187.34 ± 41.46	300.58 ± 7.48			0.07
	Yeyuno, μ	191.14 ± 20.58 ^{ab}	255.36 ± 22.85 ^{ad}	172.52 ± 19.09 ^{bc}	261.44 ± 12.52 ^d	106.40 ± 4.85 ^e	248.52 ± 44.10 ^{ad}			0.001
	Íleon, μ	205.58 ± 41.48	213.94 ± 18.46	177.46 ± 11.85	240.16 ± 11.12	161.88 ± 9.94	210.52 ± 42.40			0.39

SLL: Suero de leche líquido, SLG_{1,0}: Suero de leche líquido más 1% de glutamina, SLG_{1,5}: Suero de leche líquido más 1.5% de glutamina

¹ Las soluciones fueron administradas a los 7 días de edad.

² Cerdos sacrificados al destete con 14 días de administración de las soluciones.

³ Cerdos sacrificados a los 28 días de edad, con 21 días de administración de las soluciones

^{a,b,c,d,e} Diferentes literales en un mismo renglón muestran diferencia estadística (P<0.01).

Cuadro 5. Efecto de la inclusión agua, suero de leche con y sin glutamina 14 días ante y 7 días después del destete, sobre la altura de las vellosidades y la profundidad de las criptas intestinales de cerdos destetados a los 21 días de edad (Experimento 2).

Variable	Región	21	28	P < 0.05
<i>Vellosidades</i>				
	Duodeno, μ	330.0	296.02	0.36
	Yeyuno, μ	353.35 ^a	287.15 ^b	0.06
	íleon, μ	260.04 ^a	213.96 ^b	0.06
<i>Criptas</i>				
	Duodeno, μ	251.68 ^a	300.32 ^b	0.05
	Yeyuno, μ	214.42 ^a	255.09 ^b	0.0001
	íleon, μ	181.64	221.54	0.08

Los valores se estimaron, a través del análisis de contrastes ortogonales.

^{a,b} Diferentes literales en un mismo renglón muestran diferencia estadística (P < 0.05).

Cuadro 6. Efecto de la suplementación agua, suero de leche líquido y suero de leche líquido más 1% de glutamina antes y después del destete sobre la integridad de vellosidades y criptas intestinales (*Experimento 2*).

Variable	Región	Tratamientos ¹								
		Agua	SLL	P	Agua	SLG _{1,0}	P	SLL	SLG _{1,0}	P
<i>Vellosidades</i>										
	Duodeno, μ	302.10	277.97	0.60	302.10	360.43	0.21	277.97	360.43	0.08
	Yeyuno, μ	272.27	332.2	0.16	272.27 ^a	356.25 ^b	0.06	252.20	356.25	0.57
	íleon, μ	238.07	247.76	0.73	238.07	225.41	0.65	247.76	225.41	0.43
<i>Criptas</i>										
	Duodeno, μ	297.16	286.9	0.72	297.16	243.96	0.08	286.9	243.96	0.15
	Yeyuno, μ	309.85	216.98	0.79	309.85	177.46	0.07	216.98	177.96	0.11
	íleon, μ	210.25	208.81	0.97	210.25	186.2	0.38	208.81	186.2	0.40

SLL: Suero de leche líquido, SLG_{1,0}: Suero de leche líquido más 1% de glutamina, SLG_{1,1}: Suero de leche líquido más 1.5% de glutamina

¹ Los valores se estimaron, a través del análisis de contrastes ortogonales.

^{a,b} Diferentes literales en un mismo renglón muestran diferencia estadística ($P < 0.06$).

