

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MÉXICO**

**MAESTRIA EN CIENCIAS DE LA
PRODUCCION Y DE LA SALUD ANIMAL**

*Evaluación comparativa del desempeño productivo y condición clínica de dos
promotores de crecimiento (enramicina y flavomicina) en cerdos
suplementados durante la fase de 30 a 90 kg*

**TESIS,
PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN MEDICINA VETERINARIA
Y ZOOTECNIA**

PRESENTA:

JUAN MANUEL PALACIOS ARRIAGA

TUTOR: GERMÁN BORBOLLA SOSA PhD.

COMITÉ TUTORIAL:

**ROBERTO MARTÍNEZ GAMBA M.C.
JORGE LÓPEZ PÉREZ M.A.**

MÉXICO D.F.

2009



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.

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece al Dr. Alfredo García Rendón y a la empresa “Rancho Covadonga” por las facilidades prestadas para la realización de este estudio.

Asimismo a las personas que aportaron correcciones y opiniones al manuscrito; Roberto Martínez Gamba, Jorge López, Marco Herradora, Susana Mendoza, Eduardo Fano y José Iván Sánchez.

Al asesor Germán Borbolla por la orientación y paciencia.

A mis hijos Maria Fernanda y Juan Carlos.

CONTENIDO

RESUMEN

ABSTRACT

1. INTRODUCCIÓN

- 1.1 Antecedentes sobre el uso de promotores de crecimiento en animales
- 1.2 Resistencia bacteriana mediada por el uso de promotores de crecimiento
- 1.3 Efecto de los promotores de crecimiento sobre la cadena alimenticia
- 1.4 Mecanismo de acción de los antibióticos utilizados como promotores de crecimiento
- 1.5 Alternativas nutricionales para disminuir los niveles de nitrógeno
- 1.6 Efecto de la colonización bacteriana sobre el epitelio intestinal
- 1.7 Efecto de los promotores de crecimiento sobre el epitelio intestinal
- 1.8 Alternativas no antibióticas como promotores de crecimiento
- 1.9 Beneficios económicos de los promotores de crecimiento
- 1.10 Enramicina
- 1.11 Flavomicina

2. JUSTIFICACIÓN

3. HIPÓTESIS

4. OBJETIVOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

- 5.1 Granja Experimental
- 5.2 Promotores de Crecimiento
- 5.3 Diseño experimental
- 5.4 Análisis del alimento utilizado
- 5.5. Análisis estadístico

6. RESULTADOS

- 6.1 Eficiencias de mezclado
- 6.2 Parámetro: Peso vivo
- 6.3 Parámetro: Conversión Alimenticia
- 6.4 Parámetro: Peso de la morbilidad
- 6.5 Parámetro: Mortalidad y peso de cerdos muertos en todas las fases
- 6.6 Dosis real de promotores por cada tratamiento
- 6.7 Análisis económico

7. DISCUSIÓN

8. IMPLICACIONES

9. ANEXOS

10. REFERENCIAS

11. ÍNDICE DE CUADROS

12. ÍNDICE DE GRÁFICAS Y ESQUEMAS

RESUMEN.

Evaluación comparativa del desempeño productivo y condición clínica de dos promotores de crecimiento (enramicina y flavomicina) en cerdos suplementados durante la fase de 30 a 90 kg

Juan M. Palacios Grado: Maestría en Med. Vet. y Zoot., Tutor: G Borbolla, Comité tutorial :R. Martinez G. y J.López P.

Palabras Clave: Cerdos, promotores de crecimiento, enramicina

Los antibióticos promotores de crecimiento (APC) han sido comúnmente utilizados en la producción animal durante los últimos 60 años. Sin embargo, aún continúan siendo efectivos para mejorar la ganancia diaria de peso y la conversión alimenticia, disminuyendo simultáneamente la morbilidad de las granjas porcícolas y avícolas. Los APC son más efectivos en animales de corta edad y en granjas de bajo nivel sanitario. Su efectividad depende del grado de infección y pueden existir variaciones de acuerdo con la condición sanitaria de la granja; es importante estudiar otras alternativas para evitar el surgimiento de resistencia bacteriana y simultáneamente mejorar el crecimiento animal. El presente estudio comparó dos promotores de crecimiento (enramicina y flavomicina) y su efecto sobre los principales parámetros productivos de cerdos entre los 27 y 83 Kg de peso. Se asignaron aleatoriamente un total de 797 cerdos (27.4 ± 4.5 Kg) a tres tratamientos experimentales alojados en 42 corrales (N = 19 cerdos/corral/14 corrales/tratamiento). Las dietas experimentales fueron una dieta basal sin promotor (control), basal +10 g/ton de enramicina y basal + 2.56 g/ton de flavomicina. El programa de alimentación se dividió en 3 fases: crecimiento de 27.5 - 41, desarrollo de 41 - 59 y finalización de 59 - 83 Kg de peso vivo, correspondiente a las edades de 62 - 77, 77 - 97 y 97 - 125 días. La unidad experimental y de análisis fue el corral para las variables consumo de alimento y conversión alimenticia y el cerdo, para las variables peso vivo, ganancia diaria de peso, morbilidad y mortalidad. Para el análisis estadístico se determinó que se cumplieran los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas para realizar un análisis paramétrico de varianzas con la prueba de Tuckey o no paramétrico con la prueba de Kruskal Wallis. Los resultados de peso al final de todas las fases fueron de 82.23 ± 0.82 kg, 83.16 ± 0.82 kg y 82.84 ± 0.8 , para la ganancia diaria de peso de 0.862 ± 0.19 kg, 0.887 ± 0.16 kg y 0.859 ± 0.24 kg y para la conversión alimenticia de 2.69 ± 0.28 kg, 2.62 ± 0.32 kg y 2.67 ± 0.26 kg para los tratamientos basal, enramicina y flavomicina respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en ninguna fase para la variable de peso vivo y conversión alimenticia. El efecto de los promotores se demostró sobre la morbilidad al finalizar la primera y segunda fase entre el grupo control y la enramicina, sin detectar diferencias en la fase de finalización; para el parámetro de peso de la mortalidad se demostraron diferencias únicamente en la fase de finalización con diferencias significativas entre el grupo control y los promotores enramicina y flavomicina sin diferencias entre ellos lo cual indica que el promotor ejerció control sobre la microflora normal ya que los signos clínicos fueron digestivos. El análisis económico de ambos tratamientos contra el control no generó un beneficio para el productor únicamente para el grupo de enramicina con \$ 0.05 por Kg vendido y una pérdida de \$ 0.07 para el grupo de la flavomicina en comparación al grupo control.

ABSTRACT.

Clinical performance of two antibiotic feed additives (enramycin and flavomycin) in grower and finishing diets in pigs from 30 to 90 kg bodyweight

Juan Manuel Palacios **Degree:** *Master in Veterinary Medicine*, **Tutor:** *G Borbolla*, **Tutorial Comitte :** *R.Martinez G. y J.López P.*

Key words: Pigs, growth promoters, enramycin.

Antibiotics have been used as growth promotants during the last 60 years in pig production. Growth promotants are effective in improving daily weight gain and feed efficiency as well as reducing morbidity rates in swine and poultry farms. Antibiotics used in this fashion are more effective in young animals and in farms with a low sanitary status, where infectious pressure is high. The present study compares two different antibiotics used as growth promotants (enramycin and flavomycin) and their effect on performance parameters in pigs between 27.0 and 83.0 kg bodyweight (BW). 797 pigs (mean starting BW 27.4 ± 4.5 Kg) were randomly assigned to three experimental treatments and housed in 42 pens (19 pigs/pen) for N=14 pens/treatment. Experimental diets were as follows: basal diet without growth promoter (control), basal diet plus enramycin 10 g/ton and basal diet plus flavomycin 2.56 g/ton. The feeding program was divided in three phases: 27.5 – 41 kg BW, 41 – 59 kg BW and 59 – 83 kg BW, corresponding to 62 - 77, 77 - 97 and 97 - 125 days of age .

Analysis and experimental unit for feed consumption and feed efficiency was the pen and the experimental unit for bodyweight, morbidity weight and mortality weight was the pig.

Statistical analysis considered normal distribution and variance homogeneity previous to define a variance analysis using a Tuckey or Kruskal Wallis test. Final BW results from all feeding phases were 82.23 ± 0.82 kg, 83.16 ± 0.82 kg and 82.84 ± 0.8 , for an average daily weight gain of 0.862 ± 0.19 kg, 0.887 ± 0.16 kg and 0.859 ± 0.24 kg and for a feed efficiency 2.69 ± 0.28 kg, 2.62 ± 0.32 kg and 2.67 ± 0.26 kg for the basal, enramycin and flavomycin treatments respectively. There were no significant differences for bodyweight and feed efficiency in any feed phase. An effect was demonstrated in morbidity bodyweight during the first and second phase between control group and enramycin, mortality weight differences were only detected in the last phase between enramycin and flavomycin versus control group. This may indicate that there was an effect on the microflora, which could have controlled gastrointestinal causes of mortality. The farm's economical analysis showed a benefit of \$ 0.05 (Mexican pesos) per kg sold for the enramycin group and a loss of \$ 0.07 per kg sold versus controls in the flavomycin group.

1.- INTRODUCCIÓN.

1.1 Antecedentes sobre la prohibición del uso de Promotores de crecimiento en animales.

El uso de antibióticos como promotores de crecimiento (APC) en animales destinados a la producción de alimentos se ha cuestionado durante los últimos años. A pesar de haber sido utilizados desde la década de los 40, en 1969 se publicó en el Reino Unido el Reporte Swann alertando sobre la posible resistencia bacteriana que los APC podrían desarrollar en las especies domésticas. Este comité mencionó que los antibióticos utilizados para el tratamiento de infecciones en humanos (penicilinas, quinolonas, cloramfenicol y otros) no debían ser utilizados como promotores de crecimiento. Antibióticos como la avilamicina, bambemicina, bacitracina zinc, monensina sódica y salinomycin requerirían en ese momento de estudios futuros para decidir si debían o no de ser eliminados. Existe clara evidencia que el uso de los glicopéptidos (avoparcina), macrólidos (espiramicina y tilosina) y estreptograminas (virginiamicina) pueden seleccionar enterococos resistentes los cuales, al entrar a la cadena alimentaria, mantienen esa resistencia y dificultan la terapia en humanos; este caso es similar para la dalfopristina, quinapristina, eritromicina y vancomicina (Athman y Frederic, 2005).

Debido a este reporte en 1970 la UE (Unión Europea) publicó la directiva # 70/524 en donde se indica que solo podían ser empleados como promotores de crecimiento las moléculas que cumplieran las siguientes características;

- 1) Aquellos antibióticos que tuvieran un efecto demostrado sobre el crecimiento animal.
- 2) Que fueran activos sobre bacterias Gram +
- 3) Que no presentaran absorción intestinal.

Sin embargo, en 1975 varios científicos de todo el mundo se reunieron para discutir los riesgos y beneficios del uso de los APC, el Dr. Maxwell Finland (Boston City Hospital) discutió el surgimiento de cepas resistentes durante el consumo crónico de antibióticos (Kiser, 2007), posteriormente en los Estados Unidos se publica un estudio de uso sobre los antibióticos como promotores de crecimiento, las conclusiones de este fueron que;

- 1) El uso de antibióticos a niveles subterapéuticos favorecen la selección de factores de resistencia.
- 2) Los animales que reciben dosis de antibióticos actúan como reservorios de patógenos resistentes.

3) La prevalencia de factores de multiresistencia se incrementa con el uso de antibióticos.

4) Los microorganismos resistentes se han detectado en carne ó subproductos de

origen animal.

A inicios de los 90s se observó diseminación de Enterococos con alto nivel de resistencia a la vancomicina (Torres y Zarazaga, 2002), los cuales fueron denominados como “enterococos resistentes a los glicopéptidos” o GRE. Los genes de resistencia en GRE procedentes de aves y cerdos son denominados *ermB* y *vanA* y se localizan en plásmidos transferibles, su persistencia es una consecuencia de la co-selección por el uso continuo de los APC (Aarestrup, 2000).

Basados en las evidencias científicas en 1998 durante una reunión de expertos en Copenhague (Las recomendaciones de Copenhague) se discutió como afrontar el incremento en la resistencia bacteriana.

El sistema danés VETSAT se implementó como Monitor en el uso de drogas en producción, ayudando a médicos y consultores, para facilitar la aplicación de la norma regulatoria de este país y como vigilancia al uso de antibióticos en producción animal. (Stege *et al.*, 2003). Posteriormente se inicia la prohibición de diversos APC en la CEE, en 1986 Suecia decide el retiro total de los mismos, en 1997 la avoparcina es retirada y en 1999 Suiza los prohíbe en su totalidad en el mismo año toda la comunidad Europea retira el fosfato de tilosina, virginiamicina, bacitracina, espiramicina, carbadox y olaquinox. En enero del 2006 la UE retira prácticamente todos los APC con la salida de la monensina sódica, salinomicina, avilamicina y flavofosfolipol (Stege *et al.*, 2003).

En Suecia, la prohibición total de APC incrementó el consumo total de alimento requerido para ganar 25 Kg de peso en 2 a 3 Kg más y de 5 a 6 días extras. En Dinamarca se estimó un decremento en la GDP de 19g/día y contribuyó a un incremento en las infecciones por *E.coli* y *Clostridium spp* en el destete, sin efecto significativo sobre las etapas de crecimiento y finalización (Mathew y Ebner, 2004). Contrariamente en Finlandia el nivel de antibióticos utilizado para el tratamiento de las diarreas posdestete y la incidencia de diarreas en lechones destetados no se incrementó significativamente después de la prohibición del uso de carbadox y olaquinox y en donde *E. coli* continuó siendo el principal patógeno involucrado (Laine y Yliaho, 2004).

Un estudio realizado en diversos países de la UE en 2005 con 2567 aislamientos de 1742 cerdos demostró leve resistencia a la avoparcina (prohibida en 1997) en tanto que presentaron resistencia más común a la bacitracina y flavofosfolipol (Bywater *et al.*, 2005).

El uso de antibióticos en Suiza decreció de 1996 (1200 ton) a 1999 (708 ton) como consecuencia de la disminución en la prescripción por parte de los médicos veterinarios (Arnold *et al.*, 2004). Numerosos estudios sobre los efectos de la avoparcina, (miembro de los glicopéptidos) y la tilosina, (macrólido) utilizados ampliamente en Europa como promotores de crecimiento

fueron prohibidos en Suiza en donde se tuvo un rápido efecto sobre la resistencia en *Enterococcus spp* (Boerlin *et al.*, 2001). Posterior a esto se colectaron muestras de 33 granjas 4 meses antes del uso de carbadox y olaquinox, su uso fue catalogado como; bajo (0-5%), moderado (6-19%) y alto (más del 20%) de acuerdo al % de uso en lechones.

La medida no detectó un incremento en la incidencia de diarrea post-destete después de la prohibición de los promotores, las edades de destete de más de 30 días y un peso mínimo de 8 Kg optimizaron el desarrollo del lechón (Wierup, 2001).

En los Estados Unidos alrededor de 23 millones de Kg de antibióticos son producidos anualmente de los cuales mas del 40% son utilizados como aditivos de alimento. En este país de acuerdo a la USDA los antibióticos como promotores de crecimiento son utilizados 90% en las dietas de iniciación, 75% en crecimiento y 50% en finalización (Doyle, 2001) los antibióticos comúnmente utilizados como aditivos son la clortetraciclina, bacitracina, bambemicinas, eritromicina, lincomicina, monensina, oleandomicina, oxitetraciclina, penicilina, tilosina y virginiamicina (Kuldip *et al.*, 2004). La tendencia norteamericana no fue tan severa con el uso de los APC ya que consideran que el surgimiento de la resistencia se puede dar sin el uso de estos, debido a que las bacterias están continuamente sometidas a selección natural, este país los continúa utilizando como una herramienta más de productividad. Debido a que la administración de antibióticos en animales destinados al consumo humano provoca una aceleración en la resistencia detectada en humanos, su definición de uso como profilácticos en casos avanzados de enfermedad sintomática y metafilaxis para la prevención de la enfermedad o el control de su diseminación, resulta importante en la autorización de nuevas moléculas.

Los promotores de crecimiento fueron clasificados de acuerdo con su eficacia como # 1, salinomicina, tilosina y espiramicina, #2 virginiamicina, bacitracina zinc y avilamicina y #3 Avoparcina (Tsinas *et al.*, 1998). Dentro de estos la avoparcina y flavofosfolipol (glicopeptidos) bacitracina zinc, (polipéptido con efecto contra *Clostridium spp*) son dosis dependiente asimismo el carbadox que pertenece a las quinoxalinas tiene un efecto inhibitorio sobre *E.coli*, *Salmonella spp* y *Serpulina spp*. (Anadon y Martínez, 1999).

1.2 Resistencia bacteriana mediada por el uso de promotores de crecimiento.

La liga directa entre el uso de APC y el incremento en los niveles de resistencia se define con los mecanismos implementados por la flora microbiana sometida a una presión crónica de antibióticos. La selección para resistencia a antibióticos ha sido atribuida primariamente pero no exclusivamente al uso de promotores de crecimiento. Es importante notar que la resistencia se encuentra de forma

más común en aislamientos procedentes de animales jóvenes, ya que es en esta etapa en donde se utilizan las mayores cantidades y los efectos negativos de retirar estos productos de la dieta puede ser el incremento de afecciones en cerdos destetados (Doyle, 2001). Esta resistencia a los APC puede ser ejemplificada por cuatro mecanismos:

a) Por un mecanismo que previene al acceso del antimicrobiano por la acción de bombas de “eflujo” en la membrana celular.

b) Por el desarrollo de enzimas que degradan al antibiótico.

c) Por alteración de los sitios de acción del antibiótico.

d) Por genes de resistencia transferibles que modifican los sitios de acción

Todos los APC y antibióticos utilizados como terapia generan resistencia por alguno de estos mecanismos (Kiser, 2007).

Otro mecanismo lo presentan los macrólidos que inhiben la síntesis de proteínas fijándose a la fracción 23S de rRNA y sus factores de resistencia incluyen la modificación del blanco por mutación o metilación de la estructura del macrólido. La metilación de la adenina en la posición 2058 de la fracción 23S del rRNA representan cerca del 99% de las cepas resistentes, esta provoca una resistencia cruzada a las lincosamidas y estreptograminas no parecidas estructuralmente a los macrólidos pero al sobreponerse a una fracción 50S de la unidad ribosomal genera resistencia (Jindal *et al.*, 2006).

La resistencia a las tetraciclinas comúnmente resulta de proteínas de protección ribosomal o de genes de “eflujo” que codifican para proteínas de membrana que excretan los antibióticos (Witte *et al.*, 1999).

En otro estudio un total de 2372 cepas bacterianas fueron incluidas donde se detectó resistencia a los promotores de alimento utilizados en explotaciones animales siendo dicha resistencia más frecuente para la avilamicina, avoparcina, bacitracina, flavomicina, espiramicina, tilosina y virginamicina (Bywater *et al.*, 2005). En tanto que otras resistencias menos frecuentes fueron para carbadox, monensina, olaquinox y salinomicina. El nivel más alto de resistencia se observó en *Enterococcus spp* y el menor entre bacterias de tipo zoonótico como *E.coli* y *Aeromonas spp* (Aarestrup *et al.*, 1998).

