

134 *Zujarran*

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA



REVISION BIBLIOGRAFICA SOBRE LOS ANTIBIOTICOS, PROMOTORES DEL CRECIMIENTO EN LOS ANIMALES DOMESTICOS.

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A**

STEPHANE MEDER VINCILEONI

ASESOR: M. V. Z. LUIS OCAMPO CAMBEROS

México, D. F. **TESIS DONADA POR** 1981
D. G. B. UNAM



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.

" REVISION BIBLIOGRAFICA SOBRE LOS ANTIBIOTICOS, PROMOTORES
DEL CRECIMIENTO EN LOS ANIMALES DOMESTICOS. "

STEPHANE WEDER VINCILEONI

1981

RESUMEN

La presente tesis es una revisión bibliográfica de 65 referencias especializadas, elaborada con el objeto de dar a conocer los trabajos que sobre los antibióticos utilizados como -- promotores del crecimiento, han sido publicados en otros países hasta el año de 1980.

Los temas tratados fueron ordenados de la siguiente forma : antecedentes, estructura química de los antibióticos promotores del crecimiento, modo de acción, efectos positivos y negativos de los antibióticos promotores del crecimiento, con lo cual se aportan los conocimientos necesarios para un uso racional de los aditivos, que aparte de beneficiar el crecimiento de los animales permitan evitar los riesgos que un mal uso de los mismos puede ocasionar.

En el capítulo dedicado a la Estructura química de los antibióticos promotores del crecimiento, se reseñan a título de ejemplo a 5 antibióticos : la Avoparcina, la Bacitracina-zinc, la Bambermycina, el Nosiheptide y la Virginiamycina. Estos no son empleados en terapéutica Médica Veterinaria y Humana a excepción de la Bacitracina-zinc que es un antibiótico de uso local y dermatológico, el cual conjuntamente con la Virginiamycina son utilizados desde hace pocos años, en México, para la -- promoción del crecimiento. En lo que respecta a los otros antibióticos estos son desconocidos comercialmente.

En el capítulo dedicado al mecanismo de acción de los antibióticos que actúan como promotores del crecimiento se trata -- de la acción de estos sobre la microflora intestinal, la morfo

logía de los órganos del aparato digestivo, el metabolismo, -- los tejidos, las glándulas endocrinas y la nutrición de los bovinos.

Por último los efectos negativos de los antibióticos promotores del crecimiento son tratados en sus tres aspectos principales y aluden a los antibióticos usados en terapéutica : los residuos, los fenómenos de alergia y las bacterias resistentes.

La conclusión reproduce una resolución adoptada en 1965 por la Academia Francesa de Medicina sobre el uso indiscriminado - de los antibióticos para su legislación.

I N D I C E

	PAG.
I.- Objetivos.	1
II.- Introducción.	2
III.- Material y métodos.	7
IV.- Antecedentes.	8
V.- Estructura química de los antibióticos, promotores del crecimiento.	14
VI.- Mecanismo de acción.	27
VII.- Efectos positivos de los antibióticos, promotores del crecimiento.	41
VIII.- Efectos negativos de los antibióticos, promotores del crecimiento.	43
IX.- Conclusión.	51
X.- Bibliografía.	53

I.- OBJETIVOS.

El presente estudio bibliográfico, tiene por objetivos dar acceso a los trabajos, que sobre los antibióticos utilizados - como promotores del crecimiento en las distintas especies animales, han sido publicados en otros países hasta la fecha, y a portar los conocimientos necesarios para un uso adecuado de los aditivos.

II.- INTRODUCCION.

El tema de los antibióticos utilizados para la promoción — del crecimiento es poco conocido en nuestro medio, no obstante que durante treinta años, han sido realizados múltiples experimentos, aportando una valiosa bibliografía, capaz de dar respuesta a los planteamientos surgidos en torno a su empleo, y — sentar las premisas para un uso racional de los promotores del crecimiento y de los antibióticos en general.

Desgraciadamente, en los países de habla hispana, ha sido — reducido el número de investigadores y los trabajos que tratan sobre los aditivos. En México cabría hacer mención del Profesor Shimada (59) quién escribió sobre el uso de los antibióticos en la alimentación del cerdo. También nuestro Código Sanitario en su clasificación de los aditivos omite a los promotores del crecimiento (15), como consecuencia de lo anteriormente expuesto.

Obviamente, la atención prestada en otros países, y muy particularmente en los países desarrollados, al tema de los antibióticos empleados para el crecimiento de los animales domésticos se deba principalmente, como lo señala el Profesor Ferrando (25) a que : " 6,510.300 explotaciones con una superficie agrícola de cerca de 18.3 ha. deben permitir alimentar a aproximadamente 260 millones de Europeos. Esto representa, sin deducir los bosques, ni las selvas, menos de 0.3 ha. por persona. Como en los Estados Unidos esta superficie se restringe. Europa habría perdido desde hace veinte años una superficie agrícola equivalente a la total de Dinamarca. Las razones de esta re

ducción se deben a la extensión de las ciudades, a la multiplicación de las residencias secundarias, a la construcción de autopistas y de las industrias, a la degradación de las tierras, y , en ocasiones, a su abandono.... No se puede, en estas condiciones conservar los métodos tradicionales para producir, — anualmente, para el Europeo promedio más de 82 Kg. de carne, — de la cual, por lo menos, 44 es de cerdos y aves, 14 Kg. de — huevos, o sea aproximadamente 233 huevos, sin hablar de los — subproductos de la leche ". También, una de las razones a considerar y que nos concierne de manera directa es la competencia que por los granos se establece entre el hombre y los animales. Se nos ofrece como posible solución, aparte del empleo de los promotores, retornar y fomentar con más ahínco la horticultura, sobre la base de los huertos familiares, y el consumo en mayor proporción de los productos que de esta ciencia se obtienen. Recordemos que antes del surgimiento de la sociedad patriarcal y teocrática que fué la Maya-Quiche en mesoamérica — (35), le precedió una sociedad matriarcal de horticultores, donde el maíz apenas si era acostumbrado. Igualmente un factor que se debe retener, es la economía de proteínas obtenida al — emplear a los aditivos (26).

En efecto, el suministro de los promotores permite un mejoramiento de las tasas de crecimiento y la disminución de los — índices de consumo que se sitúan alrededor de 4 a 13-20 y de 2 a 11 % respectivamente (25), con lo cual queda fuera de duda lo ventajoso del empleo de éstos en la alimentación animal.

Ahora, frente a los antibióticos que comunmente se venían — empleando como son la tetraciclina (prohibido su uso como pro

motor en Europa), la Clortetraciclina, la Oxitetraciclina, la Lincomicina, la Penicilina y la Estreptomina (éstas fueron retiradas el 1^{ero} de Julio de 1976 de la lista de aditivos autorizados, en Francia, y concierne al Mercado Común Europeo) (25), y la Tilosina han aparecido otros, ya propiamente promotores, que no tienen uso en terapéutica Médica Veterinaria y Médica Humana como son la Virginiamicina, el Nosiheptide, la Avoparcina, la Bambermycina; o un uso reducido como es el caso de la Bacitracina-zinc.

Actualmente, en México, la Virginiamicina y la Bacitracina-zinc son comunmente empleadas en los alimentos balanceados, al igual que la Oxitetraciclina y la Lincomicina. Por lo general éstos se suministran, mediante micromezcla, con buenos beneficios para las especies menores (aves y cerdos) aunque también se han obtenido buenos resultados en Estados Unidos con terneros realizandose ganancias del orden de 15,716 millones de dólares y de 148,894 millones de dólares con bovinos o sea anualmente 164,610 millones de dólares (25). En período de finalización, con 20 mg./día/Cab., en ganado vacuno de engorda sobre los testigos las ganancias de peso son cerca de .94 contra .86 Kg./día (20) y en terneros las ganancias de peso sobre los testigos son del orden de 24 lb., lo que significó en Estados Unidos en el año de 1973, ingresos netos para los productores por un valor de 1,245.5 millones de dólares (34).

Es necesario advertir sin embargo, haciendo alusión a Cotte reau (17) que anota : " las técnicas para la explotación, -- que comportan el estudio del habitat, de la alimentación, de la genética, nos son perfectamente conocidas. El límite de la

producción animal tiende esencialmente a dos fenómenos : la patología animal y el conocer los mercados y canales de comercialización. En una explotación intensiva, el menor padecimiento de tipo patológico o aún benigno, toma proporciones considerables, aún fuera de toda mortalidad... No es posible por éstas razones privar a las explotaciones intensivas del uso de lo — que llamabamos hace algunos años, " sustancias auxiliares ".- Como no es tampoco aceptable privar el criador tradicional del beneficio de la intervención terapéutica del veterinario para restablecer la salud comprometida de su hato " .

Sólo cabría añadir, que para la obtención de las metas enun-
ciadas antes, es indispensable tener a los animales en condi-
ciones óptimas de explotación y que por lo tanto cualquier ani-
mal que no cuente con éstas, no podrá obtenerse resultados be-
néficos; aunque hace algunos años ya, he podido observar que —
la administración de antibióticos en el agua de bebida, inci-
dentalmente, había hecho reaccionar una parvada de pollos de —
engorda, uniformado el crecimiento, y suprimido problemas pro-
pios de este tipo de explotaciones familiares, " al aire "; es-
tamos lejos de obtener cifras superiores al 4 y 2 % en lo que
respecta a mejoramiento de tasas de crecimiento y disminución
de los índices de consumo. Este sería uno de los inconvenien-
tes a tomar en cuenta para suplementar a los animales con anti-
bióticos.