ANEXO 1

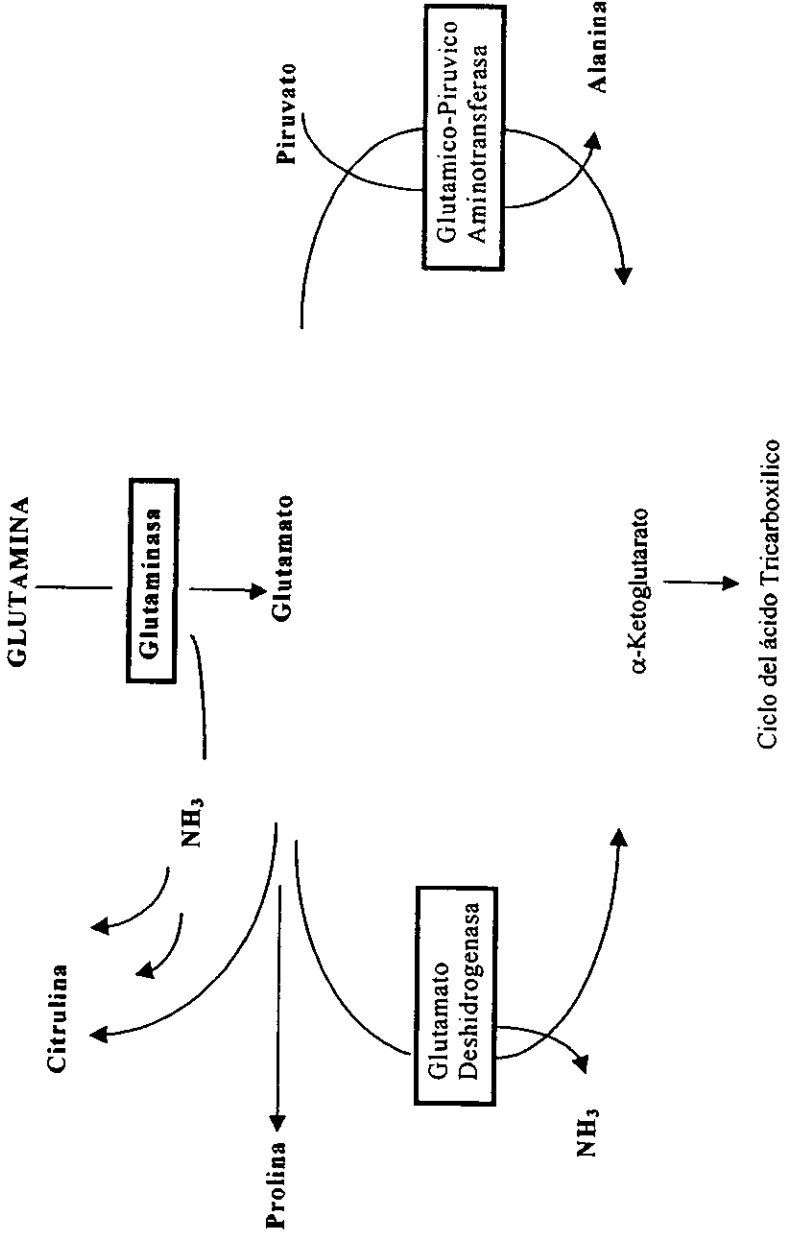


Fig. 1 Principales vías del metabolismo de la glutamina en el enterocito. 51

ANEXO 2

Composición del suero de leche en promedio por 100 gramos

	Suero por coagulación	Suero por acidificación
AGUA	93-94%	94-95%
LACTOSA	6-7%	5-6%
ACIDO LACTICO	4.5-5%	3.8-4%.2
PROTEINAS	Vestigios	0.8%
ACIDO CITRICO	0.8-1%	0.8-1%
CENIZAS	0.1%	0.1%
PH	0.5-0.7%	0.7-0.8%
	6.45%	5%

Ramirez⁹⁰

Contenido de proteína del suero de leche

PROTEINAS	%
β-lactoglobulina	45
α-lactoglobulina	20
Proteosas-peptonas	20
PROTEÍNAS DE LA SANGRE	
Albumina serica	5
Inmunoglobulinas	10
TOTAL	100

Ramirez⁹⁰

NEXO-3



Fig. 2. Yeyuno, mucosa intestinal de cerdos destetados al día 14 de edad, que recibieron agua como líquido de bebida. Atrofia de vellosidades con hiperplasia de criptas intestinales (objetivo: 40x).



Fig. 3. Yeyuno, mucosa intestinal de cerdos sacrificados al destete (14 días de edad) (control). Altura de vellosidades y profundidad de criptas sin alteraciones (objetivo 10x).



Fig. 4. Yeyuno, mucosa intestinal de cerdos destetados al día 14 de edad, que recibieron como tratamiento SLG1.5. Altura de vellosidades y profundidad de criptas, sin alteración evidente (objetivo 40x).

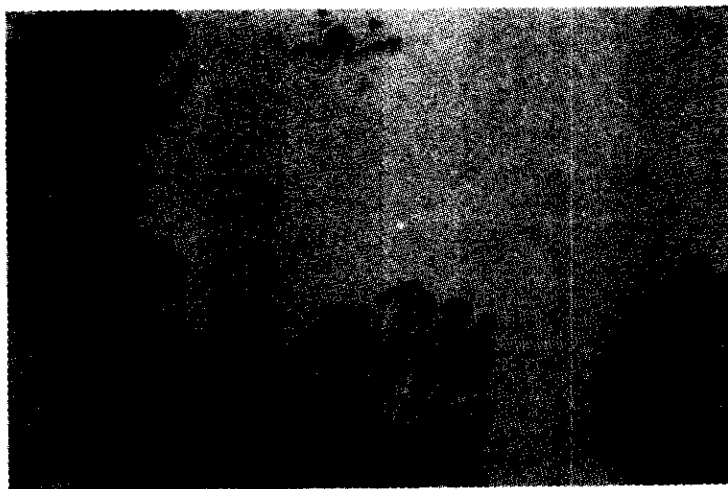


Fig. 5. Yeyuno, mucosa intestinal de cerdos destetados al día 14 de edad, que recibieron como tratamiento agua como única fuente de líquido. Obsérvese la hiperplasia de las criptas intestinales como respuesta compensatoria a la destrucción de las vellosidades (objetivo 10x)