1.3 Efecto de los promotores de crecimiento sobre la cadena alimentaria.

Se estima que el 62% de los antimicrobianos son destinados a la producción porcina, 95% de los productores en Canadá expusieron al cerdo en alguna fase de su vida a los APC, gran parte desde el destete a los 45 Kg y cerca del 50% de los cerdos en finalización. En un estudio el 17% de productores en un estudio utilizaron antibióticos por más de una razón (promotor de crecimiento y control de enfermedades) y un 20% lo hizo solo como APC (Dunlop *et al.*, 1998). En otro estudio el 63% de las granjas porcinas los utilizaron como preventivos de

enfermedades y un 21% como promotores de crecimiento (Stevens *et al.*, 2007). Los cerdos parecen ser responsables de más del 90% de antimicrobianos utilizados por dueños bajo prescripción veterinaria (Laine *et. al.*, 2004), lo que ocasiona que el porcentaje de cepas de *Salmonella spp* multiresistentes involucradas en contaminación de la cadena alimentaria fuera de 4% para el periodo 84-89 de 20.2% para el 90-95 y de 41.7% para el 96-2001; el serotipo *Typhimurium* fue el más común de 1984 a 1989. Entre las cepas de cerdos y humanos el fagotipo de mayor prevalencia fue el pt61 de *S.typhimurium*. Las cepas de *S. enteritidis* son predominantes, el serotipo Dublín fue resistente a tetraciclina y cloramfenicol. La tasa de incremento de resistencia a ampicilina, tetraciclinas y cloramfenicol desde 1996 indica un incremento en cepas multiresistentes tipo *Typhimurium* pt506 y pt401; estas corresponden al tipo DT104 en el sistema inglés de fagotipificación las cuales están involucradas en contaminación de la cadena alimentaria (Van Duijkeren *et al.*, 2003). Una vez que la Unión Europea restringió el uso de todos los antibióticos promotores de crecimiento y otros productos como el óxido de zinc, se hizo énfasis en la contaminación de la cadena alimentaria. En Inglaterra el 5% de los animales producidos están contaminados con *Salmonella spp*, aunque la cepa que ocasiona problemas es la *S. Typhimurium* DT104 multiresistente, otros patógenos involucrados en contaminación alimentaria son: *Campylobacter jejuni*, *Clostridium perfringens*, *E. coli* O157:H7, *Listeria monocitogenes*, *Staphylococcus aureu* y *Vibrio spp*. Los daneses que también restringieron el uso de antibióticos como aditivos han disminuido la contaminación en las plantas de proceso a menos del 1%. El incremento de *Salmonella spp* multiresistentes en otros países puede darse por el desarrollo de resistencia adquirida e incrementa la dificultad para tratar enfermedades infecciosas (Kiser, 2007), estas enterobacterias adquieren resistencia a través de plásmidos que codifican a más de una droga.

Diversos estudios encuentran una correlación directa entre contacto animal, uso de antibióticos y la aparición de flora multiresistente.

Los animales de producción en los Estados Unidos utilizan grandes cantidades de antibióticos a dosis subterapéuticas lo que generó que el 20% de los cerdos de engorda estén infectados con *Salmonella sp.* en tanto que más del 80% de las aves para consumo lo están con *Campylobacter sp.* (Hirsch y Wiger 1978) El uso de grandes cantidades de antibióticos para el control de enfermedades resultan en la diseminación y persistencia de cepas resistentes y zoonóticas. Los estudios sobre resistencia a fluoroquinolonas en humanos con cepas de *Campylobacter sp* resistentes, demostraron que el grado de riesgo para

ciudadanos estadounidenses fue de 1:521 (Claire y Lathers 2001), aunque otros estudios sugieren que los cambios complejos en la resistencia no pueden ser atribuidos solamente al uso de APC ya que existen otros factores. (Linton *et al.*, 1985) Existe un gran interés en los niños sujetos a infecciones alimentarias por *Salmonella spp* y *Campylobacter sp*, por el uso de APC (Shea, 2003). El uso de fluoroquinolonas en aves causó resistencia en *Campylobacter sp* que posteriormente infectaron a humanos esto llevó a estudiar la fuerte asociación entre la resistencia a los macrolidos y tetraciclinas, macrólidos y lincosamidas lo cual se redujo drásticamente después de la prohibición de promotores aunque los *E. faecium* resistentes a la vancomicina aun pueden permanecer 2 años después de la prohibición de la avoparcina (Boerlin *et al.*, 2001).

1.4 Mecanismo de acción de los antibióticos utilizados como promotores de crecimiento.

El uso de antibioticos como promotores de crecimiento se originó por Jukes y Stokstad (citado por Kiser, 2007) en 1949 y ha sido parte integral de la producción animal ya que actúan como potencializadores del crecimiento, su descubrimiento se dió cuando se evaluaban vitaminas para el crecimiento en aves, específicamente B₁₂ en su forma cruda del precursor *Streptococcus aureofaciens* lo que generó mayor investigación sobre estos efectos. Moore en 1946 fue el primero en sugerir que existía un mecanismo responsable de un incremento del 10-30% en pollos suplementados con succinilsulfatiazol. Morehouse y Mayfield en 1946 reportaron que estudios con coccidiostatos como el 3-nitro incrementaban el desarrollo de pollos y pavos (citados por Moore *et al.*, 2005).

El hecho de que las sustancias antibacterianas promovían el crecimiento en ausencia de infección fue llamado “el factor de proteína animal”; el refinamiento en la técnicas de cultivo demostró que cerca del 97% de la población microbiana en humanos y animales se componía de bacterias obligadas anaerobias y un importante concepto fue que la flora microbiana era responsable de la respuesta al crecimiento. Los experimentos de Whitehair y Thompson en 1956 con cerdos axénicos suplementados con dietas estériles y clortetraciclina no mostraban respuesta de crecimiento. Otra evidencia fue que la presión de infección en las granjas convencionales generaba un mejor efecto que los animales en condiciones experimentales, generalmente los efectos de los APC se observan mejor en granjas mal manejadas con alta presión infecciosa. Asimismo se descubrieron agentes no-antibióticos que influían sobre el

crecimiento como la malonilurea, isoniácida, arsenicales y sulfonamidas así como sales inorgánicas como el sulfato de cobre (citados por Visek, 1978). Se han propuesto cuatro mecanismos para obtener el efecto de incremento en el crecimiento:

- 1.- Mejora nutricional a través de la eliminación selectiva de ciertas poblaciones bacterianas las cuales compiten por algunos nutrientes o generan una rápida reposición de las células intestinales.
- 2.- Reducción en el grosor de la pared intestinal la cual mejora la absorción de nutrientes.
- 3.- Eliminación selectiva de organismos patógenos previniendo infecciones subclínicas.
- 4.- Por un efecto metabólico que se expresa como una mejor y eficiente digestión, absorción y utilización de nutrientes.

Para este último la hidrólisis de la urea por ureasas de origen microbiano es la mayor fuente de amonio exógeno, éste es reconocido como un tóxico en especies de sangre caliente. Francois y Michel en 1955 y 1968 (citado por Visek, 1978) fueron los primeros en sugerir que la reducción en la producción bacteriana de amonio se relacionaba con los efectos de estimulación de crecimiento por antibióticos.

El amonio, uno de los productos de la actividad microbiana que incrementa el peso húmedo del intestino, altera la síntesis de ácidos nucleicos y la proteína en la mucosa intestinal. Se han utilizado diversos agentes químicos para inhibir la actividad de la ureasa *in vitro* alterando las concentraciones de amonio, la clortetraciclina (100 mg/Kg), la penicilina (100 mg/Kg), el ácido arsanílico (100 mg/Kg), la isoniácida (100 mg/Kg), el ácido barbitúrico 1.28g/Kg y el cobre (3mg/Kg).

Este último es un inhibidor de las enzimas productoras de sulfhidrilo como la ureasa. La hidrólisis de bilis y urea ocurre en animales convencionales pero no en gnotobióticos, las concentraciones de amonio en circulación portal son un 25% mayores en animales convencionales. Basados en la evidencia de que la producción de amonio bacteriano se suprime por la adición de promotores se utiliza la deficiencia de arginina en dietas para el estudio del crecimiento por promotores. La arginina es un intermediario en el ciclo de la urea y una vía metabólica para la detoxificación del amonio. En animales ureotélicos, existe una desaminación extensiva de la arginina por las bacterias gastrointestinales, cuando la desaminación incrementa la síntesis de la urea sube la urea plasmática entrando más urea al intestino, esto genera más amonio liberado por la ureólisis bacteriana, su excreción genera efectos sobre el aparato respiratorio causando irritación cuando esta llega a concentraciones de 6-35 ppm. Es posible que sustancias como el sulfato de cobre, ácido arsanílico, sulfonamidas y antibióticos depriman la liberación de amonio en las excretas. El amonio

también está implicado como un agente gaseoso responsable de disminuir la capacidad del hígado a nivel microsomal para el metabolismo de ciertas drogas; éste se puede difundir en la cavidad peritoneal y alcanzar la vena yugular subiendo las concentraciones sanguíneas. Existen dos clases de sustancias producidas por el huésped que entran en el intestino de una forma significativa estas son; ácidos biliares y substratos de nitrógeno como la urea en animales y ácido úrico en aves, ambos son degradados a productos tóxicos. El amonio producido de las sustancias nitrogenadas existe en bajas concentraciones en sangre periférica, la producción de amonio es reducida de manera significativa por la acción de los antibióticos en animales convencionales, normalmente la concentración de amonio en éstos es de 8-10 mM (140-180ppm). La concentración de amonio portal es reducida de forma significativa desde las 2.5 hasta las 5.0 hs pos administración de carbadox (55 ppm) suprimiendo la producción microbiana del mismo (Visek, 1978).

Gran parte del amoniaco portal se remueve del cuerpo por el hígado a través de la síntesis de la urea previniendo una hiper amonemia que tendrá efectos sobre el sistema nervioso central (Yen y Pond 1987). La adición de virginiamicina y espiramicina ha mostrado *in vitro* la reducción de amonio, ácido láctico y ácidos grasos volátiles en el contenido ileal de los cerdos, el amonio producido en el intestino incrementa el peso, síntesis de ácido nucleico y proteína en el intestino, esto ofrece una explicación en el hecho de la reducción de peso visceral en cerdos suplementados con CTC.

Los órganos de los cerdos en crecimiento donde se drena la circulación portal incluyen tracto gastrointestinal, bazo, páncreas y representan el 5% del peso corporal, estos toman el 25% del oxígeno consumido, por lo que una reducción en el peso reducirá de la misma forma la demanda oxidativa y de energía dirigiendo ésta a la deposición de proteína muscular (Yen, 1990). La observación de que el carbadox reduce la absorción de amoniaco portal y que el cobre reduce la actividad de la ureasa fecal sugiere que el efecto de promotor de crecimiento se refiere a una inhibición en la ureasa intestinal y la producción de amonio, este decremento en la producción de amonio es la causa de la reducción en el peso visceral resultado de la supresión en la producción de amonio por hidrólisis de la urea.

Asimismo se observa una reducción en la cantidad de organismos ureolíticos en cerdos en crecimiento y finalización suplementados con 125 ppm de cobre; también hay reportes de que 250 ppm disminuyen la tasa de reposición de las células intestinales con la consecuente reducción en demanda energética. La yuca reduce de la misma forma la ureasa en ciego sugiriendo que el decremento en la liberación de amoniaco se da por la unión entre moléculas del extracto de yuca y este metabolito mas que por la inhibición de la ureasa; esto se

demuestra porque los extractos de yuca no reducen la liberación de bióxido de carbono de una solución de urea, sin embargo, con cualquier forma de acción la reducción en los niveles de amoniaco incrementan la ganancia diaria de peso (GDP) en cerdos destetados (Yen, 1993).

El nitrógeno que aporta la microflora intestinal es un elemento importante que explica los efectos de los APC. Las bacterias actúan sobre las sustancias nitrogenadas en el lumen intestinal y son la principal fuente de amonio en el cuerpo fuera de los tejidos por si mismos. La microflora contribuyen en forma significativa a la concentración portal de amonio a través de la de-aminación de las proteínas ingeridas y de la hidrólisis de urea. Las bacterias producen aminas, reportadas como agentes productores de diarrea posdestete en cerdos, y el amonio resultante de la degradación de aminoácidos por las bacterias y la hidrólisis de la urea interfiere con la renovación del epitelio intestinal, el amonio producido por las bacterias incrementa o disminuye la división celular; consecuentemente, en ausencia de una alta carga bacteriana asociada a la producción de amonio y aminas la maduración del epitelio intestinal y su habilidad para secretar HCL se dará de forma más eficiente. Los antibióticos inhiben esta actividad e incrementan la digestibilidad de las proteínas en la dieta (Walsh *et. al.*, 2007)

Niveles bajos de antibióticos y otros agentes antimicrobianos reducen la producción intestinal de toxinas depresoras del crecimiento y de esta forma promueven el crecimiento, además de reducir la concentración de este agente en la circulación venosa portal. El carbadox incrementa el crecimiento de los lechones por un efecto de supresión directa de la flora especialmente *E.coli*, estos a su vez inhiben la ureasa intestinal y producción de amonio.

El olaquinox reduce la incidencia de colibacilosis entérica así como de espiroquetas beta-hemolíticas y los signos de la infección por *Lawsonia intracellularis*. Se estima que aproximadamente el 6% de la energía en la dieta de un cerdo se pierde debido a la fermentación bacteriana en tracto digestivo, estas bacterias también inactivan la digestión pancreática y el metabolismo de las proteínas con la producción de amonio y aminas biogénicas como la cadaverina (Laine *et.al.*, 2004).

1.5 Alternativas nutricionales para disminuir los niveles de nitrógeno.

Como consecuencia del incremento de nitrógeno por efecto de la actividad metabólica de la microflora una alternativa nutricional para reducir la diarrea en cerdos consiste en disminuir la proteína cruda de la dieta; un consumo excesivo de ésta incrementará la cantidad de proteína en el intestino grueso y estimulará la fermentación bacteriana, la proteína no digerida acelerará la producción de

compuestos tóxicos nitrogenados incluyendo amonio que será dañino para el intestino. Si estas dietas bajas en proteína son suministradas utilizando aminoácidos cristalinos el desempeño será mantenido, una reducción en la proteína cruda de la dieta de un 21.2 a un 18.4% con la adición de aminoácidos sintéticos reducirá en forma lineal la incidencia de diarrea aunque no existirán cambios en el desempeño productivo, asimismo reducciones de 22.4 a 16.9% con la adición de aminoácidos sintéticos no tendrán efecto sobre el desempeño productivo. Suplementar dietas bajas en proteína con fuentes cristalinas de lisina, metionina, treonina y triptofano reducirán la concentración de proteína cruda en un 3-4%. Las dietas convencionales para lechones destetados están formuladas para contener entre 21-23% de proteína cruda; si se substituye con algunos aminoácidos cristalinos, éstas se reducirán a un 18-19% de proteína cruda lo cual disminuirá la diarrea, sin embargo, si no se adicionan antibióticos a la dieta éstas se tendrán que formular con menos de 18% de proteína para evitar diarreas pos destete, la reducción de los requerimientos proteicos en la dieta del lechón solo se compensará si existe libre acceso en esta fase.

La presentación de diarreas no solo dependerá del nivel proteico sino del grado de microbismo al que esté sometido el lechón (Hans *et al.*, 2006).

El cuadro 1 muestra el mecanismo de acción de los principales APC utilizados en producción animal.

Cuadro 1. Antibióticos utilizados como promotores de crecimiento, mecanismos de acción y resistencia cruzada (Greko *et al.*, 1999)

Antibacteriano	Activo	Otros	Modo de acción	Mecanismo de resistencia	Genes de resistencia	Resistencia cruzada
Glicopéptidos	Avoparcina y Ardacina	Vancomicina, Teicoplanina y Daptomicina	Inhibición de la síntesis de la pared celular previniendo la transglucosilación	Modificación del sitio de acción (precursor del peptidoglican)	Genes "van"	
Ionóforos	Monensina y Salinomycin		Disgregación de la membrana citoplasmática			
Macrólidos	Tilosina y Espiramicina	Eritromicina, Azitromicina, Claritromicina	Inhibición de la síntesis proteica por interferencia ribosomal.	Modificación del sitio de unión (metilación de rRNA 23S) e inactivación de la droga por bomba de eflujo.	Genes "erm"	Lincosamidas y Streptograminas.
Ortosomicinas	Avilamicina	Evernomicinas	Inhibición de la síntesis proteica por interferencia en la elongación.			
Fosfoglicolípidos	Flavomicina	Enramicina	Inhibición de la síntesis de la pared celular previniendo la transglucosilación			
Polipéptidos	Bacitracina		Inhibición de la síntesis de la pared celular previniendo la transpeptidación.	Bombas de eflujo, alteración del sitio de unión y reducción en la permeabilidad de la membrana	Genes "bcr" y "bacA"	
Quinoxalina	Olaquinox y Carbadox	Cyadox	Inhibición de la síntesis del DNA			
Streptograminas	Virginiamicina	Pristinamicina, Quinopristina y la Dalfopristina	Inhibición de la síntesis proteica por interferencia ribosomal.	Modificación del sitio de unión (metilación de rRNA 23S) e inactivación de la droga por bomba de eflujo.	Genes: "erm", "sat", "vat", "vga", "sbh"	Macrólidos y lincosamidas.

gnotobióticos y es reemplazada 30-40% más rápido. Los patógenos que se llegan a adherir a las células epiteliales toman el control reproductivo de la misma sin embargo, la microflora estimula estos cambios en el metabolismo, incrementando la colonización y dando un cierto grado de protección a este epitelio. En la mucosa el sistema inmune innato que consta de macrófagos y células dendríticas montan una respuesta no específica ante la presencia de cualquier agente extraño, el sistema adaptativo tiene memoria que reacciona una vez que el patógeno ha sido expuesto. Con la consecuente exposición a la microflora el sistema desarrolla una tolerancia a las bacterias simbióticas resultando en una acumulación de IgA, linfocitos B secretores, linfocitos T, macrófagos y células dendríticas, las cuales provocan una leve inflamación hacia la microflora y mucho más dramática hacia los patógenos. Esto permite que el epitelio de la mucosa responda rápidamente a cualquier desafío de patógenos, sin embargo, esto es costoso desde el punto de vista energético ya que el sistema se mantiene activo aún en la ausencia de patógenos. Esta mucosa está altamente inervada con nervios del sistema simpático y parasimpático; cuando el animal está estresado, el eje hipotalámico-pituitario responde con la secreción de corticosteroides provocando que algunas bacterias patógenas estimulen su crecimiento con la adición de hormonas como la epinefrina y norepinefrina, dando como resultado que cuando las condiciones medioambientales suprimen alguno de estos sistemas y la carga de patógenos es alta se provoca una infección. Una vez que los cerdos se exponen al antígeno, el sistema inmune se activa, se liberan citocinas y parte de la energía requerida para el crecimiento se desvía hacia la activación del sistema inmune, este evento reduce el consumo de alimento y los niveles de deposición protéica. Con la microflora presente los animales tienen que mantener una tasa más alta de reemplazo de células epiteliales con mayor circulación de plasma y proteínas incrementando la síntesis de actividad metabólica, también se sugiere que la ligera inflamación que caracteriza a los tejidos de animales convencionales incrementa la demanda de oxígeno.