Otros inconvenientes reales o supuestos que serán analiza-
dos en detalle en este trabajo, son los relacionados a los re-
siduos, a los fenómenos de alergia y a las resistencias de las
baoterias. Necesario es señalar que este punto debe obligato-

riamente implicar a los antibióticos en general y sobre el aspecto terapéutico de éstos con el fin de que sea tratado de manera objetiva, previniendo en esta forma toda interpretación - especulativa o errónea que sobre los aditivos son escuchados - por el público en general y que más recientemente han sido reproducidos en la prensa.

III.- MATERIAL Y METODOS.

El material utilizado para esta recopilación bibliográfica, consiste en 65 citas bibliográficas proporcionadas por una parte por el Profesor Ferrando de " L'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort ", contenidas en dos artículos suyos " Future of additives in animal feeding " y " les additifs en nutrition animale, effets sur l'homme, les animaux et l'environnement ", y -- por el Señor Bougon, Director de la " Station Expérimentale -- d'Aviculture des COTES-DU-NORD " a quienes agradezco su valiosa ayuda para la realización de este trabajo; por otra parte -- las proporcionadas por el " Centre de Documentation Scientifique et Technique " del " Centre National de la Recherche Scientifique " de Francia.

Estas serán analizadas y sintetizadas con la finalidad de -- determinar con claridad y amplitud todas las posibilidades y -- limitaciones del uso de los antibióticos como promotores del -- crecimiento.

IV. ANTECEDENTES.

" La sobreproducción de la industria de los antibióticos inmediatamente después de la segunda guerra mundial, planteó el problema de la utilización de los subproductos de la fermentación y de los residuos de los hongos, los cuales después de la extracción, aún contienen una pequeña cantidad del antibiótico al cual se le agrega vitamina B₁₂ para su uso " (5) en la alimentación de los animales domésticos, fué el contexto en el que se desarrollaron las primeras investigaciones sobre los -- promotores del crecimiento.

Así, varios investigadores, como " Moore y sus colaboradores en 1946, Newell en 1947, y en 1949 Stokstad y sus colaboradores observaron que los antibióticos tienen una acción sobre el crecimiento de los pollos " (24).

En 1949 y 1950 son reportados los efectos de promoción del crecimiento de los antibióticos en los E.U.A. (12) por Jukes y Stokstad ya en forma definitiva, y en 1950 ocurre la comercialización de éstos cuyo uso se incrementa desde esta fecha -- hasta nuestros días (46). " Todos los antibióticos disponibles en terapéutica humana y veterinaria y aquellos que llegaron a serlo, fueron objeto de investigaciones, y un gran número de ellos fueron seleccionados para su uso en la alimentación, simultáneamente a su empleo en terapéutica, en los Estados Unidos primero y en Europa Occidental después, y en el mundo entero posteriormente " (3).

En 1951 el " Agricultural Research Council " de Gran Bretaña " promueve una serie de investigaciones que son publicadas

en 1953 y confirman sustanciales ventajas económicas para el - granjero con la inclusión de la Penicilina o de la Clortetraciclina en las dietas de los animales jóvenes." (12). En Inglaterra es permitida la venta de la Clortetraciclina y de la Penicilina y posteriormente de la Oxitetraciclina en diluciones definidas en alimentos suplementados para aves y cerdos. Todos los productos veterinarios podrán ser, únicamente prescritos o administrados por un veterinario o en su caso por un farmacéutico (50).

En 1954 Ferrando (24) reporta que si bien existe un sinergismo entre el factor proteína animal y la vitamina B₁₂ con los antibióticos, éstos últimos actúan en ausencia de la vitamina B₁₂ y ésta no es determinante para mejorar el crecimiento en los pollos, sobre los cuales se basan sus observaciones.

En 1955 Février y colaboradores con dietas que no contienen proteínas de origen animal logran su ahorro al obtener buenos resultados con antibiótico (26); las tenencias en antibióticos de la sangre, bilis y tejidos de cerdos que los han recibido son bajas o nulas (28); la mayor parte es destruida en el tracto gastrointestinal (27) y confirman con la aureomicina dada a cerdos, que se " puede atribuir a esta, y no a la vitamina B₁₂ las diferencias significativas en el crecimiento " (29). Hasta la fecha no han encontrado evidencias de que el uso de los antibióticos en la alimentación animal produzcan riesgos para los hombres o los animales (46).

En 1957, algunos oradores en la conferencia de la " British Veterinary Association " sobre los suplementos y los aditivos - en la alimentación animal expresan su inquietud sobre las posi

bles repercusiones del uso de los antibióticos en alimentos ba lanceados como causa de la resistencia de las bacterias a éstos (50).

Sin embargo no es sino hasta el año de 1960 " cuando una ola de críticas y protestas empezó a darse contra el empleo de los antibióticos, las cuales emanan de higienistas, veterinarios y organizaciones de consumidores " (3). Aunque algunas traducen ciertas preocupaciones legítimas para la salud pública, otras son sin fundamentos : " se reprochaba que la utilización de los antibióticos en la alimentación animal era una solución fácil para los malos criadores, que perturbaba la selección al recuperar a los animales débiles al nacimiento, que modificaba los caracteres organolépticos de las carnes y de ser factores de lipogénesis " (3).

En 1961 Heth y Bird a lo largo de 10 años experimentaron -- con Penicilina Procaínica y Tetraciclina en aves obteniendo in variabelmente buenos resultados (39).

En 1962 King confirmará que en los conejos la adición de an tibióticos al alimento trae consigo un aumento de peso (45); en sucesivos experimentos observará un decremento en el peso -- de las vísceras ocasionado por un adelgazamiento de la pared -- intestinal que favorece la acción de los promotores y sería -- consecuencia de su adición (42) y (43). En ese mismo año, el Comité Netherthorpe publica su primer reporte, en el cual -- reconoce que la administración de antibióticos en los animales domésticos favorece la resistencia a los mismos por las bacterias, sin que haya evidencias de que éstos microorganismos --- vean incrementada su virulencia. También se extiende el uso de

de los antibióticos en los alimentos a los becerros (12). A partir de esta fecha, la comunidad científica presta una atención cada vez mayor a los problemas que podrían originarse con la administración de los antibióticos en la alimentación animal.

Es así como en 1965 aparecen varios reportes que evidencian el incremento de la resistencia a los antibióticos en los microorganismos, especialmente Salmonella, y la presentación de formas transferibles de resistencia. Sin embargo, el comité avisa que ello no es causa de alarma y subestimando el asunto -- declara que no se justificaba la prohibición o límite en el -- uso de la Penicilina, Clortetraciclina y Oxitetraciclina para el crecimiento de cerdos, pollos y becerros (12).

En 1968, el " Ministerio de la Salud y Agricultura, Pesca y alimentos " de Gran Bretaña nombra un Comité para el uso de -- los antibióticos en animales domésticos y Medicina Veterinaria del cual es nombrado Presidente el Profesor M.M. Swann, siendo el primer gobierno que oficialmente se preocupa por dicha situación y que tendrá por efecto una estricta reglamentación en años posteriores, sobre el uso de los promotores del crecimiento (12).

En Noviembre de 1969 el Reporte del Comité Swann es publicado, pero no será sino hasta el año de 1971 cuando el gobierno de Gran Bretaña lo aceptará. El Reporte recomendaba que fuese revocado el acuerdo sobre el uso en los alimentos de la Penicilina, Clortetraciclina y la Oxitetraciclina sin prescripción -- (12) " concluyendo que eran bajos los riesgos que concernían la salud humana y animal, pero que, sin embargo, la administra

ción de antibióticos en bajas concentraciones exponía a azares potenciales a la vez a los hombres y a los animales. En consecuencia, era recomendado clasificar a los antibióticos en dos categorías, alimenticios y terapéuticos " (50).

En 1972, es publicado en los Estados Unidos, el reporte de la " Task Force " sobre el uso de los antibióticos en alimentación animal.(46).

En 1975, en el Mercado Común Europeo, se prohíbe el uso de las tetraciclinas para la alimentación animal (3).

En 1976, se prohíbe a su vez, a la Penicilina y a la Estreptomycin (25).

En 1977, el Mercado Común Europeo, publica una lista de los antibióticos cuyo empleo en la alimentación de los animales es autorizado, con las concentraciones permitidas según las especies animales y el objetivo para el cual se utilizan (Ver cuadr n^o 1). En esta forma se ponía fin a las demandas que duran te cerca de 15 años habían pronunciado los consumidores.

Cuadro 1: Decreto del 1^{ero} de Febrero de 1977 (D.O. 16 de Marzo de 1977) Anexo 1 (3) el cual rige en el Mercado Común Europeo el uso de los antibióticos promotores del crecimiento y, estipula las concentraciones permitidas, la edad de los animales así como las especies animales a las cuales se puede suministrar el producto.

Denominación	Esp. animal	Edad máxima	Tenencia		Otras disposiciones
			min.	máx.	
			ppm del Alim.		
Bacitracina-zinc	Aves	16 sem.	5	20	Solo alimento lactancia
	Becerras	6 meses	5	20	
		-	5	80	Solo alimento lactancia
	Cerdos	6 meses	5	20	
	-	-	5	80	
Oleandomycina	Aves	16 sem.	2	10	
	Cerdos	6 meses	2	10	
Spiramycina	Aves	16 sem.	5	20	Solo alimento lactancia
	Becerras	6 meses	5	20	
		-	5	80	Solo alimento lactancia
	Cerdos	6 meses	5	20	
	-	-	5	80	
Virginiamycina	Aves	16 sem.	5	20	Solo alimento lactancia
	Cerdos	6 meses	5	20	
		-	5	20	Solo alimento lactancia
	Becerras	6 meses	5	20	
	-	-	5	80	
Flavophospholipol	Aves	16 sem.	1	20	Solo alimento lactancia
	Becerras	6 meses	6	16	
		-	8	16	Solo alimento lactancia
	Cerdos	6 meses	1	20	
		-	10	25	
Aves: a excepción de patos, gansos, gallinas de postura y pichones					

V.- ESTRUCTURA QUIMICA DE LOS ANTIBIOTICOS,
PROMOTORES DEL CRECIMIENTO.