La microflora gastrointestinal de monogástricos sintetiza altas cantidades de vitaminas hidrosolubles, la flora gastrointestinal afecta el crecimiento y el desarrollo del huésped, tiene influencia sobre los requerimientos nutricionales, efecto sobre la morfogénesis del tracto gastrointestinal, modifica la actividad metabólica de sustancias exógenas y endógenas introducidas al lumen gastrointestinal y juegan un papel activo en prevenir la colonización por organismos extraños (Patterson, 2005).

1.7 Efecto de los promotores de crecimiento sobre el epitelio intestinal.

Uno de los hallazgos frecuentes cuando se administran APC es la reducción en el peso del intestino delgado. De manera teórica la importancia de sintetizar nuevo tejido epitelial se explica cuando un cerdo que sintetiza aproximadamente el 20% de su peso en células epiteliales no lo refleja en incremento de peso; sin embargo, cuando se utilizan APC la tasa de reemplazo se reduce dirigiendo esta energía a incremento en peso. Se estima que esto representa un 4 a 5% de incremento; los mecanismos sugeridos para este efecto sobre el epitelio intestinal son:

- 1.- La eliminación de los microorganismo responsables de infecciones subclínicas.
- 2.- La depresión en la producción de toxinas.
- 3.- La reducción en la destrucción microbiana de nutrientes esenciales.
- 4.- El incremento en la eficiencia en absorción porque las paredes intestinales son más delgadas.

Es razonable esperar que la reducción en el grosor de la mucosa intestinal, genere reducción en la masa visceral. Esto es especialmente significativo en dietas con nutrientes esenciales marginales en donde los agentes antibacterianos tienden a generar un mayor crecimiento. La mucosa intestinal posee densas poblaciones de bacterias anaerobias adheridas firmemente a la mucosa intestinal; estos organismos tienen filamentos que penetran la superficie del epitelio, esta penetración genera el incremento en grosor de la lámina propia compuesta de elementos retículo endoteliales y una aparente respuesta inflamatoria. Las criptas de Leverkühn están densamente pobladas con bacterias anaerobias. Las diferencias en crecimiento debidas a la alimentación con antibióticos son compatibles con la conclusión de que la reducción en los requerimientos para la renovación celular en la mucosa del intestino delgado pueden jugar un papel importante en el crecimiento y la eficiencia alimentaría.

Debido a su alta tasa metabólica el intestino contribuye de manera significativa a la producción calórica de todo el organismo; de esta forma, uno espera que aquellos animales con una masa intestinal reducida disminuyan en forma significativa la producción calórica desviando parte de esta energía hacia la GDP, de tal forma los APC reducirán el consumo de oxígeno y la producción de bióxido de carbono. La suplementación con APC no afectará el peso de la canal, sin embargo, se estima un menor peso húmedo de las vísceras. La teoría implica que los cerdos suplementados con promotores de crecimiento tendrán una

reducción en el total de energía calórica con un desvío hacia la deposición protéica (Yen *et al.*, 1987). La suplementación con carbadox, un agente sintético antimicrobiano, también incrementa la concentración de vitamina C plasmática durante un corto periodo de tiempo, pero también afecta de manera consistente la GDP, el peso del bazo también es incrementado disminuyendo la relación neutrófilos : linfocitos (Kamphues, 1999).

Los promotores reducen la excreción hacia el ambiente de bióxido de carbono, metano, nitrógeno y fósforo.

Los cerdos jóvenes son susceptibles a problemas gastrointestinales como resultado de la inmadurez del sistema digestivo, un efecto anexo es la presencia de diarrea post-destete, problema normalmente resuelto por el uso de dosis subterapéuticas de antibióticos en el alimento (Kamphues J. 1998).

Los animales libres de gérmenes contienen menos tejido linfoide intestinal con una tasa de regeneración más lenta, siendo el paso de nutrientes más rápido y una tasa metabólica más lenta. La evidencia indica que la flora reduce la vida media de las células y altera el metabolismo de todo el organismo. La defensa del cerdo a los patógenos se da a través de un proceso físico como la acidificación gástrica, el tránsito a través del intestino, la integridad del epitelio intestinal, el sistema inmune de la mucosa y la flora microbiana, bacterias del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* muestran una clara protección en contra de la flora patógena, el epitelio intestinal del lechón es estéril al nacimiento, los organismos facultativos como *E. coli* inician la colonización del tracto intestinal. Conforme la edad del lechón avanza éste es colonizado por bacterias aerotolerantes ácido resistentes como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* y otros anaerobios, la flora simbiótica intestinal inhibe otra flora patógena a través de diversos mecanismos dentro de los cuales están:

- a) Competencia por nutrientes.
- b) Producción de condiciones tóxicas o compuesto de bajo pH como ácidos de la fermentación y bacteriocinas.
- c) Competencia por sitios de adhesión a la superficie intestinal y estimulación del sistema inmune.

Las lectinas presentes en el alimento pueden tener efectos anti-nutricionales impactando el metabolismo, maduración del intestino y salud de los animales; sus efectos son mediados a través de su adhesión a moléculas de carbohidratos; de esta forma, la glicoconjugación del intestino influencia el crecimiento del animal.

Estudios en roedores sugieren que es la microflora la que determina el desarrollo de glicoconjugados y mucinas en el intestino. El uso de APC induce cambios en la composición de los glicoconjugados, la alteración en la composición y estructura de los carbohidratos en el intestino influye la susceptibilidad o resistencia del huésped a patógenos entéricos. Patógenos como *Campylobacter sp*, *E. coli* y *Vibrio sp* muestran lectinas de superficie en sus *pili* o fimbrias que ayudan a la adherencia al tracto intestinal; estos estudios sugieren que la microflora de animales convencionales juegan un papel importante en la glicoconjugación del epitelio de las placas de Peyer, la expresión de glucosa/manosa y ácido siálico están relacionadas con la adherencia de *E.coli* enterotoxigénica, la CTC incluye un cambio biológico relevante en el perfil de adhesión a lectinas del íleon (George *et al.*, 2007).

1.8 Alternativas no antibióticas como promotores de crecimiento.

En países en donde el uso de APC ha sido restringido, se analizan alternativas para estos compuestos que incluyen; ácidos orgánicos, modificación en el patrón de carbohidratos, nucleótidos, prebióticos, aceites esenciales, aditivos protéicos, cobre y zinc. Una breve descripción de éstos se menciona a continuación:

Ácidos orgánicos: éstos ayudan a mejorar los procesos digestivos, principalmente en animales monogástricos, acidificando el medio y evitando la colonización de microorganismos indeseables en el tracto superior. Los acidificantes reducen la presencia de diarreas y la concentración de las poblaciones de coliformes, el lechón es incapaz de secretar suficiente ácido en el estómago para neutralizar los patógenos potenciales, una dieta típica requerirá 0.7 moles/Kg de ácido clorhídrico gástrico para neutralizar *Salmonella spp*.

Los rangos de pH para un crecimiento óptimo son *E. coli* 6.0-8.0, *Lactobacillus sp* 5.4-6.4, *Salmonella sp* 6.8-7.2 y *Bifidobacterium sp* 6.5-7.0 (Hans *et al.*, 2006). Se utilizan diversas mezclas de ácidos como el fórmico + propiónico, butírico + Fructuosa oligosacáridos (FOS), el ácido butírico es conocido por su actividad anticlostridial, los FOS son particularmente útiles en dietas de arranque dado que al destete se retira el principal carbohidrato (lactosa) (Murray y Hyden, 2000). La ingestión de agua acidificada con ácido propiónico genera lechones más pesados aunque se puede presentar depresión de consumo como resultado de una disminución en la palatabilidad por los altos niveles de ácido (Walsh *et al.*, 2007). Además de agregar ácidos orgánicos e inorgánicos a la dieta los niveles de sustancias alcalinas como el carbonato de calcio y

proteínas deben ser reducidas ya que incrementan la capacidad buffer del alimento, el cambio de leche a alimento seco incrementa el pH hasta que las células del estómago sean capaces de producir ácido clorhídrico, los productos mezclados que incluyen ácido fosfórico, fumárico, cítrico, málico, sórbico dan mejores resultados que el utilizar uno solo (Wenk, 2006).

Carbohidratos. Son el primer limitante para muchas especies bacterianas debido a que el tipo de azúcar es el que influencia el tipo de microorganismo presente, razón por la cual la mayor parte de los llamados prebióticos están compuestos de oligosacáridos con oligofruktosa e inulina (Patterson, 2005). Existe una fuerte evidencia de que las dietas formuladas con otros granos aparte del maíz con un alto contenido de proteína cruda y el uso de probióticos mejoran la salud intestinal y desempeño en lechones destetados. (Pettigrew, 2006 parte 1).

El mayor problema del destete es la diarrea por *E.coli*; los promotores modificarán la microflora intestinal o incrementarán la concentración de microorganismos favorables.

Lechones alimentados con dietas basadas en arroz y proteínas animales fueron menos susceptibles a infecciones intestinales, la razón es que las proteínas de arroz contienen carbohidratos fácilmente fermentables con muy poco contenido de polisacáridos no almidonados (PNA); de esta forma, la mayor parte de los carbohidratos son digeridos y absorbidos en el intestino delgado y sólo pequeñas cantidades de PNA pasarán al intestino grueso reduciendo la posibilidad de replicación bacteriana incluyendo a la patógena. Esto resulta en menos fermentación, menor producción de ácidos grasos de cadena corta y un cambio en la flora del intestino grueso; parece ser que las concentraciones de PNA en la dieta y almidón resistente están altamente correlacionadas con la habilidad de los patógenos para colonizar el tracto intestinal.

Dado lo anterior, una dieta basada en arroz incrementa el consumo, la GDP y reduce el peso visceral, las dietas de arroz con niveles reducidos de PNA soluble y almidón resistente reducirán la habilidad de los patógenos para colonizar el tracto intestinal. Los cereales a base de cebada y avena contienen cantidades relativamente altas de beta glucanos con efecto prebiótico ya que estimularán la producción de ácido láctico; de esta forma existen dos opciones para mejorar la productividad y salud intestinal. La primera es reducir la concentración de PNA soluble y almidón resistente, lo cual reducirá la colonización microbiana en el intestino distal. La segunda es utilizar cereales con PNA que tengan efecto prebiótico, opciones como la cebada y avena los contienen. Hallazgos de diferentes estudios indican que la composición de carbohidratos en la dieta tienen influencia sobre la disentería e infección por

parásitos intestinales; las propiedades físico químicas de los carbohidratos juegan un papel importante en el intestino grueso. Se observaron efectos positivos de los manano oligosacáridos (MOS) sobre el rendimiento productivo de los lechones destetados aunque dichos efectos no estuvieron asociados con cambios en las concentraciones fecales de coliformes (Hancock *et al.*, 2006), estos tienen dos posibles mecanismos de acción:

- a) Previniendo la adhesión bacteriana al epitelio intestinal.
- b) Incrementando la respuesta del sistema inmune (Bach, 2001).

Nucleótidos. Los nucleótidos en el organismo son intensamente utilizados durante periodos de rápido crecimiento. El destete normalmente está asociado a atrofia intestinal y los nucleótidos en la dieta contribuyen a su desarrollo; esto debido a que la síntesis de nucleótidos es un proceso energético que requiere glutamina y normalmente los lechones son deficientes en energía, glutamina y glutaminasa. Los nucleótidos en la dieta reducen el estrés oxidativo provocado por un alto nivel de ácidos grasos poliinsaturados en la dieta. La adición de glutamina y nucleótidos mejora el consumo de alimento, el desarrollo de vellosidades intestinales y de la IgG sérica. La suplementación con nucleótidos también incrementará la estimulación de los linfocitos a la fitohemaglutinina y la concanavalina-A. Además los nucleótidos en la dieta incrementarán la absorción de hierro, el metabolismo de las lipoproteínas y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga con efecto sobre la mucosa intestinal e hígado, reduciendo la incidencia de diarrea.

Los estudios sugieren que la suplementación con nucleótidos influye positivamente la microflora del tracto gastrointestinal bajando el pH gástrico y reduciendo la proliferación de flora patógena con menor diarrea (Hans *et al.*, 2006).

Bacterias prebióticas; La adición de bacterias tales como *Bacillus spp*, *Lactobacillus spp*, *Bifidobacterium spp*, *Enterococcus spp* y levaduras que colonicen el tracto intestinal serán benéficas siempre y cuando tengan las siguientes características:

- a) Poseer una alta tasa de crecimiento.
- b) Excretar metabolitos que tengan un efecto de supresión sobre flora patógena
- c) Crecer en cultivos bajo condiciones masivas comerciales.
- d) Tener la habilidad de sobrevivir en el alimento.

La base para el uso de prebióticos viene de que la colonización con bacterias

como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* controla otras bacterias oportunistas como *E.coli*, principalmente por la secreción de ácidos grasos volátiles principalmente acético, propiónico, butírico, isobutírico, isovalérico y valérico y la competencia por nutrientes y sitios de adhesión. En el caso de los fructuosa oligosacáridos estos se fermentan antes de que lleguen a su destino final en el colon (Gebbink *et al.*, 1999).

Las concentraciones de bacterias productoras de ácido láctico normalmente se reducen en el periodo pos destete permitiendo que *E.coli* se incremente. Los lactobacilos no tienen un efecto directo sobre el intercambio iónico en las células intestinales sin embargo, reducen en un tercio la respuesta inducida por *E.coli* enteropatógena. El efecto se da por una reducción en la adhesión de la *E.coli* en lugar de un efecto directo sobre la capacidad secretora de los enterocitos. Otro experimento utilizando *Enterococcus faecium* como probiótico indujo un incremento en la absorción de glutamina y glucosa a los 14 días de edad, así como un incremento en la permeabilidad al manitol; a los 28 días de edad los lechones tratados mostraban un alto incremento a la respuesta de prostaglandinas PGE. El uso de probióticos solos normalmente dan resultados inconsistentes sobre la GDP de -8.5% a +10.5%, los lactobacilos requieren de oligosacáridos e inulina y posiblemente ácido ascórbico y proantocianidas para tener un crecimiento diferencial con bacterias patógenas; la nueva tecnología agrega oligosacáridos indigestibles basados en fructuosa o manosa los cuales atrapan bacterias en lugar de que se dirijan al epitelio (Gaelle-Boudry 2005).

Aceites esenciales. El uso de aceites esenciales también es común; éstos son definidos como aceites volátiles que mejoran el desempeño ya que incrementan la palatabilidad de las dietas. Los aceites que contiene estructuras fenólicas tienen fuerte actividad antimicrobiana, la cual modifica la solubilidad de los lípidos en la superficie bacteriana; los mas utilizados son los de ajo, orégano, timol y carvacrol (Savoini *et al.*, 2002). El ajo ha demostrado su efectividad en contra de *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhimurium*, *S. aureus* y *S. faecalis* y es utilizado al 0.05% en lechones destetados (Hardy, 2002).

Aditivos protéicos. Estos son plasma porcino, yema de huevo e intestinos porcinos hidrolizados extraídos con heparina que proveen inmunoglobulinas o anticuerpos durante el periodo post-destete.

La alimentación con plasma deshidratado ha mostrado sus beneficios en la promoción del crecimiento; esto, aunado a las restricciones de antibióticos como promotores de crecimiento, presentan un gran interés como alternativa.

Este plasma incrementa la GDP en la primera semana postdestete y menos en la segunda. (Bikker *et al.*, 2004). Productos a base de globulinas de embrión y

plasma deshidratado, pueden proporcionar protección en contra de infecciones entéricas en lechones (Pettigrew, 2006 parte 2).

Cobre y Zinc. Desde la década de los 90 se incluyen altos niveles de cobre en las dietas; éste posee propiedades bacteriostáticas y bactericidas con funciones similares a los antibióticos a dosis de 250 ppm con incrementos en la GDP de 2.2% y conversión de 5%. En experimentos con cerdos destetados adicionando cobre, clortetraciclina (55 ppm) y virginiamicina (27.5 ppm) fue igual de efectiva. La combinación de cobre con cualquier antibiótico incrementa de manera significativa el consumo de alimento y la GDP sugiriendo un buen efecto aditivo entre ambos (Stahly *et al.*, 1980). Las dietas en destete contienen exceso de antibióticos y Zinc (más del requerimiento de 100 ppm). La adición de Zinc (300 ppm) y cobre (250 ppm) a dietas conteniendo antibióticos mejoran significativamente el desempeño productivo. Su efecto comparado con antibióticos solo se dio en la fase-1 posdestete; en la fase -2 fue necesaria la adición de antibióticos (Le Mieux *et al.*, 2003). El cobre a niveles de 100-250mg/Kg estimula el crecimiento en cerdos (Van Lunen, 2003); otro estudio demostró que la adición de Zinc incrementa la función gastrointestinal (Gaelle-Boudry 2005).

1.9 Beneficios económicos de los APC.

Los antibióticos se utilizan en el 90% de la dietas de iniciación, 75% de crecimiento y 50% de las de finalización, incrementando la GDP en un 3 a 8 % y disminuyendo la conversión en un 7% así como reduciendo la incidencia y severidad de algunas enfermedades; su respuesta será mayor en granjas con pobre higiene. Se estima que incluir antibióticos en las dietas de iniciación de cerdos resulta en un 16% de incremento en la GDP y -7 % de mejora en conversión. Estos tienen un efecto mínimo en la dietas de finalización; sin embargo, aun se estiman incrementos en la GDP de 4 % y mejoras en conversión de 2 %, los resultados son más bajos en estudios controlados que en condiciones de granja. Los beneficios en GDP se estiman en \$ 21.25*, en tanto que para conversión en \$ 24.15*; por reducción en mortalidad post-destete de \$ 5.52* por cerdo. La relación costo beneficio estimada por Cromwell en el 2001 es de \$ 41.26* de retorno vs. \$ 9.66* de inversión. Los agentes antimicrobianos suprimen a los microorganismos indeseables y evitan la formación de sustancias tóxicas esperando efectos sobre conversión alimenticia del 10-15% y un efecto pronunciado en animales jóvenes especialmente en condiciones de manejo desfavorables.

Se estima que el uso de dosis subterapéuticas ahorra \$ 40.29* por cerdo con un retorno entre 5 a 10 veces más la inversión (Mathew *et al.*, 2004).

* Tipo de cambio; \$ 1.00 UsDlIs equivalente a \$ 13.80 pesos mex. a Noviembre 2008

Esquema 1. Fórmula estructural y peso molecular de las moléculas de Enramicina.

Es bactericida ya que inhibe la síntesis de peptidoglican en la pared celular por un mecanismo de acción diferente al de los beta-lactámicos y la vancomicina. La enduracidina bloquea un paso de la elongación en la síntesis del peptidoglican al unirse a un substrato conocido como Lipido II transglicosilasa (Onofre *et al.*, 2008).

La enramicina ejerce una fuerte actividad antibacteriana contra bacterias Gram positivas *in vitro*, es completamente inactiva a 100 µg/ml en contra de bacilos Gram negativos (*Salmonella sp*, *Shigella sp*, *Escherichia sp*, *Arizona sp*, *Proteus sp*, *Pseudomonas sp*, *Klebsiella sp* y *Vibrio sp*), se detecta una leve resistencia a *Staphylococcus spp* sin presentar resistencia cruzada.

La enramicina es una buena opción para el tratamiento de las infecciones por *S. aureus* resistentes a la meticilina con efectos a rangos de CMI de 0.39-1.56 µg/ml (Sugiura *et al.*, 1991) Su concentración mínima inhibitoria (CMI) es 0.2 - 3.13 µg / ml. El cuadro 2 muestra la actividad antibacteriana de la enramicina.

Cuadro 2. Actividad antibacteriana de la enramicina sobre bacterias Gram positivas (Sugiura *et al.*, 1991)

/ Condiciones de cultivo Bacteria /	Concentración mínima inhibitoria (µg/ml)			
	ATS ^{a)}		AMA ^{b)}	
	Aeróbica	Anaeróbica ^{c)}	Aeróbica	Anaeróbica ^{c)}
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	1.56	1.56	0.78	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> 308A-1	1.56	0.78	0.78	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> 1840	1.56	0.78	0.78	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> DHN-1	3.13	1.56	0.78	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> CH-91	1.56	1.56	0.78	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> E-14*	0.78	0.39	0.39	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> Dick*	0.78	0.39	0.39	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> S-8*	0.78	0.78	0.39	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> NY-5*	0.78	0.78	0.39	0.39
<i>Staphylococcus viridians</i> *	0.78	0.78	0.78	0.39
<i>Diplococcus pneumoniae</i> Tipo I*	0.78	0.39	0.78	0.39
<i>Diplococcus pneumoniae</i> Tipo II*	0.78	0.39	0.78	0.78
<i>Diplococcus pneumoniae</i> Tipo III*	0.78	0.39	0.78	0.39
<i>Bacillus subtilis</i> PCI-291	1.56	1.56	0.78	0.78
<i>Clostridium perfringens</i> PB6K		0.2		0.2
<i>Clostridium perfringens</i> 7-Heart		0.2		0.2

a Agar tripticasa soya

b Agar medio anaeróbico (Eiken)

c Sistema Cámara de Gas (BBL)

* Adicionado con 5% de sangre de bovino

En un estudio comparativo de la actividad antibacteriana de varios antibióticos promotores del crecimiento contra cepas de *Clostridium perfringens*, la enramicina mostró los rangos de inhibición a bajos niveles de concentración y no se detectaron cepas resistentes, el cuadro 3 muestra el efecto comparativo sobre otros antibióticos.

Cuadro 3. Comparación de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) a 5 agentes antibacterianos promotores del crecimiento en 80 cepas *Cl. Perfringens* (Kawakami *et al.*, 1971)

FARMACO	RANGO	CMI ₅₀ ^{a)}	CMI ₉₀ ^{b)}
ENRAMICINA	0.05 – 1.6	0.2	0.4
VIRGINIAMICINA	0.2 - 3.2	1.6	3.2
TIOPEPTINA	0.4 - 6.4	3.2	3.2
BACITRACINA	1.6 -> 100	> 100	> 100
COLISTINA	> 100	> 100	> 100

- a) CMI₅₀ indica que arriba del 50% de las cepas de *Cl. perfringens* mostraron inhibición del crecimiento en agar por la concentración del agente antimicrobiano.
- b) CMI₉₀ indica que arriba del 90% de las cepas de *Cl. perfringens* mostraron inhibición del crecimiento en agar por la concentración del agente antimicrobiano.

Efecto de la enramicina sobre la microflora.

La modificación de la población bacteriana del huésped causada por factores externos como tipo de dieta o antibióticos no puede ser fácilmente monitoreada por métodos tradicionales; actualmente se utiliza el rDNA de 16S como una huella molecular. Utilizando “primers” para la región conservada del 16SrDNA es posible obtener amplicones utilizando PCR, que pueden ser separados por electroforesis; de esta forma la suplementación de dietas con antibióticos permite el establecimiento de una comunidad bacteriana distinta sin alterar el número de genotipos. La utilización de la enramicina disminuye por lo menos seis tipos de microorganismos lo cual puede ser la causa de un mejor desempeño productivo (Pedroso *et al.*, 2006). La enramicina muestra un amplio margen de seguridad, la dosis letal₅₀ en ratones en mg/Kg es de $\geq 10,000$ por vía oral, $\geq 5,000$ por vía intramuscular y $\geq 5,000$ por vía subcutánea (Yamamoto *et al.*, 1999)

Tolerancia. La enramicina en cerdos ha sido administrada en el alimento a niveles de 50, 250 y hasta 1250 ppm por un mes, sin observarse efectos negativos; en ninguno de los casos se afecta la palatabilidad de los alimentos y tampoco se han reportado problemas de incompatibilidad con otros fármacos (Ohya y Sato 1983).

La determinación de residuos de enramicina en tejido de cerdos se puede hacer con un límite de detección de 0.156 ppm, por medio del método de placa de agar porosa, usando *Bacillus subtilis* ATCC6633 como organismo de prueba. Se hicieron grupos de cinco cerdos cada uno, con peso aproximado de 20 Kg y se les alimentó con una dieta que contenía enramicina en concentraciones de 0, 20 y 100 ppm (1 a 5 veces la dosis indicada, respectivamente) durante tres meses. Después de tomar la muestra de plasma, se sacrificaron los cerdos 0, 7, 14 y 21 días después de la última dosis y se tomaron muestras de tejido del músculo, hígado, riñón y tejido adiposo.

Éstas fueron analizadas individualmente para detectar residuos de enramicina y en todas las muestras el residuo de enramicina fue de 25 ppb o menos, incluyendo aquellas muestras tomadas 0 horas después de la última dosis de la concentración más alta, el cuadro 4 muestra estos resultados.

Cuadro 4. Niveles de enramicina en tejidos de cerdos suplementados con 3 dosis diferentes durante 90 días y sacrificados a 0, 7, 14 y 21 días después de la última administración (Komoriya *et al.*, 2002).

Muestra de Tejido	Enramicina en la dieta	Días después de la última dosis.		
		Residuo de <i>Enramicina</i> (ppb)		
		0	7	14
Hígado, Riñón	0	<25		
Músculo Tejido	20	<25		
Adiposo y Plasma	100	<25	<25	<25

Los microorganismos en el tracto digestivo son capaces de sintetizar aminoácidos utilizando el nitrógeno ureico, estos pueden encontrarse fuera de los microorganismos como aminoácidos libres. Se realizó un estudio para demostrar si los cerdos incorporaban aminoácidos microbianos del tracto digestivo hacia la vía hemática para lo cual se establecieron dos grupos de cerdos uno con la administración de enramicina inyectada en el ciego a una dosis de 0.6ml/3ml y un grupo control inyectado con solución ringer. Se inyectaron 220 mg de ¹⁵N en el ciego y se dejó durante 7 horas. Posteriormente se tomaron muestras de sangre de la vena cólica y arteria carótida para la determinación del contenido de aminoácidos y la medición de ¹⁵N.

El mecanismo de acción de la enramicina sobre la pared bacteriana incrementó

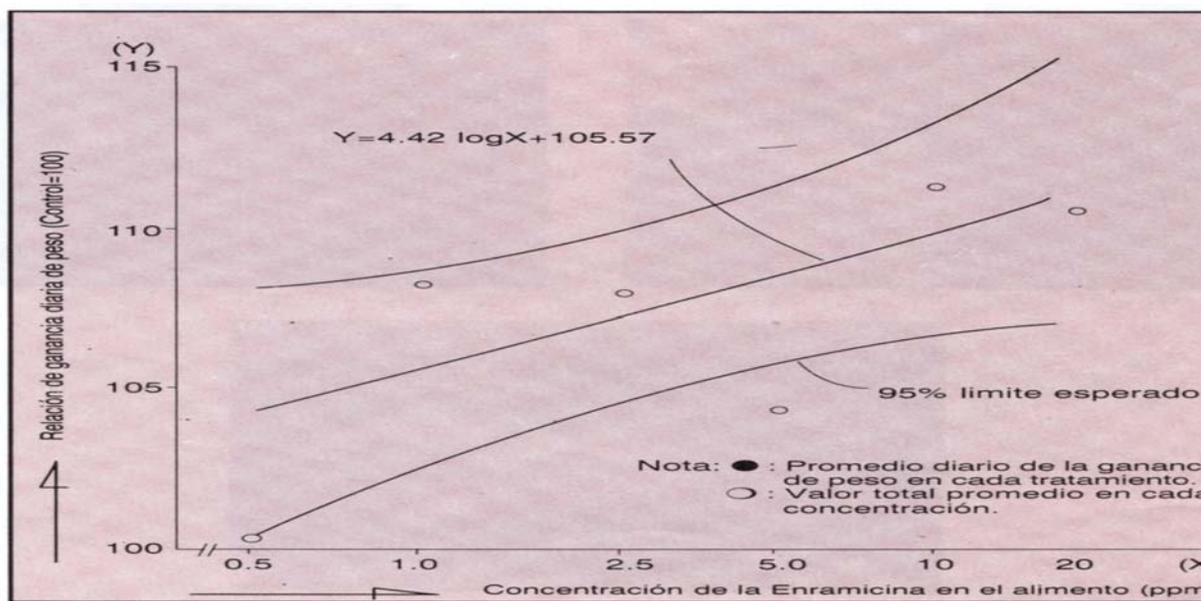
la cantidad de aminoácidos plasmáticos especialmente de lisina y treonina así como la concentración de ^{15}N . El cuadro 5 muestra las concentraciones de aminoácidos en sangre venosa y arterial.

Cuadro 5. Concentraciones de Nitrógeno en arteria carótida y vena cólica después de la inyección de enramicina en el ciego (Matsuyoshi y Katsumoto, 1981).

Fracción	Concentraciones de N en arteria carótida. Grupo Control	Concentraciones de N en arteria carótida. Grupo Enramicina	Concentraciones de N en vena cólica. Grupo Control	Concentraciones de N en vena cólica. Grupo Enramicina
Lisina	15.5 (12-20)	86.3(35-188)	45.5(1-148)	131(25-210)
Treonina	40.3 (22-56)	38.3(34-41)	24.3(1-40)	59.5(13-105)
Otros aa esenciales	59.3(40-81)	32(1-47)	145.8(74-304)	56.5(4-108)
Acido Glutámico	163.8(101-216)	171.3(109-238)	153.3(78-210)	154(111-207)
Amonio	433.8(378-536)	356.5(259-410)	50.3(17-84)	48.3(16-80)

Los valores muestran la media y el rango.

Al incorporar enramicina al alimento de los cerdos a dosis de 0.5 a 20 ppm, se observó incremento en el crecimiento y mejora en la eficiencia alimenticia, tanto en las etapas de inicio como en crecimiento; la gráfica 1 muestra estos efectos.



Gráfica 1. Relación entre la ganancia diaria de peso y la concentración de enramicina en alimento (Takeda Chemical Industries, 1974).

En una prueba conducida por la Estación Experimental Chiba Prefectural Livestock, en cerdos de 30 a 90 Kg de peso vivo suplementados con enramicina a dosis de 0, 2 y 10 ppm se registraron GDP de 640, 695 y 739g respectivamente y conversiones alimenticias de 3.7, 3.74 y 3.38 respectivamente.

En dos pruebas reportadas por el fabricante la enramicina en alimento de iniciación para lechones redujo la incidencia de diarreas como lo muestra el cuadro 6

Cuadro 6. Número de cerdos y días con diarrea durante la administración de enramicina a dosis de 20 ppm en la fase de iniciación (Takeda Chemical Industries, 1974).

Tratamiento	Presentación de diarreas				
	Ganacia de peso (kg)	Conversión	No de cerdos con diarrea	Días con diarrea	No de c
n= 100					
Control negativo	17.3	1.68	2	6	
Enramicina 20 ppm	21.9	1.62	2	1.5	
Virginiamicina 20 ppm	18.7	1.59	4	5.8	
n=100					
Control negativo	19.8	1.77	5	3.2	
Enramicina 20 ppm	19.9	1.62	1	3	
Virginiamicina 20 ppm	19.2	1.71	5	2.8	

Se realizó una prueba de desempeño comparativa de enramicina vs. virginiamicina, avilamicina y bacitracina zinc, se evaluaron parámetros productivos y mortalidad.

Cada grupo estuvo constituido por 60 lechones de un peso medio de 25 Kg y con un peso final de 90Kg los resultados generales de esta evaluación se muestran en el cuadro 7.

Cuadro 7. Resultados de desempeño productivo y sanitario de cuatro tratamientos con promotores de crecimiento y un grupo control en la fase de 25 a 90 Kg. de peso vivo (Silva *et al.*, 2004).

	Tratamientos				
	Control	Enramicina	Virginiamicina	Avilamicina	Bacitrac
n	60	60	60	60	60
Peso Inicial ¹	25.2±8.29	25.5±2.0	25.2±1.44	25.3±3.3	25.1±
Peso Final ¹	90.2±7.0	90.2±7.0a	90.4±5.4a	92.4±2.0a	83.8±
Ganancia Diaria de peso gdp	0.7b	0.745a	0.75a	0.77a	0.6
Mortalidad en fase de crecimiento	3.3a	3.3a	1.7a	1.7a	10.
Mortalidad en fase de engorda	18.4b	1.7a	3.3a	1.7a	6.7
Consumo total (kg)	230b	172.0a	173.0a	178.0a	197
Conversión final	3.79b	2.65a	2.65a	2.65a	3.3

Dosis de Enramicina 125 g/ton

Dosis de Virginiamicina 40g/ton

Dosis de Avilamicina 200 g/ton

Dosis de Bacitracina Zinc 2 kg/ton

¹ Medias ± Desviación Estandar.

Literales diferentes en el mismo renglón indican diferencias significativas

1.11 Flavomicina.

Antibiótico conocido como flavofosfolipol ó bambermicina, complejo de dos moléculas conocidas como moenomycin A y C sintetizado a través de la fermentación de *Streptomyces bambergiensis*; su peso molecular es de 1582 g/mol lo cual impide que éste sea absorbido en el tracto gastrointestinal. Su mecanismo de acción se traduce por la inhibición del peptidoglican de la pared bacteriana interfiriendo un proceso de transglicosilación, mostrando efectos sobre bacterias Gram positivas y sin efecto sobre las negativas (Greko, 1999).

El cuadro 8 muestra las concentraciones mínimas inhibitorias detectadas.

Cuadro 8. Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de la flavomicina sobre microorganismos Gram positivos.

Microorganismo	CMI µg/ml.
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.03
<i>Streptococcus spp</i>	0.001
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.03
<i>Streptococcus aronson</i>	0.001
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	0.125
<i>Streptococcus faecalis</i>	1.6
<i>Streptococcus faecalis</i>	1.6
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.3
<i>Corynebacterium pyogenes</i>	2.5
<i>Listeria monocytogenes</i>	0.04
<i>Erysipelothrix insidiosa</i>	0.001
<i>Bacillus anthracis</i>	0.001
<i>Bacillus cereus</i>	0.07
<i>Bacillus subtilis</i>	0.6
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	128
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	64-128

Las bambermicinas reducen *in vitro* la resistencia múltiple de *E. coli* eliminando los factores de resistencia; las bacterias portan plásmidos de resistencia denominados factores R los cuales son transferidos a través de una conjugación física por un puente entre bacterias denominado *pili*, esta estructura se construye por una conjugación de proteínas y filamentos de carbohidratos en cadenas. La estructura de la flavomicina es similar a esta y causa un reemplazo de la estructura de los *pili*, debido a que ésta no posee la misma función de enlace se interrumpe el paso de estos factores de resistencia ó bien la expulsión de estos fragmentos de DNA extracromosomal hacia el medio ambiente (Federic y Sokol 1973).

Aunque no se detecta un efecto sobre bacterias gram negativas el control de la microflora puede generar exclusión competitiva esto se demostró con cepas de *Salmonella typhimurium*, mediante estudios aportando 4.4 mg/Kg de flavomicina en dietas de lechones de 6 semanas de edad infectados experimentalmente con *Salmonella typhimurium* en las que se redujo su excreción durante los primeros 10 días post-infección (Dealy y Moeller,1976)

Se utilizó la flavomicina a dosis de 2.2 ppm y de tilosina de 44 a 22 ppm. El

desempeño productivo de ambas moléculas fue dividido en fase de crecimiento y engorda. En la fase de crecimiento no se detectaron diferencias contra los grupos controles en ambas moléculas, en la fase de finalización se detectó un efecto de la flavomicina sobre GDP y CA. Diversos reportes comerciales sobre el desempeño del producto muestran resultados comparativos en el cuadro 9.

Cuadro 9. Resultados comparativos entre flavomicina y cuatro promotores de crecimiento sobre la ganancia diaria de peso y conversión alimenticia (Hagsten *et al.*, 1980).

Prueba	Aditivo Utilizado	gdp	C.A.
1	Flavomicina	0.758	3.44
	Bacitracina Zinc	0.762	3.46
	Control sin aditivo	0.753	3.53
2	Flavomicina	0.717	3.31
	Tilosina	0.699	3.35
	Control sin aditivo	0.694	3.41
3	Flavomicina	0.685	3.28
	Roxarsona	0.671	3.37
	Control sin aditivo	0.667	3.42
4	Flavomicina	0.535	3.67
	Penicilina-Estreptom	0.528	3.93
	Control sin aditivo	0.54	3.83

Sus niveles de seguridad en cerdos son hasta de 100 mg/Kg, su recomendación de uso es de 2.5 hasta 5 mg/Kg.

2.- JUSTIFICACIÓN:

El uso de APC ha sido severamente cuestionado a nivel mundial, En Europa el uso de estos fármacos para este fin ha sido completamente prohibido desde inicios del 2006. En Estados Unidos de Norteamérica éste es legal bajo las regulaciones de tiempos de retiro, dosis y prescripción obligatoria por un médico veterinario. En México las autoridades únicamente han tomado algunas medidas parciales como es el caso de la prohibición de la furazolidona y olaquinox, sin embargo, las reglas de exportación han logrado mas en este sentido que en nuestro país, la zona Noroeste y la Península de Yucatán exportan hacia países asiáticos que ponen como requisito un estricto control sobre el uso de antibióticos prohibiendo aquellos que son absorbidos a nivel intestinal. Los promotores en cerdos que no sean absorbidos en el tracto gastrointestinal aparecen como una opción viable ya que solo tendrán efecto local y los tejidos no mantendrán residuos de los mismos, su uso en producción de cerdos será independiente de que la producción sea su sea exportada o no. Estudios previos demuestran que la enramicina muestra un efecto de promotor de crecimiento en cerdos de abasto.

3.- HIPÓTESIS: La inclusión de enramicina incrementará el desempeño productivo de los cerdos durante la fase de crecimiento y engorda.