1. LA AVOPARCINA.

La Avoparcina, es un nuevo antibiótico, que hace su aparición en la década de los setenta y pertenece al grupo de antibióticos autorizados por el Mercado Común Europeo (MCE), por Decreto del 1^{ero} de Febrero de 1977, en su anexo II, " que concierne a los productos que todos los Estados no están obligados de admitir " (3).

Está designado como LL-AV 290 y elaborado con una cepa de *Streptomyces candidus* (NRRL 3218) (65) y pertenece a la familia de la Vancomycina, que es una glycoproteína. " La extracción de este antibiótico y el estudio de sus propiedades han sido efectuados por Kunstmann y col. en 1969 y por Redin y Dornbush en el mismo año " (6). Asimismo la Avoparcina es de espectro Gram (+) y poco absorbida por la mucosa intestinal lo que permite evitar el problema que plantean los residuos. No produce resistencia cruzada en los enterococos y estafilococos faringeos (65), y es " relativamente poco utilizada en terapéutica humana " (3), todo lo cual permite considerarla como un promotor potencial del crecimiento.

Influencia de la Avoparcina en los pollos de engorda.

El MCE (Decreto 1^{ero} de Febrero de 1977) autoriza para pollos de engorda de 7.5 a 15 p.p.m. de Avoparcina en el alimen-

to (3).

Las investigaciones realizadas por Spoerl (60) y el Sr. - Bougon (6) confirman estas tenencias mediante las cuales se obtiene una eficacia alimenticia de 3.7 % en promedio y un mayor peso (5-6 % + que los testigos a las 4 semanas de edad) (60).

Cuadro n^o 2: Efectos de la Avoparcina a razón de 10 p.p.m. en pollos de engorda a las 5 y 8 semanas.

Edad	Peso	Indice de Consumo
5 semanas	+ 2.5 %	- 1.8 %
8 semanas	+ 2.7 %	- 2.4 %

Es necesario sin embargo apuntar que estos resultados están en relación directa con la tenencia en proteínas, como Bougon y colaboradores nos lo señalan : " La Avoparcina... se revela, en condiciones experimentales, un activador del crecimiento mucho más eficaz cuando el alimento es rico en materias nitrogenadas. Sin embargo, la Avoparcina permite economizar proteínas ... En efecto, los pollos que han recibido el alimento más pobre en proteínas adicionado con Avoparcina, presenta a los 49 o 53 días metas tan elevadas que las de pollos que han dispuesto del alimento más rico en materias nitrogenadas pero sin antibiótico... Además, la incorporación de la Avoparcina en el alimento permitió, cualquiera sea la tenencia en proteínas en el alimento, economizar en promedio 2 % de la cantidad necesaria de Soya para producir un Kg. de pollo " (8). Igualmente, otro factor a considerar, son las variables tomadas durante el experimento : n^o de aves x comedores que en condiciones normales son lejos de satisfacer el acceso de los animales a estos,

obteniéndose así resultados no uniformes.

Influencia de la Avoparcina en los conejos.

Por las investigaciones realizadas por el Sr. Bougon (7), la primera realizada en esta especie, han evidenciado que la administración de la Avoparcina a razón de 10 p.p.m. en el alimento permitió aumentar en 6.4 % la ganancia de peso de los conejos, de 30 y 65 días de edad sin modificar el índice de consumo, lo cual ha permitido ganar dos o tres días sobre el período de crianza. En cambio, a diferencia de las aves, los machos aprovecharon mejor que las hembras el aditivo, siendo el rendimiento superior en 0.8 % .

Influencia de la Avoparcina en los cerdos.

El MCE (Decreto 1^{ero} de Febrero de 1977) autoriza para lechones hasta finalizar la décima semana una tenencia de 10 a 40 p.p.m., y para cerdos de más de diez semanas de 5 a 10 p.p.m. (3).

En un experimento llevado a cabo por el Sr. Moreels (52) con la Avoparcina administrada a lechones a razón de diez p.p.m. se obtuvieron resultados satisfactorios (Cuadro 3).

Cuadro n^o 3: Efectos de la Avoparcina a razón de 10 p.p.m. en lechones a los 24, 49 y 110 días de edad.

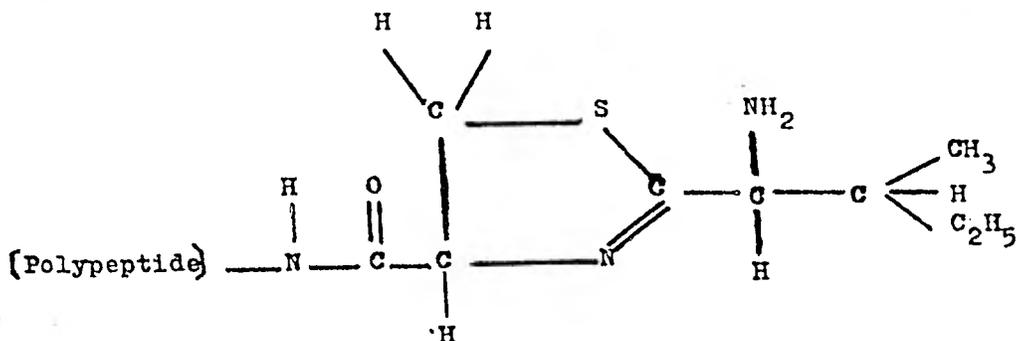
Edad	Peso	Índice de consumo
24 días	+ 3.5 %	- 3.2 %
49 días	+ 2.5 %	- 2.7 %
110 días	+ 6.1 %	- 2.1 %

En el mismo experimento fueron suministrados Paysona y Virginiamicina a razón de 12 y 10 p.p.m. lograndose mejores índices de crecimiento con la Avoparcina, sin que hubiera un mayor consumo de alimento con este producto. Sin embargo anota el Sr. Moreels " ... Ningún mejoramiento en el crecimiento promedio - es significativo en nuestras condiciones de experimentación " (52).

2.- LA BACITRACINA-ZINC.

La Bacitracina es un antibiótico de uso local y dermatológico (63), Gram (+), obtenido del *Bacillus subtilis*, de nula absorción intestinal y poco empleado en terapéutica, que fue — descubierto en 1945 por Johnson y sus colaboradores. Es un polipeptido de color blanco o pálido, soluble en agua, alcohol - ethylico y methylico (11).

Cuadro n^o 4: Estructura química de la Bacitracina.



Ha sido permitido y seleccionada por el comité Swann por no haber dado evidencias de resistencia bacteriana o de resisten-

cia cruzada con otros antibióticos (11) y es seguramente junto con la Virginiamycina el promotor más utilizado en la actualidad en la alimentación de los animales domésticos.

Su uso está reglamentado por el MCE por el Decreto del 1^{ero} de Febrero de 1977; ver cuadro 1 (3).

Influencia de la Bacitracina-zinc en pollos de engorda.

Cuando son dominados los problemas de medio ambiente y de - la alimentación en condiciones no experimentales, es posible - aumentar la posología de empleo de algunos antibióticos con el objeto de acrecentar su eficacia, pudiendose proporcionar en - este caso 20, 50 y hasta 100 p.p.m. de Bacitracina-zinc. Los - resultados obtenidos han sido proporcionales a las tasas de incorporación y los índices de consumo disminuyeron conforme au-mentaron las dosis en el alimento. A 50 y 100 p.p.m., el costo por concepto del alimento por Kg. de pollo disminuyó; ver oua-dro 5 y 6 (9).

Cuadro n^o 5: Metas obtenidas en pollos de engorda con la Bacitracina-zinc a las 5 semanas de edad.

Bacitracina	Peso Promedio teórico	P.M.T. %	Indice de Consumo	I.C. %
Lote Testigo	1011	100.0	1.715	100.0
20 p.p.m.	1021	101.0	1.697	98.9
50 p.p.m.	1035	102.4	1.690	98.5
100 p.p.m.	1034	102.3	1.675	97.7

Cuadro n^o 6: Metas obtenidas en pollos de engorda con la Bacitracina-zinc a las 8 semanas de edad.

Bacitracina	Peso promedio teórico	P.M.T %	Indice de consumo	I.C. %
Lote testigo	1951	100.0	2.080	100.0
20 p.p.m.	1958	100.4	2.067	99.4
50 p.p.m.	1988	101.9	2.042	98.2
100 p.p.m.	1982	101.6	2.027	97.4

3.- LA BAMBERMYCINA.

La Bambermycina (Flavomycina TM o también, anteriormente - llamada Moenomycin) es un antibiótico, formado por un grupo - de gris-verdes estreptomyces, de espectro Gram (+), prácticamente no absorbida en el intestino y que no presenta resistencia cruzada con otros aditivos, es únicamente empleada en la a alimentación de los animales domésticos (38) y ha demostrado ser efectiva contra Salmonella typhinurium y reducir la resistencia de esta bacteria a la estreptomycina, Ampicilina y a la oxitetraciclina (19).

Influencia de la Bambermycina en los pavos.

En diferentes condiciones de experimentación, a razón de 1, 2 y 4 mg. de Bambermycina por Kg. de alimento hasta las 12 se-

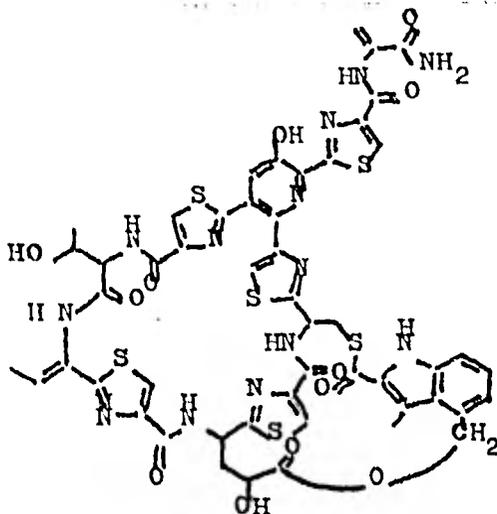
manas ha demostrado dar buenos resultados, aumentar el peso de los animales en 3.6, 5.0 y 6.5 % respectivamente y aumentar la eficiencia alimenticia en 1.4, 2.9 y 3.3 % (51).

Influencia de la Bambermycina en los cerdos.

En distintos tipos de instalaciones a razón de 2 gr. de Bambermycina por tonelada de alimento, este promotor ha demostrado mejorar en promedio en el período de crecimiento pesos de 4 a 5 % y en período de finalización hasta 7.5 a 8.0 % y, mejorar la eficiencia alimenticia lograndose rangos similares a los crecimientos (38), sin embargo debe señalarse que han sido a lo largo del experimento muy heterogéneos.

4.- EL NOSIHEPTIDE.

De todos los promotores del crecimiento, el Nosiheptide es



Cuadro n^o 7: Estructura química del Nosiheptide (57).

el más reciente; producido por *Streptomyces actuosus*, pertenece a la familia del Thiostrepton, $C_{51}H_{43}N_{13}O_{12}S_6$ (57), el cual no es prácticamente absorbido por la mucosa intestinal evitando de esa manera los problemas debidos a los residuos en los tejidos animales; es de espectro Gram (+); no actúa sobre los bacilos Gram (-), de manera que los riesgos de selección de enterobacterias portadoras de plasmidios de resistencia a los antibióticos utilizados en terapéutica es baja; no es empleado en terapéutica humana y veterinaria (4).

Influencia del Nosiheptide en los pollos de engorda.

A razón de 20-10-5 y 2.5 g./ton. de alimento, el Nosiheptide (suministrado a pollos de engorda explotados en batería), permite mejorar en 1.8 hasta 4.5 % el peso de los animales; - el índice de conversión en 1.4 hasta 3.4 % y la eficiencia alimenticia en 4.4 hasta 8.2 % dependiendo, claro está, de las -- concentraciones (4).

A razón de 50-20 y 10 g./ton. de 65 a 30 % de la dosis (según la concentración) es eliminada por las heces en 24 horas. El nosiheptide ha resultado estable, después de haber estado 3 meses almacenado a temperatura ordinaria. No existen cambios -- notables en la flora intestinal del pollo con la administración del producto, el cual tampoco ha resultado tóxico (4).

Aunque el crecimiento y el índice de consumo son moderados en el caso de suministrar el Nosiheptide a pollos de engorda -- explotados en piso, no dejan de ser significativas las ganancias de peso (55).

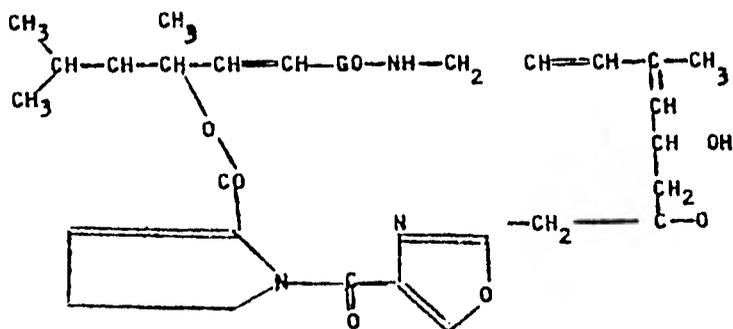
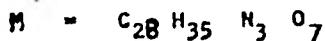
Influencia del Nosiheptide en el cerdo.

Los experimentos realizados por el Sr. Lougnon, en ausencia de problemas sanitarios, han evidenciado que el Nosiheptide es más eficaz en los cerdos durante el período de finalización, aunque de menor eficacia en el período de crecimiento resulta sin embargo significativo su empleo, siendo más marcados los efectos en los machos que en las hembras (48).

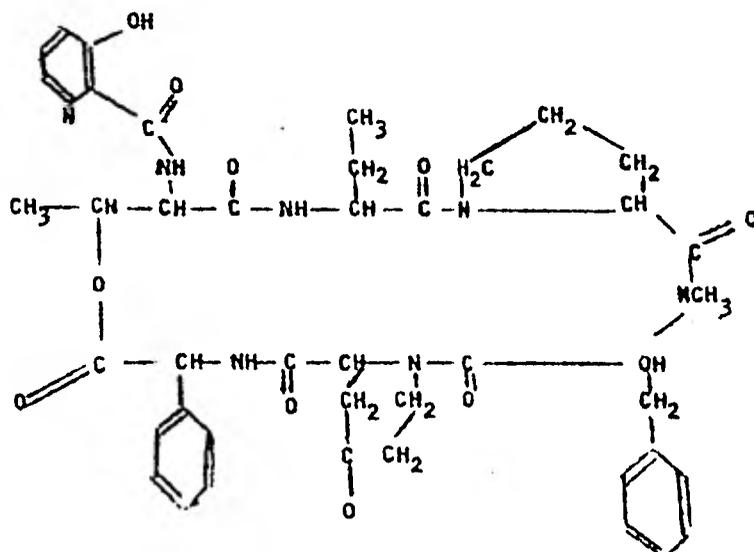
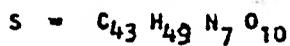
Los valores promedios para los tres períodos de crianza del cerdo, fueron con 10 p.p.m. en crecimiento y 5 p.p.m. en terminación, en lo que se refiere a aumento de peso del orden de — 4.26 % sobre los testigos. En lo que respecta a eficacia alimenticia, en promedio, para los tres períodos (período de ceba), esta fué de 5.5 % (48).

5.- LA VIRGINIAMYCINA.

La Virginiamycina, es un promotor del crecimiento, que ha sido aislado en 1955 de una cepa de actinomicetos relacionados con el *Streptomyces virginiae*; es un polipeptido, compuesto de dos factores (el factor M "60 %" y el factor S "40 %") que actúan sinérgicamente; es un polvo amorfo de color rojo amarillento, de baja solubilidad en agua y soluble en cambio, en cloroformo, metanol etc.; es estable a P.H. 7.0; tiene un sabor ligeramente amargo, el cual desaparece cuando se diluye como premezcla y en su forma seca, se mantiene estable por 4 años a temperatura ambiente (53).



Cuadro n^o 8: Estructura química de la Virginiamycina Factor "M".



Cuadro n^o 9: Estructura química de la Virginiamycina Factor "S".

Su uso en México es relativamente reciente si consideramos que ha sido introducida en el mercado, hace apenas 3 años, bajo el nombre comercial de " Stafac 500 ".

Como la mayoría de los promotores, la Virginiamycina es de espectro Gram (+), poco absorbida en el intestino, no es tóxica.

Comparada con otros antibióticos como la Bacitracina-zinc, la Oxitetraciclina, la Espiramicina, la Virginiamycina permite lograr mejoras sustanciales (16). Produce cambios en la flora gastrointestinal de lechones de seis semanas de edad, produciendo un decremento en la población de coliformes (47), no obstante a razón de 44 mg/ton. de alimento no produce ningún cambio en animales afectados por *Salmonella typhimurium* (1).

Con niveles relativamente bajos en proteínas, del orden de 19.5 hasta 22.9 % en los pollos, la adición del producto ha de mostrado ser satisfactorio, y no se presentaron diferencias; - lo cual en opinión de los autores (10) permite suponer que - no existiría una interacción " antibiótico x alimento ", Asimismo el empleo de la Virginiamycina es autorizado por el MCE desde 1977.

Influencia de la Virginiamycina en los pollos de engorda.

A razón de 5 p.p.m. se obtienen resultados del orden de 3.1 y 3.4 % en lo que se refiere a índice de crecimiento e índice de conversión. A razón de 10 p.p.m. se obtienen para el índice de crecimiento 1.11 y 2.21 % para el índice de conversión. A razón de 20 p.p.m., a las 4 semanas, para los machos, el indi-

ce de crecimiento es de 2.5 % y para las hembras de 2.4 %; en cambio a las 7 semanas el índice de crecimiento es de 1.8 % en las hembras y en los machos de 2.5 %; en lo que respecta al índice de conversión este es en promedio de 2.58 % (53).

Es necesario sin embargo recalcar, que solo hablamos de promedios y estos resultados son necesariamente referidos a condiciones de experimentación.

Influencia de la Virginiamycina en los conejos.

A razón de 20 gr. por tonelada de alimento, por un período de 6 a 8 semanas, en conejos destetados a las 4 semanas, la -- Virginiamycina permite, de manera importante, aumentar el peso de los animales, en las primeras 2 semanas, en 9.6 % y 5.6 % -- más que los testigos; las diferencias se deben sin duda al consumo de alimento. Ya en lo que respecta a la tercera y cuarta semana, el índice de crecimiento disminuye considerablemente. Sin embargo para todo el período, se obtuvo en el primer experimento un aumento de peso del orden de 5.1 % más que sobre -- los testigos y, en el segundo experimento 6.4 % más que los -- testigos (44).

Influencia de la Virginiamycina en cerdos.

A razón de 5-10 y 20 p.p.m., en lechones recién destetados, se obtienen aumentos diarios de peso del orden de 721 y 722 gr con un índice de conversión de 2.72, 2.74 y 2.71 (53). Observó Langlois y Colaboradores, desde el destete hasta el período

de finalización, con 44 mg./ton. de alimento, aumentos de peso de 5.6 % y una eficiencia alimenticia de 3.3 % (47). A razón de 40 p.p.m. la publicación de los laboratorios Norden, refiere un experimento donde la inclusión de Virginiamycina resulta incosteable. En lechones, la acción de la Virginiamycina resulta benéfica sobre los *Cl. welchii*, disminuyendo su número en forma sensible (53).