4.- OBJETIVOS:

- 1.- Evaluar el desempeño productivo medido por ganancia diaria de peso, conversión alimenticia y consumo de alimento de dos promotores de crecimiento (enramicina y flavomicina) en cerdos de engorda.
- 2.- Evaluar el estado de salud (morbilidad y mortalidad) de dos promotores de crecimiento (enramicina y flavomicina) en cerdos de engorda.
- 3.- Evaluar la factibilidad económica para el productor de incluir en sus dietas dos promotores de crecimiento (enramicina y flavomicina) en cerdos de engorda.

5. MATERIAL Y MÉTODOS:

5.1 Granja Experimental. Se eligió una granja localizada a 1.0 km, del poblado de Amecameca, Estado de México manejada como sitio 3 la cual recibe rutinariamente por semana 800 cerdos de un peso de 21 ± 3 Kg. y 56 ± 2 días de edad. En este estudio se eligió un grupo de 797 cerdos provenientes del sitio 2, los cuales fueron alojados en una caseta del sitio 3 con 42 corrales. Las dimensiones de cada corral son de 3.0 x 7.0 m con capacidad para 18 a 20 cerdos los cuales permanecen 104 días hasta alcanzar un peso de mercado de (105-110 Kg). Cada corral cuenta con un comedero de tolva alimentado en forma manual y un bebedero de chupón. En 41 corrales se alojaron 19 cerdos y 18 en un corral. El criterio de alojamiento fue el utilizado por la granja rutinariamente; por talla y condición clínica, manteniendo cerdos semejantes en cada corral. El grupo experimental fue recibido con 58 días de edad y un peso promedio de 19.94 Kg Los cerdos permanecieron 4 días en el sitio 3 antes de iniciar la prueba, en donde se observó su condición clínica y continuaron consumiendo el alimento que provenía del sitio 2.

5.2 Promotores de Crecimiento. Se utilizaron 2 productos con las siguientes características:

Flavomicina.

Nombre Comercial: Flavomycin 80

Manufactura: Sandoz GMBH Alemania

Concentración: 80g/Kg.

Dosis en alimento: 32.0 g/ton

ppm: 2.56

Enramicina.

Nombre Comercial: Enradin F80

Manufactura: Lab. Takeda Japón

Concentración: 80g/Kg.

Dosis en alimento: 125 g/ton

ppm: 10

5.3 Diseño Experimental. Todos los cerdos fueron aretados en la oreja derecha con un número consecutivo y los corrales se asignaron al azar a uno de tres tratamientos, un control sin promotor de crecimiento otro con enramicina y uno más con flavomicina. Cada grupo fue identificado por un código de color que mantuviera los datos ciegos para la granja, planta e investigador (blanco; Control negativo, rojo; flavomicina, y azul; enramicina) asignando 14 corrales a cada color.

Para la asignación al azar se elaboró un listado de los 42 corrales y otro listado con los colores respectivos. Ambos listados recortados en forma individual

fueron colocados en 2 recipientes. Se tomó al azar un corral y un tratamiento para asignar cada color por corral. Cada corral fue identificado con una bandera de color correspondiente al mismo color de cada dieta. La unidad experimental para peso, ganancia diaria de peso (GDP), morbilidad y mortalidad fue el cerdo y para consumo y conversión alimenticia fue el corral quedando los cerdos alojados como se muestra en el cuadro 10:

Cuadro 10. Número de corrales, cantidad de cerdos y código y tratamiento aplicado a cada grupo.

Tratamiento ¹	No de Corrales	Cerdos por corral	Total de cerdos al inicio
Control	13	19	247
Control	1	18	18
Flavomicina	14	19	266
Enramicina	14	19	266
Total de cerdos			797

¹El código de color corresponde al color blanco para el control, rojo para la Flavomicina y azul para la Enramicina.

El código de color se mantuvo cerrado hasta el final del análisis estadístico. Se enviaron a la planta de alimentos 2 sacos de premezclas (enramicina y flavomicina) para ser incluidas en el alimento de esa caseta a una dosis de 125g/ton (10 ppm) y 32 g/ton (3.0 ppm) respectivamente.

El alimento se dividió en 3 fases denominadas crecimiento (30-40 Kg.), desarrollo (40-60 Kg.) y finalización (60-90Kg.). La planta identificó cada grupo con un color y marcó los costales enviados a la granja.

Todos los cerdos fueron pesados en forma individual al inicio de la prueba y en cada cambio de fase hasta finalizar la última (440); el alimento por corral fue medido de la misma forma. El cuadro 11 muestra el monitoreo de cada fase con respecto a la edad.

Cuadro 11. Edad de los cerdos, alimento utilizado, monitoreo de peso individual y tipo de alimento consumido durante el experimento.

	Edad de arribo	Inicio de prueba	Cambio de Fase	Cambio de Fase	Fin de
Edad en días	58	62	77	97	
Alimento	De origen Sitio 2	Inicia fase crecimiento	Inicia fase desarrollo	Inicia fase finalización	Fin de fas
Pesaje Individual		si	si	si	
Consumo por corral		si	si	si	

Cada corral contó con un formato de registro del alimento suministrado, muertes, enfermos (diarrea), y tratamientos. Los tres alimentos fueron colocados en costales y pesados en forma individual. La cantidad de alimento por corral

fue registrada en un formato de captura en forma diaria (anexo 1). Los cerdos no fueron movidos de un corral a otro hasta la finalización de la última fase de alimentación.

Los cerdos enfermos fueron tratados con una mezcla de enrofloxacina, ampicilina y gentamicina a razón de 1.0 ml por cada 20 Kg de peso registrando su peso individual; los datos se registraron de acuerdo con el peso de los cerdos enfermos. Los cerdos muertos fueron registrados y pesados al momento de su muerte realizando el análisis estadístico con los pesos utilizando una prueba de Tuckey de análisis de varianzas

5.4 Análisis del alimento utilizado. Este fue suministrado en forma de harina *ad libitum* en los comederos de cada corral, el análisis nutricional de cada fase se muestra en el cuadro 12

Cuadro 12. Análisis garantizado de cada fase de alimentación suministrada

	Fases de Alimento		
	Crecimiento ¹	Desarrollo ²	Finalizació ³
E.M. cerdo (M Cal./kg)	3.224	3.154	3.153
Fibra (%)	3.445	3.929	3.969
Metionina (%)	0.302	0.295	0.277
Triptofano (%)	0.238	0.217	0.198
Valina (%)	0.985	0.928	0.852
Fósforo asimilable (5)	0.3	0.27	0.21
Proteína Total (%)	19.28	18.58	16.997
Lisina total (%)	1.1	1	0.89
Metionina + Cistina (%)	0.602	0.568	0.527
Treonina (%)	1.382	1.017	0.958
Calcio (%)	0.75	0.7	0.6

¹ Fase de 27 a 40 kg

² Fase de 40 a 60 kg

³ Fase de 60 a 80 kg

Se eligieron diez muestras de cada saco correspondiente a las fases adicionadas de cada aditivo con objeto de determinar el porcentaje de eficiencia de mezclado mediante la prueba de detección de cloruros. Diez gramos de alimento fueron suspendidos en 90 ml. de agua destilada a 40°C y homogeneizadas durante 1 minuto, posterior a esto 20 ml. de cada muestra fueron filtradas y trasladadas a otro recipiente para colocarle una tira* tituladora de cloruros y determinar el % de cloruro de sodio contenido en cada muestra.

Los resultados se calcularon como el coeficiente de variación de la concentración de cloruros y eficiencia de mezclado.

* Chloride Titrators Quantab® Environmental Test Systems Inc. Elkhart IN

Al terminar la última fase de finalización, todos los cerdos recibieron una dieta

sin antibiótico con ractopamina al 7.5% durante 27 días y fueron vendidos a precio de mercado. La evaluación económica se realizó tomando el precio de venta de los cerdos de primera, desechos y retrasos.

5.5.- Análisis estadístico. El diseño experimental fue un arreglo completamente al azar en donde la unidad experimental y de análisis fue el corral para la variable de consumo de alimento y conversión alimenticia. En las variables peso vivo y ganancia diaria de peso, la unidad experimental fue el cerdo. Para el caso de la morbilidad y mortalidad el parámetro evaluado fue el peso de los animales enfermos y/o muertos por cada fase. El análisis estadístico se realizó generando para cada fase las descriptivas de media, intervalo de confianza, varianza, desviación estándar, valor mínimo y máximo. Posterior a esto se realizó una prueba de normalidad (Shapiro Wilk¹) y una prueba de homogeneidad de varianzas (Prueba de Levene¹). Si ambos supuestos se cubrían entonces se realizó una prueba de Tuckey para análisis de varianzas (ANOVA) para determinar diferencias entre los grupos, en caso de que algún supuesto no se cumpliera los datos fueron analizados por una prueba no-paramétrica (Kruskal-Wallis¹).

¹Paquete estadístico SPSS Versión 15.0

6. RESULTADOS:

6.1. Eficiencias de mezclado. Los valores obtenidos de las pruebas de titulación de cloruro de sodio para el alimento adicionado de enramicina fue de 83.33% en tanto que para el grupo de flavomicina fue del 87.3 % y para el alimento control sin aditivo de 86.1%. Los resultados de las concentraciones de cloruro de sodio se muestran en el anexo 8.

Los siguientes resultados se describen tomando cada fase de alimentación en forma independiente haciendo mención de la media y error estándar de cada parámetro. Todos los resultados se indican en el orden control negativo, flavomicina y enramicina correspondientes a su código de color como blanco, rojo y azul respectivamente.

6.2 Parámetro: Peso vivo.

Peso Inicial. Los datos no mostraron diferencias significativas entre cada grupo ($p = 0.902$) lo cual indica que iniciaron la prueba en condición semejante, los valores de cada grupo se muestran en la cuadro 13

Cuadro 13. Peso Vivo al inicio del experimento. Edad de los cerdos, 62 días

	Tratamientos		
	Control	Flavomicina	Enramicina
No de cerdos iniciales	265	266	266
Peso Inicial kg¹	27.41± 0.27	27.57± 0.26	27.45± 0.25

¹ Los valores expresan las medias más el error estandar.
No se detectaron diferencias significativas entre cada grupo.

Fase de crecimiento. Esta fase tuvo una duración de 15 días y correspondió a las edades de 62 a 77 días. Los datos no muestran diferencias significativas entre grupos ($p= 0.679$), los valores de cada uno se muestran en el cuadro 14

Cuadro 14. Efecto de los promotores de crecimiento sobre el peso vivo al finalizar la

primera fase correspondiente a una edad de 62 a 77 días.

	Tratamientos		
	Control	Flavomicina	Enramicina
No de cerdos iniciales	264	266	265
Peso Inicial kg¹	27.41± 0.27	27.57± 0.26	27.45± 0.25
Peso Final Kg¹	41.28± 0.38	40.85±0.37	41.2±0.33
Ganancia Total Kg	13.87	13.28	13.75
Ganancia total en %	50.60	48.17	50.09

¹ Los valores expresan las medias más el error estandar.

No se detectaron diferencias significativas entre cada grupo.

Fase de desarrollo. Esta fase tuvo una duración de 20 días y correspondió a las edades de 77 a 97 días. Los datos no muestran diferencias significativas² (p= 0.447), los valores de cada grupo se muestran en el cuadro 15

Cuadro 15. Efecto de los promotores de crecimiento sobre el peso vivo al finalizar la segunda fase correspondiente a una edad de 77 a 97 días.

	Tratamientos		
	Control	Flavomicina	Enramicina
No de cerdos iniciales	264	265	265
Peso Inicial kg¹	41.28±0.38	40.85±0.37	41.2±0.3
Peso Final Kg¹	59.21±0.57	59.01±0.53	59.12±0.4
Ganancia Total Kg	17.93	18.16	17.92
Ganancia total en %	43.44	44.46	43.50

¹ Los valores expresan las medias más el error estandar.

No se detectaron diferencias significativas entre cada grupo.

² Prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis

Fase de finalización. Esta fase tuvo una duración de 28 días y correspondió a las edades de 97 a 125 días. Los datos no muestran diferencias significativas entre los grupos (p ≥0.677), los valores de cada uno se muestran en el cuadro 16

Cuadro 16. Efecto de los promotores de crecimiento sobre el peso vivo al finalizar la tercera fase correspondiente a una edad de 97 a 125 días.

	Tratamientos		
	Control	Flavomicina	Enramicina
No de cerdos iniciales	251	253	254
Peso Inicial kg¹	59.21±0.57	59.01±0.53	59.12±0.45
Peso Final Kg¹	82.23±0.82	82.84±0.8	83.16±0.82
Ganancia Total Kg	23.02	23.83	24.04
Ganancia total en %	38.88	40.38	40.66

¹ Los valores expresan las medias más el error estandar.
No se detectaron diferencias significativas entre cada grupo.

Las gráficas de las medias e intervalos de confianza para el peso se muestran en el anexo 2.

6.3 Parámetro: Conversión Alimenticia.

Los valores de la fase de crecimiento no muestran diferencias significativas entre cada grupo ($p \geq 0.153$) los valores de cada uno se muestran en el cuadro 17.

Cuadro 17. Efecto de los promotores de crecimiento sobre la conversión alimenticia al finalizar la primera fase correspondiente a una edad de 62 a 77 días.

	Tratamientos		
	Control	Flavomicina	Enramicina
n: corrales	14	14	14
Conversion¹	1.86±0.046	1.96±0.032	1.93±0.029

¹ Los valores expresan las medias más el error estandar.
No se detectaron diferencias significativas entre cada grupo.

Fase de desarrollo. Los datos no muestran diferencias significativas ($p \geq 0.3$), los valores de cada grupo se muestran en el cuadro 18

Cuadro 18. Efecto de los promotores de crecimiento sobre la conversión alimenticia al finalizar la segunda fase correspondiente a una edad de 77 a 97 días.

	Tratamientos		
	Control	Flavomicina	Enramicina
n: corrales	14	14	14
Conversion Inicial¹	1.86±0.046	1.96±0.032	1.93±0.029
Conversion Final¹	2.71±0.14	2.53±0.052	2.53±0.031
Diferencia	0.85	0.57	0.60
Diferencia en%	45.70	29.08	31.09

¹ Los valores expresan las medias más el error estandar.

No se detectaron diferencias significativas entre cada grupo.

Fase de finalización. Los datos de esta fase no muestran diferencias significativas ($p \geq 0.942$) los valores de cada grupo se muestran en el cuadro 19

Cuadro 19. Efecto de los promotores de crecimiento sobre la conversión alimenticia al finalizar la tercera fase correspondiente a una edad de 97 a 125 días.

	Tratamientos		
	Control	Flavomicina	Enramicina
n: corrales	14	14	14
Conversion Inicial¹	2.71±0.14	2.53±0.052	2.53±0.0.
Conversion Final¹	3.54±0.31	3.49±0.33	3.39±0.3
Diferencia	0.83	0.96	0.86
Diferencia en%	30.63	37.94	33.99

¹ Los valores expresan las medias más el error estandar.

No se detectaron diferencias significativas entre cada grupo.

Todas las fases. El siguiente cuadro resume la conversión alimenticia al finalizar la última fase de alimentación. Los datos no muestran diferencias significativas ($p \geq 0.05$)

Cuadro 20. Efecto de los promotores de crecimiento sobre la conversión alimenticia de todas las fases correspondiente al intervalo de 62 a 125 días.

	Tratamientos		
	Control	Flavomicina	Enramicina
n: corrales	14	14	14
Conversion total¹	2.69±0.28	2.67±0.26	2.62±0.0.32

¹ Los valores expresan las medias más la desviación estandar.
No se detectaron diferencias significativas entre cada grupo.

Las gráficas de las medias e intervalos de confianza para la Conversión Alimenticia se muestran en el anexo 3.

6.4 Parámetro: Peso de la morbilidad. La signología de estos animales incluyó cuadros digestivos con diarreas, postración y emaciación en diferentes grados.

Fase de crecimiento. Los valores en esta fase muestran diferencias significativas² ($p=0.005$) entre el grupo control y el grupo tratado con enramicina así como entre ambos tratamientos, los valores de cada uno se muestran en el cuadro 21.

Cuadro 21. Efecto de los promotores de crecimiento sobre el peso de los animales enfermos al finalizar la primera fase correspondiente a una edad de 62 a 77 días.

	Tratamientos		
	Control	Flavomicina	Enramicina
Cerdos Iniciales	264	266	265
Peso Morbilidad¹ (kg)	25.2±1.56a	28.79±0.79a	30.45±0.61b

¹ Los valores expresan las medias más el error estandar.
Literales diferentes en el mismo renglón expresan diferencias significativas $p=0.05$

² Prueba no paramétrica de Kruskal Wallis

Fase de desarrollo. Los valores en esta fase mostraron diferencias significativas ($p \leq 0.05$) entre los grupos control y tratado con enramicina, los valores de cada uno se muestran en el cuadro 22.

Cuadro 22. Efecto de los promotores de crecimiento sobre el peso de los animales enfermos al finalizar la segunda fase correspondiente a una edad de 77 a 97 días.

	Tratamientos		
	Control	Flavomicina	Enramicina
Cerdos Iniciales	264	265	265
Peso Morbilidad Inicial¹ (kg)	25.2±1.56a	28.79±0.79a	30.45±0.61b
Peso Morbilidad final¹ (kg)	41.02±1.85a	44.33±0.92a	48.55±0.97b
Diferencia (kg)	15.82	15.54	18.10
Diferencia en %	62.78	53.98	59.44

¹ Los valores expresan las medias más el error estandar.

Literales diferentes en el mismo renglón expresan diferencias significativas p= 0.05

Fase de finalización. Los valores en esta fase no mostraron diferencias significativas² (p =0.610) entre los grupos, los valores de cada uno se muestran en el cuadro 23.

Cuadro 23. Efecto de los promotores de crecimiento sobre el peso de los animales enfermos al finalizar la tercera fase correspondiendo a una edad de 97 a 125 días.

	Tratamientos		
	Control	Flavomicina	Enramicina
Cerdos Iniciales	251	253	254
Peso Morbilidad Inicial¹ (kg)	41.02±1.85a	44.33±0.92a	48.55±0.97b
Peso Morbilidad final¹ (kg)	67.73±1.24a	67.87±0.85a	66.9±1.11a
Diferencia (kg)	26.71	23.54	18.35
Diferencia en %	65.11	53.10	37.80

¹ Los valores expresan las medias más el error estandar.