VI.- MECANISMO DE ACCION.

Aunque las investigaciones realizadas en torno al tema que nos ocupa no son del todo concluyentes, para lo cual el estudio de los animales libres de gérmenes ha sido de gran importancia (31), se acepta generalmente que los antibióticos son sustancias antiproteolíticas (61), esto es que los efectos - de éstos sobre la microflora gastrointestinal desencadenarían cuatro mecanismos de acción (64) contribuyendo de esa manera para un mejor aprovechamiento, y en particular de las proteínas, de los elementos que constituyen una dieta.

Esta hipótesis ha cobrado cada vez más relevancia y se apoya en la teoría de Luckey, basada en la " hormoligosis ", que plantea que pequeñas dosis tienen efectos estimulantes y grandes inhiben o son tóxicas (31). Así la acción de los aditivos sobre la microflora gastrointestinal tendría como consecuencia que los microorganismos responsables de infecciones leves pero desconocidas sean suprimidas; que la producción de toxinas sea reducida; que los antibióticos reduzcan la destrucción por los microbios de los nutrientes esenciales en el tracto gastrointestinal o que haya un incremento de la síntesis de vitaminas ó otros factores del crecimiento (64); que exista un aumento en la absorción (22) y utilización de los nutrientes ya que la pared del tracto intestinal se vuelve más delgada (64).

Fuera de la acción de los antibióticos sobre la microflora del aparato gastrointestinal, existen otras hipótesis, aún no suficientemente claras por lo contradictorio de los experimen-

tos llevados a cabo, pero que definitivamente deben ser tomadas en consideración, ya que el conocer los mecanismos de acción de los antibióticos, resulta de suma importancia, por una parte por los problemas de resistencia que pueden presentarse y por otro para poder proponer nuevas drogas que no planteen inconvenientes (31). Nos referimos a la intervención de los antibióticos sobre el metabolismo celular que modificaría la utilización de sustancias químicas introducidas en la dieta y a la acción directa de los antibióticos " sobre uno o varios sistemas endocrinos capaces de influir varios metabolismos, de -- tal modo que se vea afectado el crecimiento o varias funciones fisiológicas " (31). Ello nos permitiría saber si los antibióticos son promotores verdaderos del crecimiento o si debido a la supresión de factores no se produce un crecimiento normal (31).

1.- Animales libres de gérmenes, convencionales y antibiosuplementados.

Se han podido establecer diferencias morfológicas significativas entre animales antibiosuplementados y no suplementados -- en medios ambientales convencionales, similares entre animales libres de gérmenes y animales convencionales (64).

Igualmente la excreción de productos en animales suplementados muestran características semejantes a las de animales axénicos, lo cual ha permitido demostrar que los factores responsables por estas diferencias afectarían el crecimiento de los animales jóvenes y su respuesta a los antibióticos (64).

En relación con la microflora intestinal se han observado --

mayores diferencias en animales libres de gérmenes y los convencionales en los órganos que albergan o que están en asociación cerrada con ella, diferencias en el metabolismo, en el sistema cardiovascular y en el flujo sanguíneo regional.

Morfologicamente, el intestino delgado y las estructuras linfoides asociadas a éste son mayores (mayor contenido de agua, la lámina propia es más gruesa y existen más elementos reticuloendoteliales) en animales convencionales. Se ha observado que éstos tienen 33 % más de células mucosas, las cuales se regeneran en 30 a 40 % más rápidamente, que explican el grosor del intestino. En cambio, en los animales libres de gérmenes hay una mayor cantidad de DNA, los elementos linfoides están menos desarrollados y la cantidad de inmunoglobulinas A es mucho menor, los índices mitóticos son menores en el duodeno y en el ileón y, son mejor absorbidos los monosacáridos y los aminoácidos (64).

Para terminar, la hidrólisis de los ácidos biliares y de la urea ocurre en el lumen gastrointestinal de los animales convencionales, más no en los animales libres de gérmenes y, los productos de la hidrólisis son reducidos o eliminados mediante la administración de antibióticos (64).

2.- Efectos de los antibióticos sobre la flora intestinal.

Los resultados obtenidos para determinar los efectos de los antibióticos sobre la flora intestinal son muchas veces contradictorios, debiéndose tomar en cuenta que representa un verdadero problema el estudio de ésta y, que en gran parte éstos de

penden de las técnicas empleadas (31).

Los antibióticos se sabe, inducen pequeños cambios sobre la microflora del aparato digestivo, suficientes para alterar su equilibrio, lo cual beneficiaría los efectos de promoción del crecimiento al ser reducidos los agentes microbianos depresivos del mismo (31).

La acción de los antibióticos se ejercería principalmente - sobre la microflora del intestino delgado, donde son afectadas las poblaciones de Enterococos, Proteus, Cl. perfringens, coliformes (31), E. coli, Streptococcus liquefaciens, lactobacillus (58), Strep. faecalis (41) y Ruminococcus bromii (64).

Se incrementa el número de microbios aerobios y al mismo tiempo se reduce el número de microbios anaerobios. Parece ser que el papel desempeñado por los microbios aerobios favorece el crecimiento, esto sería particularmente el caso de los lactobacillus. En efecto, salvo en los conejos y en los patos, se ha observado en numerosos experimentos, en animales que responden a los antibióticos que la flora intestinal estaba dominada por lactobacillus (31). En cambio, en pollos infectados por E. coli y Cl. perfringens, la bacteria responsable por la depresión del crecimiento mostró ser la última. Ello nos permite considerar a los anaerobios como factores depresivos. También en el caso de Cl. welchii ha sido observado que la penicilina elimina dicho agente o reduce la producción de lecitinasa (31).

3.- Efecto de los antibióticos sobre el metabolismo bacteriano.

3.1.- Metabolismo energético.

El efecto más inmediato de los antibióticos utilizados en pequeñas dosis, para la promoción del crecimiento, ocasionan la reducción en el número de bacterias y atrae consigo una inhibición de la respiración, particularmente en el intestino (31).

3.2.- Efectos sobre el metabolismo de los carbohidratos.

Al actuar sobre cepas sensibles, los antibióticos tienen un efecto moderado sobre el metabolismo de los carbohidratos. Este efecto se ejercería sobre la síntesis bacteriana y también sobre el catabolismo permitiendo en esa forma el ahorro de carbohidratos y consecuentemente su mejor aprovechamiento (31). Esta acción dependería básicamente del tipo de carbohidratos presentes en la dieta y del antibiótico empleado. Por ejemplo, las dietas que contienen sacarosa son mejor aprovechadas que las dietas que incluyen almidones (64). En un experimento realizado en pollos no antibiosuplementados con una mezcla de fructosa y glucosa el crecimiento no fué significativo, mientras que con glucosa sola se obtuvieron mejores resultados, parece confirmar efectivamente que la acción de los antibióticos permiten una mejor absorción de ciertos carbohidratos (21).

3.3.- Efecto de los antibióticos sobre las sustancias nitrogenadas.

Asimismo, los antibióticos tienen un efecto muy positivo en la inhibición de la desaminación y de la descarboxilación de las sustancias nitrogenadas. En efecto, es necesario considerar que la flora intestinal es responsable por la destrucción entre otros de la cistina, la metionina y la arginina; la des-

trucción de las dos primeras ha sido demostrado, es inhibida -- por la clortetraciclina. Es sabido también que las bacterias -- pueden atacar a los grupos carboxilo y amino y, que la desami-- nación es acompañada por la producción de amoniaco (31).

Esta acción de las bacterias, de hecho, sobre las sustan-- cias nitrogenadas en el lumen intestinal es considerada como -- la principal fuente de amoniaco en el organismo fuera de la -- producción de éste por los tejidos corporales, lo cual contri-- buye poderosamente a la concentración de este producto en la -- sangre del sistema portal (64).

Los antibióticos por lo tanto no sólo bloquearían la desami-- nación y la descarboxilación (esta última se realiza en menor -- grado, por acción de las bacterias) pero también, la forma-- ción del amoniaco (31) considerado como un factor tóxico, a-- sociado a problemas respiratorios depresivos del crecimiento -- (64). Este es con seguridad, el efecto más importante de los antibióticos sobre el metabolismo bacteriano y el principal me-- canismo responsable de la promoción del crecimiento.

Para apoyar esta hipótesis se han realizado experimentos -- con dietas deficientes en arginina (la arginina es un compues-- to requerido para la destoxicación del amoniaco en los anima-- les ureolíticos) las cuales han permitido en ratas, obtener -- índices de crecimiento satisfactorios, empleando para ello an-- tibióticos o lactulosa; esta última es utilizada terapéutica-- mente para suprimir las intoxicaciones por amoniaco en el hom-- bre (64).

Para terminar los antibióticos inhiben igualmente, la degra-- dación de la colina y de la tiamina, a través de la flora in--

testinal (31).

3.4.- Efectos de los antibióticos sobre las grasas.

Los ácidos biliares y los lípidos también pueden ser destruidos por la flora intestinal. Se ha sugerido que ello sería el resultado de la acción de las bacterias sobre la mucosa intestinal al modificarla o por la producción de derivados no conjugados de los ácidos biliares (31).

En un experimento realizado en pollos, empleando la Virginiamicina, se ha observado que ésta aparte de estimular " el crecimiento incrementando la absorción de nutrientes, también alivia los síntomas de deficiencia del ácido linoleico " (21).

3.5.- Efectos sobre la composición de la orina.

Al modificar el metabolismo bacteriano, los antibióticos no sólo alteran cuantitativamente y cualitativamente el contenido intestinal y en consecuencia la composición de la sangre del sistema portal, cuyo resultado es un cambio en los productos de la excreción urinaria. La cantidad de fenol y p. cresol es menor, pero en cambio raramente es afectada la excreción de los ácidos p. hidroxifenilpropionico, p. hidroxifenilacético o el p. hidroxibenzofco (31).

3.6.- Efectos sobre la fagocitosis.

Los antibióticos facilitan la acción de los fagocitos sobre las bacterias, volviendolas más sensibles a los mecanismos de defensa del organismo (31). En un experimento realizado en vacas con clortetraciclina se pudo comprobar que las bacterias

aisladas de las heces, fueron más sensitivas a la fagocitosis - que las bacterias aisladas de testigos (31).

4.- Efectos de los antibióticos sobre la morfología de los órganos del aparato digestivo.

La existencia de una relación directa entre el efecto de -- los antibióticos sobre el crecimiento y la morfología del trao digestivo no ha sido probada (31).

El primer reporte data del año de 1952; Gordon observó que el peso del intestino delgado de los pollos recibiendo penicilina se reducía de manera significativa (31), lo cual también ha sido observado en el conejo (42); así como en las de más especies animales.

Las principales alteraciones morfológicas se pueden apreciar sobre todo en el intestino, en la túnica propia cuyo espesor es menor y en el duodeno cuyo diámetro se ve más reducido (31). Los cambios que son señalados en particular en el conejo, por King, la reducción del peso del ciego (44) y del recto (31) son de menor proporción.

La acción de los antibióticos, parece ser, tendría en realidad por efecto, el de disminuir la inflamación a la cual son - sujetas por la presencia de las bacterias, las células de la - mucosa, los tejidos conjuntivos y reticuloendoteliales. Esto - tendría por consecuencia incrementar la permeabilidad de la barrera intestinal facilitando el transporte de los nutrientes (49). Lo cual es una indicación de que los antibióticos, definitivamente, actuarían de manera indirecta sobre las estructuras morfológicas del aparato digestivo.

5.- Efecto de los antibióticos sobre el metabolismo.

5.1.- Metabolismo energético.

La adición de antibióticos en el alimento influye en el consumo de energía; por una parte hay una reducción en el índice de consumo y por otra las calorías de la dieta son mejor utilizadas (2). Esto permite un menor consumo de óxigeno y una menor producción de calor, esto es un ahorro de energía. Por lo que se ha sugerido que los antibióticos intervienen sobre la -célula o el sistema endocrino (31).

5.2.- Metabolismo proteico.

Por lo general la inclusión de antibióticos en las dietas -permite reducir el contenido en proteínas de la misma, considerandose que incrementan la conversión de estas sustancias (31).

Aunque los resultados han sido contradictorios en este aspecto (10), es necesario señalar que buen número de reportes --han establecido que con altos niveles de proteínas los antibióticos no producen ningún efecto (31).

Ahora bien, seguramente, el establecimiento de tasas proteicas mínimas, así como la cantidad del antibiótico requerido para las especies animales donde son empleados debería permitir la optimización de las metas alcanzadas hasta la fecha.

En efecto, abajo de ciertos niveles de proteínas, tampoco -se obtienen resultados satisfactorios (31).

Probablemente el efecto ahorrador y esto tal vez explique -las diferencias de opinión, sea ejercido directamente sobre --ciertos aminoácidos que son indispensables para el crecimiento.

Al respecto se sabe que la absorción, en el intestino, de la metionina y de la lisina, en particular, es incrementada por los antibióticos (31).

5.3.- Balance nitrogenado.

Los reportes que avalan el efecto de los antibióticos sobre el metabolismo proteico, han notado una disminución en la excreción del nitrógeno endógeno y también el análisis del esqueleto muestra que es retenida esta sustancia (31).

5.4.- Metabolismo de los ácidos nucleicos.

" Se sabe, que existe una relación entre la velocidad de síntesis proteica y el contenido en ácidos nucleicos en los tejidos " (31).

5.5.- Metabolismo de las grasas.

Se ha observado que las dietas ricas en grasas eran mejor toleradas en presencia de los antibióticos y que están mejor absorbidas. También los ácidos grasos se presentan en mayor proporción en el hígado (31).

5.6.- Metabolismo de los carbohidratos.

El único reporte que existe sobre este tema, consigna que la clortetraciclina, en los conejos, incrementa las reservas de glicógeno muscular y hepático (31).

5.7.- Metabolismo de los minerales.

Parece ser que la acción de los antibióticos sobre el meta-

bolismo de los minerales se ejerce indirectamente, tal vez en presencia de la vitamina D o mediante la actividad de la glándula paratiroidea y favorecería una mejor osificación (31).

En numerosos experimentos se ha observado que la penicilina incrementaba el contenido en cenizas de los huesos, retención de Ca en presencia de la Vit. D y un mayor contenido de este elemento en las cáscaras de los huevos de gallina; aumenta el nivel sanguíneo de Ca, el cual se incrementa con otros antibióticos tales como las tetraciclinas y la bacitracina (31).

Con la neomicina se produce una mejor absorción intestinal del Ca y del Mg, posteriormente excretados en la orina. En cambio la aureomicina no tendría ningún efecto sobre el metabolismo de los minerales (31).

5.8.- Efecto de los antibióticos sobre las vitaminas.

Los antibióticos sobre las vitaminas liposolubles, en algunos experimentos, han mostrado tener un efecto particularmente ahorrativo en lo que concierne a la Vit. A, calculado en 25 %, (" esto ha sido medido por la duración en que tardan en reaparecer las células queratinizadas") y el agotamiento de las reservas hepáticas de esta vitamina es más tardado que en condiciones normales (31).

Como se sabe, los requerimientos de Vit. A están relacionados con la energía requerida, la cual en animales antibiosuplementados es también ahorrada (31).

En cambio los requerimientos de Vitamina D son más elevados, esto tal vez sea debido a que el metabolismo del calcio y del fósforo es también elevado (31).

Con respecto a las vitaminas hidrosolubles, aunque algunas investigaciones hablan a favor de una intervención directa de los antibióticos sobre su metabolismo, generalmente se acepta y se atribuye el efecto ahorrador y el incremento en la síntesis vitamínica a la flora intestinal (31).

6.- Efecto de los antibióticos sobre los tejidos.

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

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

Igualmente se ha observado que ciertos tejidos enzimáticos eran modificados por los antibióticos, pero no se han aportado pruebas de que ello tenga algún efecto sobre la promoción del crecimiento (31).

7.- Efecto de los antibióticos sobre las glándulas endocrinas.

Algunos autores han observado que la penicilina y la clorte traciolina producen un incremento en el peso de la glándula tiroidea y disminuyen la fijación del iodo, no parece haber alteraciones histológicas. La acción de los antibióticos sobre es-

ta glándula podría ser de manera indirecta, a través de la flora intestinal.

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

En cambio sobre la glándula pituitaria, en particular sobre la adenohipófisis, existen reportes que sugieren que los antibióticos causan un hiperfuncionamiento de esta glándula, en parte, responsable de la promoción del crecimiento (31).

8.- Efectos de los antibióticos sobre la nutrición de los bovinos.

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

Ciertamente, algunas propiedades metabólicas de la flora digestiva son alteradas, como la formación de metanol, de los ácidos volátiles, del amoniaco y la destrucción de las proteínas se vería aminorada (31). También en asociación con el dietilestilbestrol y el ronnel, los problemas de timpanismo en dietas a base de forraje son reducidos empleando la clortetraciclina en bovinos (20).

En presencia de la clortetraciclina y de la tilosina, se ha demostrado que existía una reducción significativa de los abscesos hepáticos, los cuales sin lugar a dudas disminuyen la capacidad funcional del hígado. Ello permite hacernos pensar y sugerir, que tal vez, este sea el modo de acción de los anti-

bióticos para el incremento de peso y de la eficiencia alimenticia en los bovinos (13).

VII.- EFECTOS POSITIVOS DE LOS ANTIBIOTICOS, PROMOTORES DEL CRECIMIENTO.

El empleo de los promotores del crecimiento y sus efectos positivos responden a " su eficacia zootécnica y a su eficacia económica, a su inocuidad para el animal y para el consumidor; a las condiciones de control del producto (identificación y dosificación) y a sus características tecnológicas (homogeneidad y estabilidad) " (48) como a su supervisión (23).

Aunque no son constituyentes esenciales en los alimentos, - éstos son ampliamente usados en la alimentación de aves, cerdos, conejos y bovinos, siendo la única justificación las ganancias económicas que permiten obtener por promover el crecimiento o por razones profilácticas (54); sin embargo en ocasiones no son estadísticamente significativas, ello debido a - un mal manejo (30).

En 1970, en aves, con una ganancia de peso estimada en 2.35 % y una eficiencia alimenticia de 1.89 % para una población de - 2.983,811,000 cabezas, en Francia, se obtuvieron ganancias por 33.120,000 dólares (23).

En lechones, en el mismo período, se estimaron ganancias - por 173.942,300 dólares y en cerdos por 28.547,001 dólares, -- con una eficiencia alimenticia superior en 2 % y un incremento de peso del 5 % (23).

En lo que se refiere a las ganancias obtenidas con antibióticos en bovinos, éstas han sido señaladas en la introducción.

Como podemos observar, mientras los animales sean más jóvenes los efectos de los aditivos son más marcados. También se

ha podido comprobar, aparte de los efectos reseñados en este trabajo, que daban a la carne o a los productos cárnicos una consistente y confiable calidad que satisface mejor a los consumidores (23). No obstante es recomendable quitarlos de 24 a 48 horas antes del sacrificio.