Literales diferentes en el mismo renglón expresan diferencias significativas p= 0.05

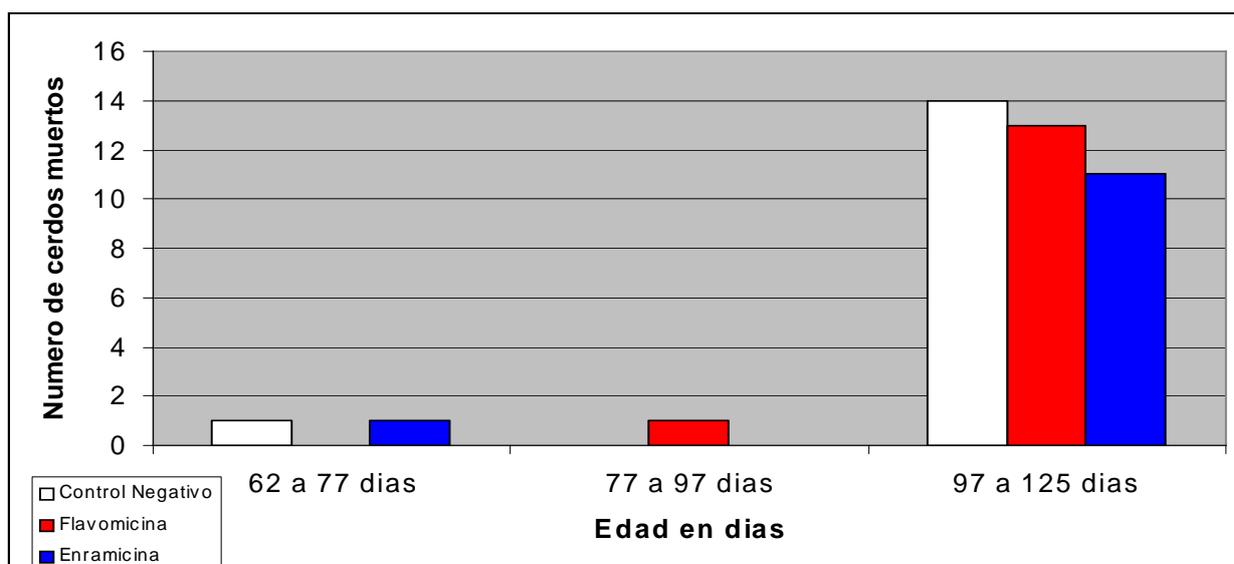
² Prueba no paramétrica de Kruskal Wallis.

Las gráficas de las medias e intervalos de confianza para el peso de la morbilidad se muestran en el anexo 4.

6.5 Parámetro: Mortalidad en todas las fases.

La mortalidad durante este estudio se presentó en la última fase del experimento correspondiente a una edad de 97 a 125 días o 13.8-17.8 semanas de edad, esta mortalidad se asoció a afecciones digestivas que paulatinamente redujeron el desarrollo de los cerdos, no se realizaron pruebas de laboratorio para determinar el agente etiológico.

La GDP media para cada tratamiento fue de 0.79±0.09, 0.89±0.13 y 0.90±0.122 para los grupos basal, flavomicina y enramicina respectivamente. El gráfico 2 muestra los resultados expresados como número de cerdos muertos por fase.



Gráfica 2. Total de cerdos muertos por edad, cada una corresponde a cada fase de alimentación, crecimiento, desarrollo y finalización

Los valores del peso de la mortalidad muestran diferencias significativas entre el grupo control y el tratado con enramicina ($p: 0.024$) y entre el control y el grupo tratado con flavomicina ($p=0.047$), los valores para cada uno se muestran en el cuadro 24

Cuadro 24. Efecto de los promotores de crecimiento sobre el peso de los animales muertos al finalizar la tercera fase correspondiendo a una edad de 97 a 125 días.

	Tratamientos		
	Control	Flavomicina	Enramicina
n= cerdos muertos	14	13	11
Peso Mortalidad¹ (kg)	50.91±1.78a	58.39±2.47b	59.91±2.35b

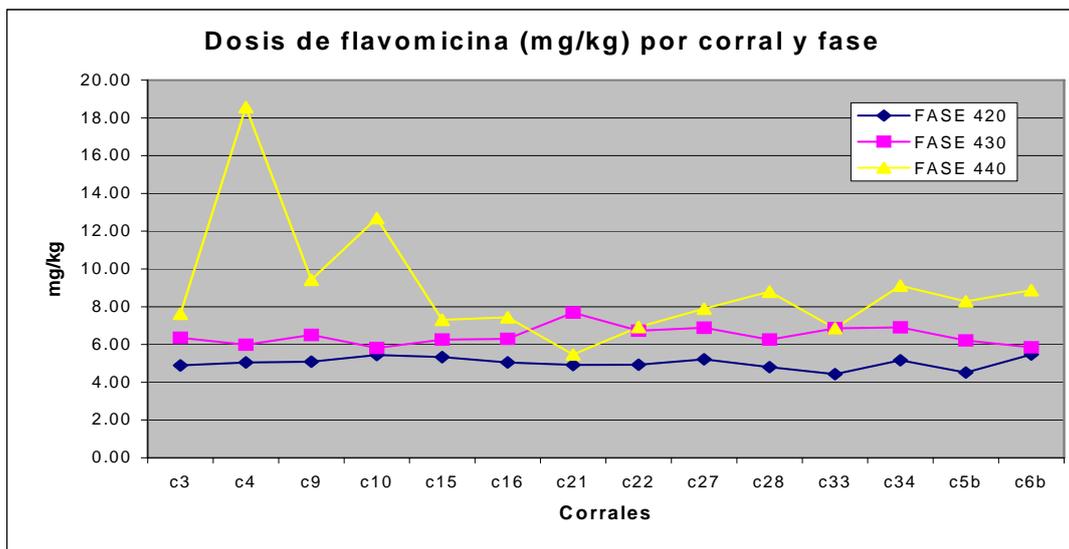
¹ Los valores expresan las medias más el error estandar.

Literales diferentes en el mismo renglón expresan diferencias significativas $p= 0.05$

6.6 Dosis real de promotores por cada tratamiento.

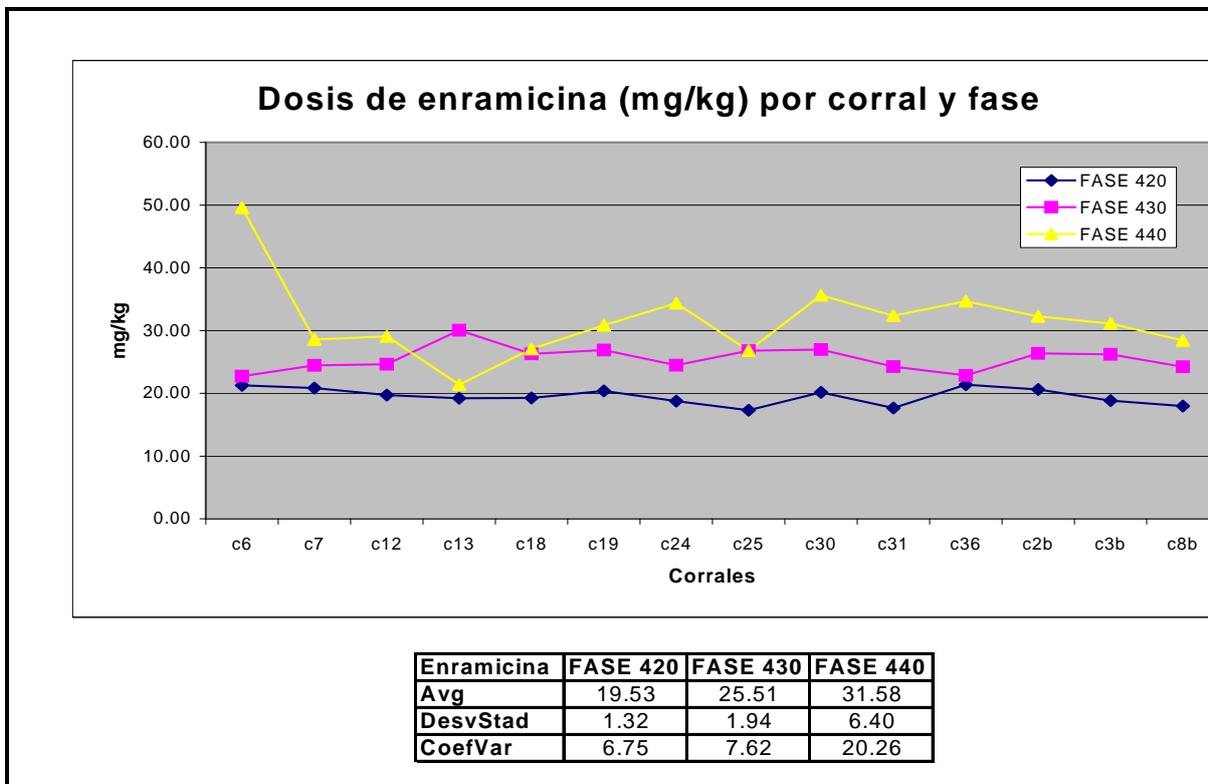
Cada uno de los promotores fue mezclado a dosis única en cada una de las fases de alimento (flavomicina 2.56 ppm y enramicina 10 ppm), esto originó que de acuerdo con el consumo real de cada corral la dosis en mg/Kg de peso tuviera una variación, para la flavomicina las dosis medias de consumo en mg/Kg de peso vivo para las fases de crecimiento, desarrollo y finalización fueron 5.02 mg (C.V. 6.12), 6.47 mg (C.V. 7.79) y 8.95 mg (C.V. 36.08) respectivamente. Para el caso de la enramicina estas fueron 19.53 mg (C.V. 6.75), 25.51 mg (C.V. 7.62) y 31.58 mg (C.V. 20.25) para cada fase de alimentación respectivamente. Las gráficas 3 y 4 muestran la concentración en mg/Kg de peso vivo en cada

corral.



Flavomicina	FASE 420	FASE 430	FASE 440
Avg	5.02	6.47	8.95
DesvStad	0.31	0.50	3.23
CoefVar	6.12	7.79	36.08

Gráfica 3. Dosis de flavomicina debida al consumo y el peso vivo en cada corral de tratamiento.



Gráfica 4. Dosis de enramicina debida al consumo y el peso vivo en cada corral de

tratamiento.

6.7 Análisis económico. Una vez finalizada la última fase se determinó la ganancia total en peso por cada tratamiento sus valores se muestran en el cuadro 24

Cuadro 25. Peso total de todos los cerdos de cada grupo al inicio y finalización de cada fase de alimentación así como la Ganancia total de peso por cada tratamiento.

Peso final de todos los cerdos en cada grupo de tratamiento									
Tratamiento	Peso Inicial (kg)	n	Peso al final de la fase de crecimiento (kg)	n	Peso al fin de la fase de desarrollo (kg)	n	Peso al fin de la fase de finalización (kg)	n	Ganancia de peso (kg)
Control	7 264.6	265	10 897.7	264	15 632.5	264	20 639.8	251	13 375.
Flavomicina	7 335.2	266	10 865.0	266	15 637.7	265	20 959.1	253	13 623.
Enramicina	7 302.5	266	10 918.2	265	15 668.7	265	21 207.4	254	13 904.

n= Número de cerdos

Los parámetros productivos fueron medidos hasta la edad de 125 días (fin de la fase de finalización). Posterior a esto los cerdos fueron reasignados de acuerdo con su peso y recibieron una dieta única denominada 480 la cual contenía 7.5 ppm de ractopamina sin promotores de crecimiento una vez finalizada ésta todos los cerdos fueron vendidos a una edad de 152 días. A su venta los cerdos fueron divididos en tres segmentos de acuerdo con su peso y se clasificaron como; cerdos de primera ≥ 81.0 Kg, cerdos de segunda 66-80 Kg y desechos de ≤ 65 Kg de peso vivo.

Para el análisis económico se tomaron los costos de alimentación para cada una de las fases, promotor de crecimiento y antibióticos inyectables utilizados para ese lote de producción (enrofloxacina, ampicilina y gentamicina), los precios de venta fueron registrados en la región del Estado de México al 31 de diciembre del 2007. Los resultados indican que existió una mayor cantidad de Kg de cerdo producidos en el grupo tratado con enramicina de 657.348 más que en el grupo control y 293.175 más que en el grupo tratado con flavomicina. La utilidad bruta de cada grupo dividida entre el total de Kg de cerdo vendidos produce una utilidad por Kg producido de \$ 7.45, \$ 7.50 y \$ 7.56 para los grupos flavomicina, control negativo y enramicina respectivamente. Esto representa una utilidad del grupo tratado con enramicina de \$ 0.05/Kg y una pérdida de -\$ 0.07 para la flavomicina ambos contra el grupo control. Los anexos 5, 6 y 7 muestran el desglose de costos y utilidad para los grupos control, flavomicina y

enramicina respectivamente.

7. DISCUSIÓN:

En el presente estudio se comparó el efecto de dos antibióticos como agentes promotores de crecimiento durante las etapas de crecimiento y finalización en cerdos de abasto. Estas moléculas antibióticas actúan directamente sobre la flora intestinal disminuyendo algunas poblaciones susceptibles y estimulando simultáneamente el crecimiento de otras más resistentes y generalmente más benéficas. Una flora intestinal más benigna ejerce una menor presión sobre la mucosa intestinal, disminuyendo su grosor por lo que se incrementa la digestión superficial y la absorción de nutrientes; lo que al final mejora la eficiencia con la que los nutrientes son absorbidos (Walsh *et al.*, 2007). La reducción en el número de poblaciones bacterianas patógenas disminuye simultáneamente la secreción de mucina, la cual es una solución mucopolisacárida compleja que disminuye el contacto entre las microvellosidades y los nutrientes, reduciendo la absorción de estos (Visek, 1978).

Otro factor comúnmente observado cuando se utilizan agentes antibacterianos es la reducción en el grosor del epitelio intestinal aumentando con esto la absorción de nutrientes. La consecuencia de lo anterior será una mejor asimilación y almacenamiento de reservas en hígado, músculo y tejido adiposo principalmente. Similarmente a lo reportado por Mathew y Ebner en el 2004 en donde se indican mejoras en la GDP del 4.2% y en la conversión alimenticia del -2.2% con el uso de APC, en este estudio se encontraron diferencias semejantes solo para la conversión alimenticia; del -2.6% para la enramicina y del -0.7% para la flavomicina en tanto que para la GDP se encontró un 2.9% para la enramicina y un -0.3% para la flavomicina en contra del grupo control sin APC. En un estudio de Doyle en el 2001 indica diferencias en la GDP del 3.3 al 8.8% y del -2.5 al -7.0% para la conversión alimenticia utilizando clortetraciclina a dosis de 400 g/ton de alimento. Un estudio realizado en Japón por Takeda Chemical Industries en 1974 utilizando cerdos de 30 kg al inicio y hasta los 90 kg como peso final se observó que la enramicina a dosis semejantes a las utilizadas en el presente estudio (10 ppm) incrementaba en un 15% la GDP y reducía un -8.6% la conversión alimenticia respecto al grupo control el cual no utilizaba APC. Sin embargo Silva y colaboradores (2004) reportaron mejoras muy inferiores a las encontradas en el estudio Japonés. La GDP de los cerdos que recibieron la dieta con enramicina fue solamente un 6.4% superior y la eficiencia alimenticia fue un -30% inferior ambos respecto al grupo control sin APC. Los cerdos que recibieron enramicina en las dietas de crecimiento y engorda tuvieron un 5% de mortalidad comparado con el 22% que presentaron los animales del grupo control.

Una posible explicación para estas respuestas tan diferentes podría ser el microbismo ambiental de las instalaciones en donde se realizan los estudios. En granjas experimentales o con un manejo adecuado (granjas multisitios o con bioseguridad estricta), la carga bacteriana del medio incluyendo la flora intestinal, está más controlada que en aquellas explotaciones que no cuentan con estas estrategias de control. Mientras más contaminado es el medio ambiente de la granja y mayor la población microbiana, entonces el efecto de los APC es mayor (Casal *et. al.*, 2007). Los resultados reportados por el estudio en Japón y por Silva y col. (2004) difirieron posiblemente por el microbismo ambiental entre las diferentes instalaciones en donde se realizaron los estudios.

En este sentido una gran cantidad de reportes indican que el efecto de los antibióticos como agentes promotores de crecimiento dependen del grado de sanidad de la instalación en donde son utilizados. Los estudios en granjas experimentales en donde las condiciones de crianza son más controladas normalmente reportan resultados inferiores en los principales parámetros productivos. A diferencia de las granjas comerciales en donde el uso de los APC normalmente reportan una mejora de hasta un 16% en la GDP y alrededor del 6% en la conversión alimenticia (Cromwell, 2001). Este rendimiento se ha mantenido constante en las últimas 5 décadas en los que los APC han sido utilizados en la producción animal.

El presente estudio fue realizado en una granja comercial con 2000 vientres en donde los sitios de producción están ubicados a 5.0 km. de distancia entre ellos. Los cerdos utilizados durante la fase experimental fueron trasladados a la instalación de engorda a los 21 kg. de peso, esta maneja un sistema todo dentro todo fuera con un alto estatus sanitario; negativo al síndrome respiratorio y reproductivo del cerdo (PRRS) con bajo nivel de enfermedades asociadas a PCV-2 (circovirus porcino) y sólo con un nivel moderado de *Salmonella sp* como una condición clínica relevante en las últimas fases del proceso de engorda.

Los parámetros productivos alcanzados en este estudio indican que los cerdos obtuvieron un peso promedio de 105.26 kg al momento de su envío a rastro (160 días de edad) los lotes anteriores al mismo muestran un peso de venta de 109.5 Kg con 159.6 de edad, GDP en engorda de 0.869 Kg y una conversión alimenticia de 2.55 aunque los manejos no fueron semejantes. Los resultados globales de este estudio muestran que el efecto de la adición de enramicina sobre la GDP fue de 0.830 kg contra 0.840 kg para el grupo control sin APC en

tanto que la conversión alimenticia general fue de 2.6 contra 2.64 del grupo control negativo. Como grupo general los cerdos de este experimento fueron vendidos a 160 días con un peso promedio de 105.26 kg, la diferencia negativa de peso contra los grupos anteriores (4.24 kg menos con 0.4 días más) se debe a que en el diseño del experimento no se permitió mover animales de un corral a otro lo cual de manera práctica influyó en que los cerdos con problemas clínicos permanecieran en el mismo corral en competencia con sus compañeros sanos. Otro factor que posiblemente influyó en no detectar diferencias significativas entre las fases de cada tratamiento fue el tiempo de administración de los promotores, Visek en 1978 reporta que en cerdos axénicos alimentados con dietas estériles los APC no tienen efecto y Mathew en el 2004 indica que estos tienen efecto mínimo sobre dietas de finalización.

El momento de la administración de los APC determina la respuesta del animal a estos. La mayoría de los APC son administrados en las dietas postdestete para reducir las diarreas provocadas por la colonización bacteriana del aparato digestivo (Laine y Walsh, 2004) de hecho, la mayoría de los APC se utilizan en el 90% de las dietas postdestete y solo en un 50% de las raciones de finalización (Van Lunen, 2003). En el diseño del presente estudio los APC no fueron administrados inmediatamente después del destete sino hasta los 30kg de peso. Esta administración tardía podría explicar en parte la respuesta observada en este estudio ya que la colonización bacteriana ya estaba bien establecida y por lo tanto más difícil de manipular en comparación con la de cerdos recién destetados en donde la colonización apenas empieza a llevarse a cabo (Yen *et al.*, 1987). En este sentido encontramos que mientras más joven es el animal que recibe un APC mejor es la respuesta de este y por lo tanto sus parámetros productivos mayores.

Los efectos de administración temprana reducen efectos clínicos de diarrea, Takeda Chemical en 1974 reporta reducciones en esta condición a dosis de 20 ppm de enramicina. En este estudio se encontraron diferencias significativas para el parámetro de la morbilidad (diarreas) en las fases correspondientes a la edad de 62-77 días y 77-97 días con diferencias entre el grupo control y el grupo tratado con flavomicina con el grupo tratado con enramicina y sin diferencias entre el grupo control y el tratado con flavomicina, Mathew y Ebner en el 2004 reportan incremento en las infecciones por *E. coli* y *Clostridium spp* cuando en Dinamarca los promotores se retiraron de las dietas de inicio.

De acuerdo a Patterson en el 2005 el objetivo relevante de los APC es el de controlar la colonización microbiana del intestino y no permitir la entrada de microorganismos patógenos, Dealy en 1976 administra flavomicina a dietas de lechones desafiados con *Salmonella sp* y observa la reducción en la excreción de este agente en el grupo tratado con APC. En forma práctica estos no se

enfocan a la mortalidad sino a la morbilidad, aunque en este estudio se detectó una diferencia significativa en la cantidad de cerdos muertos la cual se manifestó en la última etapa de 97 a 125 días de edad (13.8 a 17.8 semanas), esta etapa representa una condición sanitaria en donde diversos microorganismos han alcanzado un nivel suficiente para generar una condición clínica que afectará el desempeño de producción conocida como la “pared de las 18 semanas” aunque las condiciones de manejo de este experimento generaban una competencia entre los animales enfermos que no se movían de corral con sus compañeros sanos lo cual pudo incrementar la mortalidad.

En las variaciones en dosis de promotor consumidas por cada corral encontramos que los cerdos suplementados con enramicina mostraron un CV (coeficiente de variación) de 20%, valor inferior al 36% del grupo con flavomicina lo cual implica que la reducción en el consumo por efecto de la condición clínica también redujo la cantidad de antibiótico consumido, es importante hacer notar que ambos promotores tienen mecanismos de acción muy similares y ambas moléculas son semejantes. La falta de absorción de la flavomicina y enramicina indica acción local a nivel intestinal en tanto que las dosis en ppm y mg/kg de peso difieren entre si se espera que una mayor concentración de enramicina en el tracto digestivo generará un mejor efecto sobre el control de la microflora, ya que el rango de las concentraciones mínimas inhibitorias de la enramicina se localizan entre 0.05 a 1.6 $\mu\text{g/ml}$. en tanto que para flavomicina éstas están entre 0.001 a 128.0 $\mu\text{g/ml}$ (Kawakami *et al.*, 1971).

No se detectaron diferencias significativas entre los parámetros productivos de ninguna fase, en el análisis individual de peso y GDP tampoco se detectó una diferencia por sexo, las diferencias fueron evidentes en la morbilidad de la primera y segunda fase entre el grupo tratado con enramicina y el grupo control en tanto que la mortalidad de la tercera fase evidenció que el beneficio de este promotor fue el de controlar la expresión clínica de un cuadro digestivo crónico con desgaste corporal que culminó en la mortalidad de la última fase.

El beneficio económico de los promotores se relacionó con el peso obtenido al finalizar el ciclo con un beneficio por Kg de peso vivo vendido de \$ 0.05 para la enramicina y -\$ 0.07 para la flavomicina contra el grupo control, lo cual implica que la adición de enramicina pudo absorber las pérdidas debidas a la morbilidad y mortalidad de la última fase y los efectos sobre la calidad de los cerdos vendidos; el grupo tratado con enramicina generó una venta de 1.4% y 0% de cerdos de segunda y desechos respectivamente contra el grupo control el cual tuvo un 2.3% y 0.7% de éstos respectivamente lo que implica que su efecto

pudo mantener la condición sanitaria de los animales en la fase de mayor presión infecciosa. Mathew en el 2004 reporta ganancias por cerdo de \$ 21.25 (pesos mx.) por concepto de la GDP y \$ 24.15 por concepto de la conversión alimenticia y retornos de 5 a 10 veces más que la inversión, en nuestro estudio la enramicina tuvo una utilidad extra contra el grupo control de \$ 5.26 (pesos mx.) con un retorno solo para el grupo de la enramicina de 4.88 veces la inversión valor inferior a lo reportado por este autor aunque Cromwell en el 2001 reporta retornos de 4.27 contra la inversión valor similar a este estudio.

Es importante hacer notar que la evaluación económica de los tratamientos al concluir la prueba (125 días de edad con 83 kg de peso vivo) no genera esta misma utilidad para el grupo de enramicina ya que esta se comporta de forma semejante al grupo control en tanto que la flavomicina muestra una pérdida semejante por kg producido. No se tomó esta fase para calcular el beneficio económico debido a que el peso vivo no representaba los pesos y precios de mercado.

En conclusión una granja comercial presenta diversas variaciones a lo largo de su flujo productivo tanto sanitarias como de manejo y alimentación. No es posible conocer el tipo de microflora y los grados de colonización que afectan el desarrollo del cerdo, los APC actúan como un “amortiguador” de esta microflora generando un efecto directo de eliminación bacteriana los cuales serán más evidentes en las primeras semanas posteriores al destete y que incluso pueden tener una evaluación clínica sobre la presencia de diarreas en esta fase.

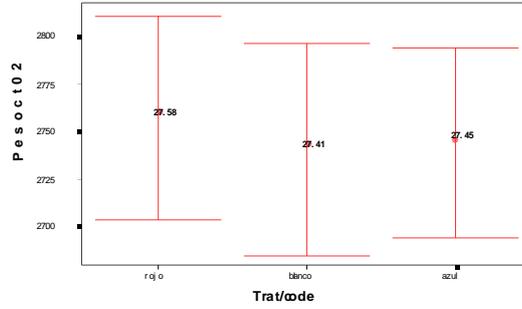
8. IMPLICACIONES:

- 1 El efecto de la enramicina se relacionó con el control de la signología clínica digestiva y la mortalidad en la fase de finalización aunque ésta no impactó los parámetros productivos contra los controles en forma estadísticamente significativa.
- 2 La morbilidad y mortalidad con el uso de la enramicina disminuyó significativamente contra los controles lo cual la hace una opción viable de uso como APC.
- 3 Existió un beneficio económico para el productor con el uso de enramicina de 5 centavos por Kg producido tomado en consideración la conversión alimenticia y la reducción en cerdos enfermos y muertos.

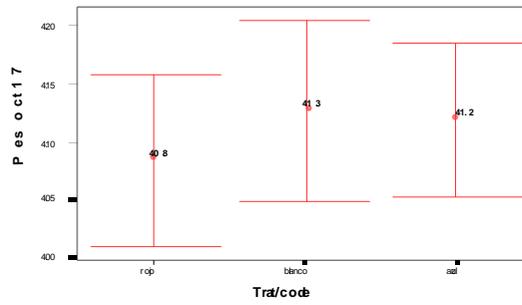
Anexo 2

Intervalos de Confianza para el peso Vivo.

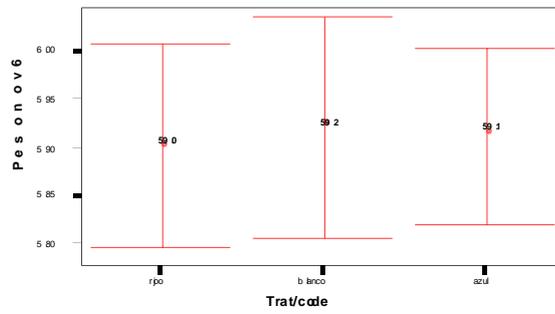
Clave: Rojo: Flavamicina, Blanco: Control Azul: Enramicina



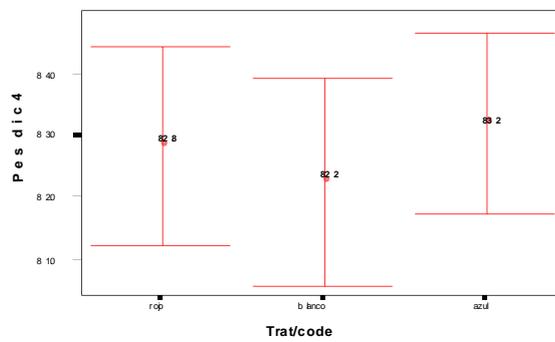
Error Bars show 95.4% CI of Mean



Error Bars show 95.4% CI of Mean

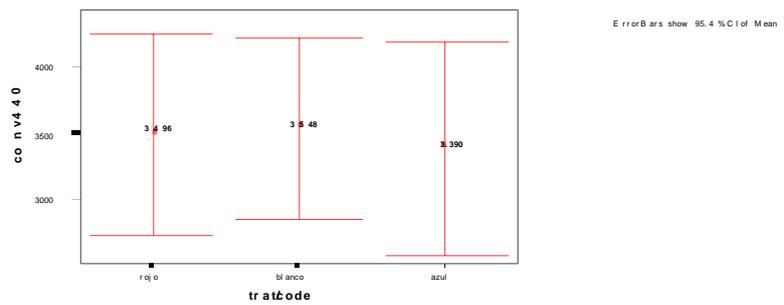
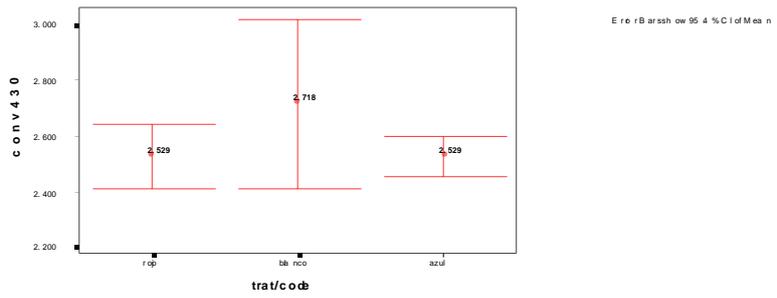
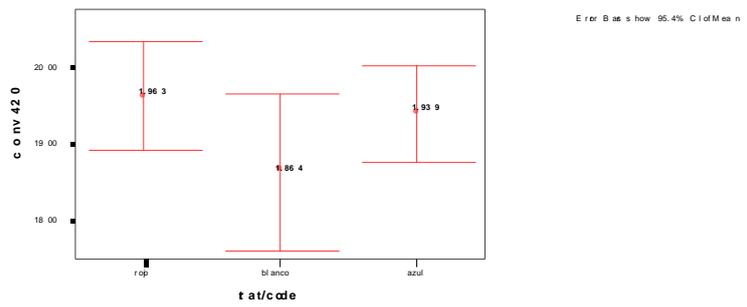


Error Bars show 95.4% CI of Mean



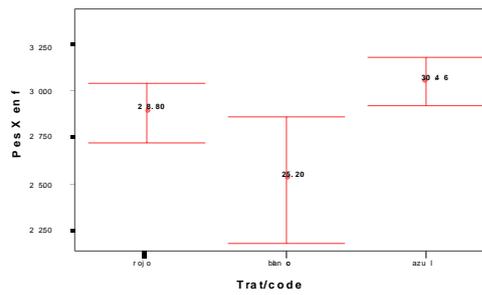
Error Bars show 95.4% CI of Mean

Anexo 3
 Intervalos de Confianza para la Conversión Alimenticia.
 Clave: Rojo: Flavomicina, Blanco: Control, Azul: Enramicina

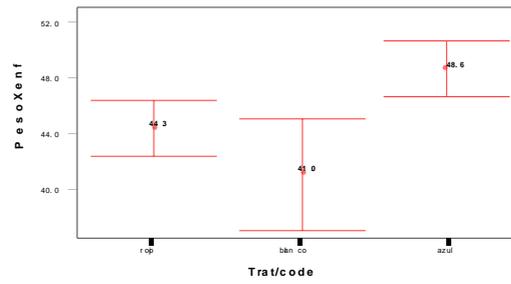


Anexo 4

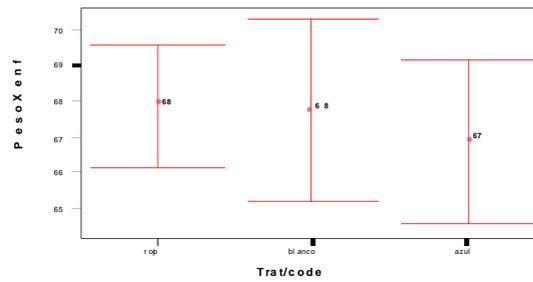
Intervalos de Confianza para el peso de la movilidad.
 Clave: Rojo: Flavomicina, Blanco: Control Azul: Enramicina



Error bars show 95% CI of Mean



Error bars show 95% CI of Mean



Error bars show 95% CI of Mean

Anexo 5

Evaluación económica del grupo control negativo.

	kg consumidos	Grupo Control negativo		Costo Total
		Costo por Kg.		
Consumo de Alimento				
Total de alimento consumido fase iniciación	6960	\$ 3.528	\$	24
Total de alimento consumido fase crecimiento	12000	\$ 3.560	\$	42
Total de alimento consumido fase finalización	16160	\$ 3.618	\$	58
Total de alimento consumido fase ractopamina	18507.11	\$ 3.800	\$	70
subtotal	53627.11		\$	196
ADITIVO	0	\$ -	\$	
Medicaciones parenterales				
	kg. tratados			Costo total
Kg tratados fase iniciación	428.4		\$	
Kg tratados fase crecimiento	779.46		\$	
Kg tratados fase finalización	6976.16		\$	
subtotal			\$	
Total alimento+aditivo+tratamientos			\$	196
Venta de Cerdos				
Kg de cerdo vendidos	Kg. producidos	Costo por Kg.		Costo total
Cerdos de primera	25499.38	\$ 15.08	\$	384
Cerdos de segunda	597.096	\$ 13.26	\$	7
Desechos	175.011	\$ 5.17	\$	
Total de kg vendidos ¹	26271.487		\$	393
Utilidad bruta ²			\$	197
Diferencia contra el control				
Utilidad por Kg producido ³			\$	
Diferencia contra el control				

¹ Total de kg de cerdo vendidos en las tres categorías.

² Diferencia entre el costo de alimento, antibióticos inyectables, aditivos menos total de kg producidos.

³ Utilidad bruta entre el total de kg vendidos.

Anexo 6

Evaluación económica del grupo tratado con flavomicina.

	kg consumidos	Grupo Flavomicina Costo por Kg.	Cos
Consumo de Alimento			
Total de alimento consumido fase iniciación	6920	\$ 3.528	\$
Total de alimento consumido fase crecimiento	12000	\$ 3.560	\$
Total de alimento consumido fase finalización	17360	\$ 3.618	\$
Total de alimento consumido fase ractopamina	18654.6	\$ 3.800	\$
subtotal	54934.58		\$
ADITIVO	1.3605	\$ 264.00	\$
Medicaciones parenterales			
	kg. tratados		Co:
Kg tratados fase iniciación	777.5		\$
Kg tratados fase crecimiento	576.3		\$
Kg tratados fase finalización	7397.8		\$
subtotal			\$
Total alimento+aditivo+tratamientos			\$
Venta de Cerdos			
Kg de cerdo vendidos	Kg. producidos	Costo por Kg.	Co:
Cerdos de primera	25650.78	\$ 15.08	\$
Cerdos de segunda	984.881	\$ 13.26	\$
Desechos	0	\$ 5.17	\$
Total de kg vendidos ¹	26635.66		\$
Utilidad bruta ²			\$
Diferencia contra el control			\$
Utilidad por Kg producido ³			\$
Diferencia contra el control			(\$)

¹ Total de kg de cerdo vendidos en las tres categorías.

² Diferencia entre el costo de alimento, antibióticos inyectables, aditivos menos total de kg producidos.

³ Utilidad bruta entre el total de kg vendidos.

Anexo 7

Evaluación económica del grupo tratado con enramicina.

	kg consumidos	Grupo Enramicina Costo por Kg.	Costo
Consumo de Alimento			
Total de alimento consumido fase iniciación	7000	\$ 3.528	\$
Total de alimento consumido fase crecimiento	12000	\$ 3.560	\$
Total de alimento consumido fase finalización	17120	\$ 3.618	\$
Total de alimento consumido fase ractopamina	18728.31	\$ 3.800	\$
subtotal	54848.31		\$;
ADITIVO	4.515	\$ 287.50	\$
Medicaciones parenterales			
	kg. tratados		Costo
Kg tratados fase iniciación	609.15		\$
Kg tratados fase crecimiento	1359.4		\$
Kg tratados fase finalización	2809.65		\$
subtotal			\$
Total alimento+aditivo+tratamientos			\$;
Venta de Cerdos			
Kg de cerdo vendidos	Kg. producidos	Costo por Kg.	Costo
Cerdos de primera	26546.75	\$ 15.08	\$
Cerdos de segunda	382.085	\$ 13.26	\$
Desechos	0	\$ 5.17	\$
Total de kg vendidos ¹	26928.835		\$
Utilidad bruta ²			\$;
Diferencia contra el control			\$
Utilidad por Kg producido ³			\$
Diferencia contra el control			\$

¹ Total de kg de cerdo vendidos en las tres categorías.

² Diferencia entre el costo de alimento, antibióticos inyectables, aditivos menos total de kg producidos.

³ Utilidad bruta entre el total de kg vendidos.

Anexo 8

Concentración de Cloruro de sodio en cada grupo de tratamiento, coeficiente de variación y eficiencia de mezclado.

Alimento				
Con Enramicina	Muestra	Unidad Quantab	% Na Cl	ppm (mg)
	1	5.2	0.044	269
	2	4.2	0.03	181
	3	5	0.041	249
	4	5.4	0.048	290
	5	5	0.041	249
	6	4.8	0.038	231
	7	5.2	0.044	269
	8	4	0.027	166
	9	5.2	0.044	269
	10	4.8	0.038	231
Media			0.04	240.4
Desv. Estandar			0.01	39.8
Coefficiente de Variación			16.63	
Eficiencia de Mezclado			83.37	
Alimento				
Con Flavomicina	Muestra	Unidad Quantab	% Na Cl	ppm (mg)
	11	4.4	0.032	197
	12	4.2	0.03	181
	13	5	0.041	249
	14	4.4	0.032	197
	15	4.4	0.032	197
	16	4	0.027	166
	17	4.8	0.038	231
	18	4.2	0.03	181
	19	4.4	0.032	197
	20	4.2	0.03	181
Media			0.03	197.1
Desv. Estandar			0.00	24.9
Coefficiente de Variación			12.70	
Eficiencia de Mezclado			87.30	
Alimento				
Control sin aditivo	Muestra	Unidad Quantab	% Na Cl	ppm (mg)
	21	4.4	0.032	197
	22	4.2	0.03	181
	23	5	0.041	249
	24	4	0.027	166
	25	4.4	0.032	197
	26	4	0.027	166
	27	4.8	0.038	231
	28	4.6	0.035	213
	29	4.4	0.032	197
	30	4.2	0.03	181
Media			0.03	197.1
Desv. Estandar			0.00	26.9
Coefficiente de Variación			13.89	
Eficiencia de Mezclado			86.11	

LISTA DE ABREVIATURAS.