En lo que respecta al uso profiláctico de los aditivos, se ha observado que éstos reducen las enfermedades respiratorias contraídas por *Mycoplasma pneumoniae* en aves y cerdos (64), las enfermedades producidas por " Stress " (23), los abscesos hepáticos y la fiebre de embarque en bovinos (34). Igualmente hay una reducción de la morbilidad y de la mortalidad lo cual ayuda directamente a los productores para invertir en empresas pecuarias, sin tantos riesgos (18).

En estas condiciones, el consumidor se beneficia con una mayor producción de carne a más bajo precio, mientras el productor abate los costos de producción (18).

VIII.- EFECTOS NEGATIVOS DE LOS ANTIBIOTICOS, PROMOTORES DEL CRECIMIENTO.

Es seguramente, el reporte de la " Task Force " del " FDA " (Food and Drug Administration) en 1972, quién establece más claramente los riesgos potenciales del uso de los antibióticos en la alimentación animal (37).

En él se concluía que " los antibióticos, especialmente en pequeñas cantidades, favorecen la selección y el desarrollo -- singular y múltiple de la resistencia a los antibióticos y a la aparición del factor R; animales que reciben niveles subterapéuticos y/o terapéuticos de antibióticos en el alimento pueden servir como reservorio de resistencia a los antibióticos -- por bacterias patógenas y no patógenas; la estacionalidad de la resistencia, factor R de bacterias patógenas y no patógenas en los animales se ha incrementado y es atribuible al uso de los antibióticos; organismos resistentes a los agentes antibacterianos han sido encontrados en la carne y en los productos cárnicos; por último, ha habido un incremento prevaleciente de la resistencia bacteriana a los antibióticos en el hombre " -- (40).

Sin embargo, no todos los antibióticos tienen la misma capacidad como selectores del factor R. En efecto los estudios realizados hasta el presente, apuntan en forma categórica hacia los antibióticos usados en la terapéutica humana y veterinaria como potentes selectores, tales las tetraciclinas y el cloranfenicol empleados de manera exagerada. No existen evidencias -- hasta el presente, en cambio, de que la bacitracina, la flavo-

micina y la virginiamycina puedan ser considerados como peligrosos (56).

Finalmente, las bacterias que han visto incrementada su resistencia y que han tenido una mayor difusión han sido Salmonella (37) y E. coli, particularmente en los asentamientos rurales (14) y en los trabajadores de los rastros y sus familiares (32). Por otra parte se ha observado que la carne preparada para su consumo contiene un gran número de bacterias entéricas que comunmente tienen el factor R (32).

1.- Los residuos.

En lo que concierne a los antibióticos exclusivamente utilizados para la promoción del crecimiento, éstos no plantean mayores problemas, las tasas residuales de los mismos son nulas o muy bajas (25).

En cuanto a los antibióticos usados en terapéutica, suministrados en el alimento, no parecen tampoco permitir importantes tasas residuales, siempre y cuando se respeten las dosis establecidas (40).

Sin embargo el problema de los residuos existe y puede por lo tanto deberse a una falta técnica (32). En condiciones — de manejo eficiente de los promotores se argumenta que para — producir en el hombre una reacción de hipersensibilidad o el — desarrollo de la resistencia bacteriana sería necesario consumir más carne de la que habitualmente se ingiere y esto en un período largo de tiempo (40).

Los riesgos más graves, sin duda, se originarían por la aplicación terapéutica de los antibióticos como las tetraciclinas, la penicilina, la estreptomina y el cloranfenicol. Esto representa en países donde no existe una supervisión de los antibióticos, ni son recetados bajo prescripción médica y cuando en muchas ocasiones no se ha diagnosticado con certeza el agente etiológico, un serio problema. Agreguemosle a ello que el animal es sacrificado en los rastros o en casas particulares — con la presencia del antibiótico activo y tenemos un cuadro sumamente crítico.

2.- Los fenómenos de alergia.

Los fenómenos de alergia determinados por los residuos son importantes en el caso de la penicilina y de la Estreptomina o sus metabolitos que hoy en día, en Europa, ya no representan un problema en virtud de que han sido retirados de la lista de aditivos autorizados por el MCE en 1976 (25).

Se sabe, que una dosis oral de 40 unidades de penicilina — bencílica es suficiente para provocar una reacción alérgica en individuos muy sensible (23). Igualmente se han reportados — casos de personas que no sólo eran alérgicas a las carnes que contenían residuos de penicilina, sino también al simple contacto con individuos tratados con este antibiótico (25).

Fuera de estos dos antibióticos, se ha observado un caso, — en 1969, de alergia cutánea en un paciente tratado con bacitracina (25) y que los aminoglucósidos (Kanamicina, neomicina, estreptomina y dihidroestreptomina) y los macrólidos (e-

ritromicina, lincomicina, oleandomicina y espiramicina) podrían provocar fenómenos de alergia aún en cantidades muy pequeñas en la carne o en los productos cárnicos (25). No obstante, éstos son casos especiales, a partir de los cuales no se puede establecer una reglamentación (25).

3.- Las bacterias resistentes.

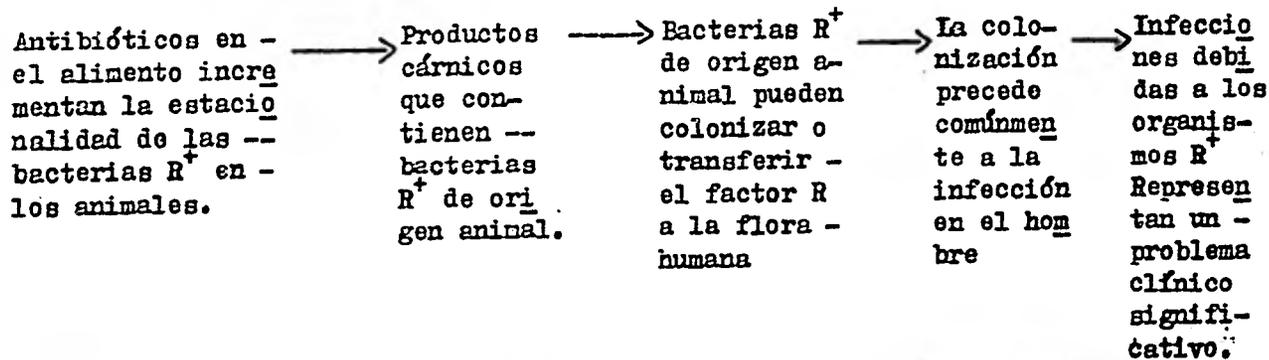
Uno de los puntos neurálgicos del uso de los antibióticos, no sólo como promotores del crecimiento pero también como agentes antimicrobianos lo constituyen la aparición de cepas resistentes. Su localización posterior sobre las carnes y la posibilidad de que sea colonizada la flora humana o haya transferencia del factor R, tendría por consecuencia frecuentemente, la aparición de infecciones en el hombre. Esto ha sido ilustrado por Gardner (32) (ver cuadro n^o 10).

3.1.- Tipos de resistencia; E. coli y Salmonella.

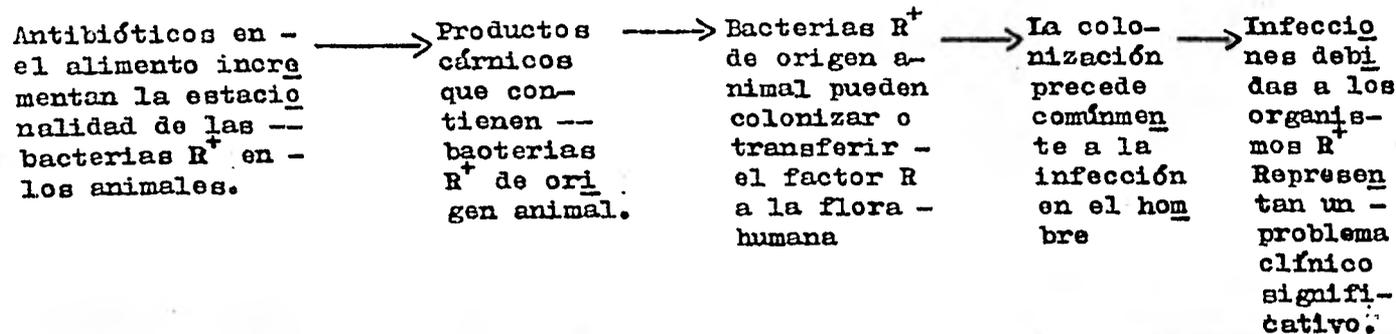
La resistencia de las bacterias y los fenómenos de transferencia debidos al RTF (resistencia transferencia factor), — fueron descubiertos por Watanabe en 1969 (25). Estos existían como se ha podido comprobar antes de la era de los antibióticos. En efecto, en el norte de Borneo, de Rodesia y de las Islas Salomon en algunas comunidades étnicas que no habían estado en contacto con la civilización moderna, se aislaron resistencias múltiples y de transferencia en las bacterias (62).

La sensibilidad y la resistencia de las bacterias, se sabe, son controladas genéticamente por dos mecanismos conocidos por

Cuadro n^o 10: Pasos de cómo los antibióticos en la alimentación animal producen un incremento en la incidencia de infecciones humanas debido a la presencia de bacterias resistentes que contienen el factor R⁺ (32).



Cuadro n^o 10: Pasos de cómo los antibióticos en la alimentación animal producen un incremento en la incidencia de infecciones humanas debido a la presencia de bacterias resistentes que contienen el factor R⁺ (32).



resistencia cromosómica y extracromosómica (25).

La resistencia cromosómica, es básicamente una mutación, que puede ser obtenida por los antibióticos y puede depender a su vez del tipo de infección. En terapéutica es considerada como un problema menor (62).

La resistencia extracromosómica se conoce a través de tres modos de transferencia del ADN que son la transformación, la transducción y la conjugación (62). Estas dos últimas serían responsables del 90 % de las resistencias observadas y por lo tanto las más importantes en lo que toca a nuestro tema (25).