APC Antibióticos como promotores de crecimiento
CA Conversión Alimenticia
C.V. Coeficiente de Variación
CMI Concentración Mínima Inhibitoria
CTC Clortetraciclina

DNA Ácido Desoxiribonucleico
FOS. Fructuo-oligosacáridos
GDP Ganancia Diaria de peso
GRE Enterococos resistentes a Glicopéptidos.
MOS Manano Oligosacáridos
NSP Polisacáridos no almidonados.
PGE Prostaglandinas
Ppm Partes por millón
rRNA Ácido Ribonucleico mensajero
SCAN Comité Científico de Nutrición Animal
UE Unión Europea
USDA Departamento de Agricultura de los Estados Unidos.
VETSAT Sistema Danés de Monitoreo para el uso de antibióticos en
producción animal

10. REFERENCIAS.

- 1.- Athman W, Frederic J. Advisory Committee on the microbiological safety of food. Microbial antibiotic resistance in relation to food safety synopsis. London Stationery Office Ltd 2005.
- 2.- Arnold S., Gassner B., Giger T., Zwahlen R. Banning antimicrobial growth promoters in feedstuffs does not result in increased therapeutic use of antibiotics in medicated feed in pig farming. *Pharmacoepidemiology Drug Safety* 2004; 13: 323-331
- 3.- Aarestrup F.M. Characterization of glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* (GRE) from broiler and pigs in Denmark: Genetic evidence that persistence of GRE in pig herds is associated with coselection by resistance to macrolides. *Journal of Clinical microbiology* 2000; 6: 2774-2777
- 4.- Aarestrup FM, Bagger F., Jensen NE, Madsen M, Meyling A., Wegener HC. Surveillance of antimicrobial resistance in bacteria isolated from food animals to antimicrobials growth promoters and related therapeutic agents in Denmark. *APMIS* 1998; 6: 606-622
- 5.- Anadón A., Martínez-Larrañaga M. Residues of antimicrobial drugs and feed additives in animal products: regulatory aspects. *Livestock Production Science* 1999; 59: 183-198
- 6.- Bach Knudsen KE. Development of antibiotic resistance and options to replace antimicrobials in animal diets. *Proc. Nutr. Soc.* 2001; 3: 291-9
- 7.- Bikker P., Van Dick A.J., Dirkzwager A. *et al.*,. The influence of diet composition and an anti-microbial growth promoter on the growth response of weaned piglets to spray dried animal plasma. *Livestock production Science* 2004; 5: 201-208
- 8.- Boerlin P., A. Wissing, F.M. Aarestrup *et al.*,. Antimicrobial growth promoter ban and resistance to macrolides and vancomycin in *Enterococci* from pigs. *Journal of Clinical Microbiology* 2001;4: 4193-4195
- 9.- Bywater Robin, Malcom McConville, Ian Phillips and Thomas Shryock. The

susceptibility of growth-promoting antibiotics of *Enterococcus faecium* isolates from pigs and chickens in Europe. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2005; 3: 538-543

10.- Casal J., Mateu E., Mejia W, Martin M. Factor associated with routine mass antimicrobial usage in fattening pigs units in a high pig density areas. *Vet. Res.* 2007; 3: 481-492

11.- Claire M. Lathers J. Role of Veterinary Medicine in Public Health Antibiotic Use in food animals and humans and the effect on evolution of antibacterial resistance. *Journal of Clinical Pharmacology* 2001; 41: 595-599

12.- Cromwell G.L. Antimicrobial and promicrobial agents. En Lewis AJ, Southern LL. Editores. *Swine Nutrition 2a Edición*. Editorial. New York : CRC Press 2001: 401-426

13.- Dealy J. and Moeller M. Influence of Bambermycins on *Salmonella* infection and antibiotic resistance in swine. *Journal of Animal Science* 1976; 42: 5

14.- Doyle M. Alternatives to antibiotic use for growth promotion in animal husbandry. Food Research Institute Food Research Institute, University of Wisconsin –Madison Briefings 2001.

15.- Dunlop H.R., McEwen S.A., Meek A.H. *et al.*,. Antimicrobial drug use and related management practices among Ontario swine producers. *Canadian Veterinary Journal*. 1998; 39

16.- Federic F. and Sokol A. Effect of per-oral application of a colicinogenic strain of *Escherichia coli* on the incidence of different categories of plasmids in *Escherichia coli* isolated from weaned piglets fed on Flavomycin. *Folia Microbiol* 1973; 18:65

17.- Gaelle Boudry. The Ussing chamber technique to evaluate alternatives to in-feed antibiotics in young pigs. *Animal Research* 2005; 54: 219-230

18.- Gebbink G.A., Sutton A.L., Richert B.T. *et al.*,. Effects of addition of fructooligosaccharide (FOS) and sugar beet pulp to weanling pig diets on performance microflora and intestinal health. *Purdue University Swine Day* 1999.

- 19.- George S., Oh Y., Lindblom S. *et al.*,. Lectin binding profile of the small intestine of five week old pigs in response to the use of Chlortetracycline as growth promotant and under gnotobiotic conditions. *J. Anim. Sci.* 2007; 85:1640-1650
- 20.- Greko C., Antibiotics as growth promoters. *Act. Vet. Scandinavia* 1999 ; 92 : 87-100
- 21.- Hagsten I., Grant R., Meade R., *et al.*,. Effect of Bambermycins and Tylosin on Performance of growing-finishing swine. *Journal of Animal Science* 1980; 50:3
- 22.- Hancock Joe, Corey L., Jones y Charles W. Starkey. Efecto de dos fuentes de manano oligosacáridos en la dieta de lechones destetados sobre el desempeño producido. <http://www.saf.agri.com/spanish/INFORTEC/veracruz16.htm>. 2006
- 23.- Hans H., Stein and Dong Y.K. Reduced use of antibiotic growth promoters in diets fed to weanling pigs: dietary tools part 2. *Animal Biotechnology* 2006; 17: 217-231
- 24.- Hardy B. The issue of antibiotic use in the livestock industry: what have we learned? *Animal Biotechnology* 2002; 13: 129-147
- 25.- Hirsch D.C. and N. Wiger. The effect of tetracycline upon the spread of bacterial resistance from calves to man. *Journal of Animal Science* 1978; 46: No 5.
- 26.- Jindal A., Kocherginskaya S. Asma Mehboob, Matthew Robert, Roderick I. Mackie, Lutgarde Raskin and Julie L. Zilles. Antimicrobial use and resistance in swine waste treatment systems. *Applied and environmental Microbiology* 2006; 7813-7820
- 27.- Kamphues J. The discussion on growth promotion feed additives –willing or not, veterinary nutritionist are specially involved. *J.Anim.Physiol Anim. Nutr.* 1998; 80: 260-269
- 28.- Kamphues J. Antibiotic growth promoters for the view of animal nutrition. *Berl. Munch Tierarztl Wochenschr* 1999; 112: 370-379
- 29.- Kawakami M., Nagai Y., Fujii T. Antimicrobial activities of Enduracidin

(Enramycin) *in vitro* and *in vivo*. The journal of antibiotics. 1971; 24

30.- Kiser J. A perspective on the use of antibiotics in animal feeds. Journal of Animal Science 2007; 42: No 4

31.- Komoriya T., Fumihiro A., Yuji F. et al.,. Improved Microbiological assay for determination of Enramycin in premix. Shiro Kenkyu Hokoku 2002; 27: 47-56

32.- Kuldip Kumar, Anita thompson, Ashok K. Singh, Yogesh Chander and Satish Gupta
Enzyme-linked immunosorbent assay for ultratrace determination of antibiotics in aqueous samples. J. Environ. Qual. 2004; 33:250-256

33.- Laine T., M.Yliaho *et al.*,. The effect of antimicrobial growth promoter withdrawal on the health of weaned pigs in Finland. Preventive Veterinary Medicine 2004; 66: 163-174

34.- LeMieux F.M., Southern L.L., Bidner T.D. Effect of Mannan Oligosaccharides on growth performance of weanling pigs. J.Anim.Sci. 2003; 81:2482-2487

35.- Linton A.H., Hinton M.H. and Al-Chalaby Z.A. Monitoring for antibiotic resistance in enterococci consequent upon feeding growth promoters active against Gram positive bacteria. J. Vet. Pharmacol. Ther. 1985; 8: 62-70

36.- Mathew A.G. and P.D. Ebner. Issues of drug use and antibiotic resistance in pig production. Pigs news and information CAB International 2004; 25: 133-147

37.- Matsuyoshi N., Katsumoto K. The utilization of Microbial Aminoacids in the digestive tract in pigs and the effects of administering Enramycin. Hokkaido Yoton Kenkyuukai Ho 1981; 13: 34-38

38.- Moore P.R., Evenson T.D., Luckey E. E, McCoy, C.A. Elvehjem and E.B. Hart. Use of Sulfasuxidine, Streptothricin and Streptomycin in nutritional studies with the chick. J. Biol. Chem. 2005; 145:137

39.- Murray J.Hyden. Enteropathogenic *Salmonella* control in swine-European approaches to prevention trough biosecurity and welfare. Feed Mix 2000; 8:2

40.- Onofre B. Passini R., Meyer P.Alexandre Vaz Pires, Paulo Henrique

Mazza Rodrigues. Effects of enramycin and sodium monensin on dry matter intake, ruminal fermentation and alimentary behavior in bovine fed high-concentrate diets. *Revista Brasileira de Zootecnia*. 2008; 37: 681-688

41.- Ohya T., Sato S. Effects of dietary antibiotics on intestinal microflora in broiler chickens. *Natl Inst. Anim. Health Q(Tokyo)* 1983;23: 49-60

42.- Patterson J. Prebiotic Feed Additives: Rationale and use in pigs. *Advances in pork production* 2005; 16: 149

43.- Pedroso A.A., Menten J.F., Lambaist M.R. Intestinal Bacterial community and growth performance of chickens fed diets containing antibiotics., *et al.*, *Poultry Science* 2006; 85:747-752

44.- Pettigrew JE. Reduced use of antibiotic growth promoters in diets fed to weanling pigs: dietary tools part 1. *Animal Biotechnology* 2006; 17: 207-215

45.- Pettigrew JE. Reduced use of antibiotic growth promoters in diets fed to weanling pigs: dietary tools part 2. *Animal Biotechnology* 2006; 17: 217-231

46.- Savoini G., Bontempo V., Cheli F. Et al.,. Alternative antimicrobials in the nutrition of postweaning piglets. *The Veterinary Record* 2002; 577-580

47.- Shea K.M. Antibiotic resistance: Whats the impact of agricultural uses of antibiotics on children´s health? *Pediatrics* 2003; 112;253-258

48.- Stahly T.S., Cromwell G.L., and Monegue H.J. Effects of dietary inclusion of cooper and or antibiotics on the performance of weanling pigs. *Journal of Animal Science* 1980; 51: No 6

49.- Silva, A. F.; Casagrande, H. A.; Baldissarelli , C. ; Roppa, L.; Roppa, A.; Ishizuka, M. M. Estudo de promotores de crescimento utilizados em suinocultura: Avaliacao comparativa de eficacia do Enradin F-80 e Bacitracina de Zinco. *Archivos Internos Schering-Plough S.A. Brasil* 2004

50.- Stege. H., F. Bager, E. Jacobsen, A. Thougard. VETSAT-The Danish system for surveillance of the veterinary use of drugs for production animals.*Preventive Veterinary Medicine* 2003;57:105-115

51.- Sugiura A., Jono K., Kono T., and Higashide E. The effect of combination

of cefotiam and other antibiotics on methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* *in vitro*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1991; 28:707-717

52.- Stevens K.B., Gilbert J., Strachan W.D. Strachan, J. Robertson, A.M. Johnston, D.U. Pfeiffer. Characteristics of commercial pig farms in Great Britain and their use of antimicrobials. The Veterinary Record 2007; 161: 45-62

53.- Takeda Chemical Industries LTD. Enramycin Technical Manual. Polypeptide antibiotic, growth promotant for poultry and swine. Takeda 12-10 Nihonbashi 2-chome Chuo-Ku Tokyo Japan 1974

54.- Torres C., Zarazaga M. Antibióticos como promotores de crecimiento en animales. Vamos por buen camino? Gaceta Sanitaria 2002;16:109-112.

55.- Tsinas A.C., Kyriakis S.C. *et al.*,. Control of proliferative enteropathy in growing/Fattening pigs using growth promoters. Zentralblat Veterinarmed B 1998; 45:115-127

56.- Van Duijkeren E., W.J.B. Wannet, D.J. Houwers and W. van Pelt. Antimicrobial Susceptibilities of *Salmonella* strains isolated from humans, cattle, pigs and chickens in The Netherlands from 1984 to 2001. Journal of Clinical Microbiology 2003; 3574-3578

57.- Van Lunen T. Growth performance of pigs fed diets with and without tylosin phosphate supplementation and reared in a biosecure all-in-all out housing system. Can. Vet. J. 2003; 44,

58.- Visek W.J. The mode of growth promotion by antibiotics. Journal of Animal Science 1978; 46: 5

59.- Walsh M.C., D.M. Sholly, R,B, Hinson, K.L. Saddoris, A.L.Sutton, J.S. Radcliffe, R.Odgaard, J.Murphy and B.T. Richert. Effects of water and diet acidification with and without antibiotics on weanling pig growth and microbial sheeding. J. Anim. Sci. 2007; 85:1799-1808

60.- Wenk C. Growth promoters alternatives. Institute of Animal Sciences Procc. Zurich Switzerland. 2006.

61.- Wierup M..The Swedish experience of the 1986 year ban of antimicrobial growth promoters with special reference to animal health, disease prevention, productivity and usage of antimicrobials. Microbial Drug Resistance 2001; 7: 183-190

62.- Witte W., Klare I., Werner G. Selective Pressure by antibiotics as feed additives. Infection 1999; 2:35-38

63.- Xihou Y. and Zabriskie M. The Enduracidin biosynthetic gene cluster from *Streptomyces fungidicus*. Microbiology 2006;162: 2969-2983

64.- Yamamoto K., Takagi M., Endoh Y.M. Kijima and T.Takahashi. Influence of antibiotics used as feed additives on the immune effect of *Erysipelas* live vaccine in swine. The journal of Veterinary Medicine 1999;47:453-460

65.- Yen J.T., Nienaber J.A., and Pond W.G. Effect of neomycin, carbadox, and lenght of adaptation to calorimeter on performance , fasting metabolism and gastrointestinal tract of young pigs. J.Anim. Science 1987; 65:1243-1248

66.- Yen J.T. and Pond G. Effect of dietary supplementation with vitamin C or Carbadox on weanling pigs subjected to crowding stress. J. Anim Sci. 1987; 64:1672-1681

67.- Yen J.T. and Pond G. Effect of Carbadox on net absorbtion of ammonia and glucose into hepatic portal vein of growing pigs. J.Anim.Sci. 1990; 68:4236-4242

68.- Yen J.T. and Pond G. Effects of Carbadox, Cooper or *Yuca shidigera* extract on growth performance and visceral weight of young pigs. J.Anim.Sci. 1993; 71: 2140-2146

INDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Antibióticos utilizados como promotores de crecimiento, mecanismos de acción y resistencia cruzada.

Cuadro 2. Actividad antibacteriana de la enramicina sobre bacterias Gram positivas

Cuadro 3. Comparación de la Concentración Mínima Inhibitoria(CMI) a 5 agentes antibacterianos promotores del crecimiento en 80 cepas de *Cl. Perfringens*.

Cuadro 4. Niveles de enramicina en tejidos de cerdo suplementados con 3 dosis diferentes durante 90 días y sacrificados a 0,7,14 y 21 días después de la última administración.

Cuadro 5. Concentraciones de Nitrógeno en arteria carótida y vena cólica después de la inyección en ciego de enramicina.

Cuadro 6. Número de cerdos y días con diarrea durante la administración de enramicina a dosis de 20 ppm en la fase de iniciación.

Cuadro 7. Resultados de desempeño productivo y sanitario de cuatro tratamientos con promotores de crecimiento y un grupo control en la fase de 25 a 90 Kg. de peso vivo.

Cuadro 8. Concentración Mínima Inhibitoria de la flavomicina sobre microorganismos Gram positivos.

Cuadro 9. Resultados comparativos entre flavomicina y cuatro promotores de crecimiento sobre la ganancia diaria de peso y conversión alimenticia.

Cuadro 10. Número de corrales, cantidad de cerdos y código de tratamiento aplicado a cada grupo.

Cuadro 11. Edad de los cerdos, alimento utilizado, monitoreo de peso individual y tipo de alimento consumido durante el experimento.

Cuadro 12. Análisis garantizado de cada fase de alimentación suministrada.

Cuadro 13. Peso vivo al inicio del experimento. Edad de los cerdos; 62 días.

Cuadro 14. Efecto de los promotores sobre el peso vivo al finalizar la primera fase correspondiente a una edad de 62 a 77 días.

Cuadro 15. Efecto de los promotores sobre el peso vivo al finalizar la primera fase correspondiente a una edad de 77 a 97 días.

Cuadro 16. Efecto de los promotores sobre el peso vivo al finalizar la primera fase correspondiente a una edad de 97 a 125 días.

Cuadro 17. Efecto de los promotores de crecimiento sobre la conversión alimenticia al finalizar la primera fase correspondiente a una edad de 62 a 77 días.

Cuadro 18. Efecto de los promotores de crecimiento sobre la conversión alimenticia al finalizar la primera fase correspondiente a una edad de 77 a 97 días.

Cuadro 19. Efecto de los promotores de crecimiento sobre la conversión alimenticia de todas las fases correspondiente al intervalo de 62 a 125 días.

Cuadro 20. Efecto de los promotores de crecimiento sobre la conversión alimenticia al finalizar la primera fase correspondiente a una edad de 97 a 125 días.

Cuadro 21. Efecto de los promotores de crecimiento sobre el peso de los animales tratados al finalizar la primera fase correspondiente a una edad de 62 a 77 días.

Cuadro 22. Efecto de los promotores de crecimiento sobre el peso de los animales tratados al finalizar la primera fase correspondiente a una edad de 77 a 97 días.

Cuadro 23. Efecto de los promotores de crecimiento sobre el peso de los animales tratados al finalizar la primera fase correspondiente a una edad de 97 a

125 días.

Cuadro 24. Efecto de los promotores de crecimiento sobre el peso de los animales muertos al finalizar la tercera fase correspondiente a una edad de 97 a 125 días.

Cuadro 25. Peso total de todos los cerdos de cada grupo al inicio y finalización de cada fase de alimentación así como la ganancia de peso por cada tratamiento.

INDICE DE GRÁFICAS Y ESQUEMAS.

Grafica 1. Relación entre la ganancia diaria de peso y la concentración de Enramicina en alimento.

Grafica 2. Total de cerdos muertos por edad, cada una correspondiente a cada fase de alimentación, crecimiento, desarrollo y finalización.

Grafica 3. Dosis de flavomicina debida al consumo y el peso vivo en cada corral de tratamiento.

Gráfica 4. Dosis de enramicina debida al consumo y el peso vivo en cada corral de tratamiento.

Esquema 1. Fórmula estructural y peso molecular de las moléculas de enramicina.