Mientras " la transducción es específica de la especie y del género y, existe en una gran variedad de bacterias pero se produce con menor frecuencia " (62), la conjugación es responsable de la aparición del factor R que permite la transferencia de caracteres entre especies de bacterias muy distintas (62).

Estos fenómenos fueron observados primeramente en las enterobacterias y atrajeron la atención de los investigadores sobre E. coli y Salmonella (25).

En experimentos realizados en becerros, utilizando clortetraciclina a razón de 80 p.p.m., se han observado casos relativamente frecuentes de resistencia de E. coli y la transferencia de la resistencia a algunos animales testigos en el mismo estable. Paralelamente, al usar en forma terapéutica a la clortetraciclina se ha podido evidenciar que los E. coli eran resistentes a la estreptomycina, al cloranfenicol, a la ampicilina, a la kanamicina y a la gentamicina (33). Otros reportes han mostrado en pollos la aparición de cepas resistentes de E. coli a las tetraciclinas y de organismos resistentes en los granjeros

más no a sus vecinos (14).

En lo que respecta a la resistencia de Salmonella a las tetraciclinas en E.U.A. (40): " Salmonella aislada de carnes - poseía 18 % de resistencia a las tetraciclinas; Salmonella aislada en hospitales humanos tienen 45 % de resistencia; S. typhimurium en vacas y en cerdos enfermos tiene un 95 % de resistencia; Salmonella aislada de pavos mostró tener un 60 % de resistencia. También las salmonellas resistentes aisladas en el hombre ha doblado en estos últimos 10 años ".

En Inglaterra y el país de Gales, en 1967, el 97 % de las intoxicaciones alimenticias fué por Salmonella (12).

No obstante parece ser que el origen de estos accidentes -- sea terapéutico. La supresión de las tetraciclinas y su retiro de la lista de aditivos no parece haber cambiado en mucho esta situación (25). Aún así, la aparición de nuevos promotores - del crecimiento que tienen un espectro Gram (+) resulta menos peligroso y se ha observado inclusive que la Flavomicina contribuiría a la eliminación del factor R (33).

Es necesario a pesar de todo, prevenir eventuales complicaciones con el uso de los antibióticos en la alimentación animal.

4.- Modificación de la eficiencia de los antibióticos.

Las teorías sobre las cuales descansan la modificación de la eficiencia de los antibióticos están en relación muy estrecha con el tipo de resistencia que se presenta en la flora intestinal de los animales domésticos (31). Ciertamente, con -

la aparición de nuevos aditivos y su empleo en la alimentación animal no pueden sostenerse estas teorías. Será necesario esperar algunos años para poder emitir una certera opinión.

IX.- CONCLUSION.

En 1965, la Academia Francesa de Medicina, adoptaba por una nimidad para el conocimiento del Poder Público una resolución que en aquella época pareció útopica y sin aplicación posible; la reproduzco como lo hizo en 1977 " Les Cahiers de Médecine - Vétérinaire " en un artículo redactado por el Sr. H. Gounelle de Pontanel (36), considerando que es importante.

" La Academia Nacional de Medicina, inquieta por el uso cada vez más difundido de los antibióticos fuera de las indicaciones médicas y veterinarias, facilitada por la venta libre - de la mayoría de estas sustancias,

1) estima que a nuestro entender actualmente no se puede dar a viso favorable para la adición de antibióticos en el alimento de los animales domésticos,

2) emite el voto:

a) que la venta de los antibióticos no sea efectuada más que - sobre prescripción médica o veterinaria,

b) que las preparaciones para uso veterinario, notablemente pa ra los animales, destinadas al tratamiento de infecciones de - la ubre, sea con una sustancia colorante que no presente nin- gún peligro y permita reconocer con facilidad al medicamento,

c) que sea mantenida firme la prohibición sobre el empleo de - los antibióticos usados en la terapéutica en la tecnología ali mentaria para la conservación de los alimentos,

d) que sea reforzado el control de los productos alimenticios en el estadio de la comercialización, más particularmente de - los alimentos de importación facilitandolo con un sello para a

quelloos productos de la ganadería que no utilicen antibióticos en los alimentos".

Años más tarde se clasificaron a los antibióticos en dos categorías, los antibióticos de uso terapéutico y los promotores del crecimiento en algunos países, lo cual favoreció efectivamente la prohibición de los primeros en la alimentación de los animales.

En todo este proceso, la participación de Médicos Humanos - y Veterinarios en comisiones en Inglaterra, Francia y E.U.A., reconocidas por sus respectivos Gobiernos permitieron pronto - legislar sobre esta materia y evitar o disminuir considerablemente los riesgos que en apariencia se presentaron con el uso de los agentes antimicrobianos.

Actualmente, después de los numerosos estudios realizados - en torno a éstos se conoce mejor tanto los efectos del crecimiento, los cuales son innegables, como el modo de acción; es de suponer que en nuestro país pronto se tomarán las determinaciones pertinentes.

También es de esperar que con ello tendrá que ser revalorizada el área Médica en la profesión del Médico Veterinario y - Zootecnista con el objeto de prevenir la salud de los animales y correspondientemente la salud humana .

X.- BIBLIOGRAFIA.

- 1) ABOU-YOUSSEF, C. JOHN DICUOLLO, MILLER C.R. and SCOTT C. G.: Influence of a Sub-Therapeutic Level of Virginiamycin. *J. Anim. Sci.*, 49: 128-133 (1979).
- 2) BEGIN, J.J.: The Effect of Antibiotic Supplementation on Growth and Energy Utilization of Chicks. *Poult. Sci.* 50: 1496-1500 (1971).
- 3) BENAIZET F.: Les Antibiotiques dans l'Alimentation Animale. *Cah. Méd. Vét.*, 47: 147-154 (1978).
- 4) BENAIZET F., GODARD C., LEBRETON G., QUENTIN J.: Nosiheptide: Action sur la Croissance des Poussins. Stabilité, Sécurité d'Emploi. *Cah. Méd. Vét.*, 46: 75-83 (1977).
- 5) BORGIOLI E.: *Nutrizione e Alimentazione Degli Animali Domestici*. Ed. Agricole. 1^{era} - reimpresión. Italia, 1975.
- 6) BOUGON M.: Influence de l'Avoparcine sur les Performances des Poulets. *R. Bulletin d'Information d'Aviculture de Ploufragan*, 4: 165-167 (1975).
- 7) BOUGON M., MORISSE J.P., L'HOSPITALIER R.: Influence de l'Avoparcine sur les Performances des Lapins. *R. Bulletin d'Information d'Aviculture de Ploufragan*, 1: 29-31 (1978).
- 8) BOUGON M., L'HOSPITALIER R., PROTAIS J.: Influence de l'Avoparcine sur les performances des Poulets en Fonction de la teneur en Protéines de l'Aliment. *R. Bulletin d'Information d'Aviculture de Ploufragan*, 1: 19-34 (1979).
- 9) BOUGON M., L'HOSPITALIER R.: Influence de la Bacitracine zinc sur les Performances Zootechniques du Poulet. *R. Bulletin d'Information d'Aviculture de Ploufragan*, 3: 111-115 (1976).
- 10) BOUGON M., L'HOSPITALIER R.: Influence de la Virginiamycine sur les Performances des Poulets en Fonction de la teneur en Acides Aminés de l'Aliment. *Station Expérimentale d'Aviculture*, 22440 Ploufragan, France, 1980.

- 11) BRANDER G.C. and PUGH D.M.: Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics. Ed. Bailliere Tindall. 2^a Edición. London, 1971.
- 12) BRAUDE R.: Antibiotics in Animal Feeds in Great Britain. J. Anim. Sci., 46: 1425-1436 (1978).
- 13) BROWN H., BING R.F., GRUETER H.P., MCASKILL J.W., COOLEY C.O. and RATHMACHER: Tylosin and Chlortetracycline for - the Prevention of Liver Abscesses, Improved Weight Gains and Feed Efficiency in Feedlot Cattle. J. Anim. Sci., 40: 207-213 (1977).
- 14) CLINICAL NUTRITION: Effect of Antibiotic Supplementation of Animal Feed on Human Intestinal Flora. Nutrition Rev., 35: 70-72 (1977).
- 15) CODIGO SANITARIO, Y SUS DISPOSICIONES REGLAMENTARIAS. — Ed. Porrúa, S.A. México, 1980.
- 16) COMBS G.F. and BOSSARD E.H.: Comparison of Growth Response to Virginiamycin and other Antibiotics. Poult. Sci., 42: 681-685 (1963).
- 17) COTTEREAU, Ph.: Aspects Economiques et Médicaux de l'Usage des Additifs Alimentaires. Bull. Soc. Vét. Méd. Comp. Lyon, 79: 17-28 (1977).
- 18) CRAVENS W.W. and HOLCK G.L.: Economic Benefits to the Livestock Producer and to the Consumer from the Use of Additives. J. Anim. Sci., 31: 1102-1106 (1970).
- 19) DEAY J. and MOELLER M.W.: Influence of Bambermycins on Salmonella Infection and Antibiotic Resistance in Calves. J. Anim. Sci., 44: 734-738 (1977).
- 20) DINIUS D.A., OLTJEN R.R., RUMSEY T.S.: Pelleted Forage - Diets Plus Supplemental Energy and Feed Additives for Finishing Beef Cattle. J. Anim. Sci., 41: 868-875 (1975).
- 21) EYSEN H. and DE SOMER P.: Effects of Antibiotics on --- Growth and Nutrient Absorption of Chicks. Poult. Sci., - 42: 1373-1379 (1963).
- 22) FERRANDO R., BOST J. et BRENOT D.: Action des Antibiotiques sur l'Absorption Intestinale. C.R. Acad. Sci., 236: 1618-1620 (1953).

- 23) FERRANDO R.: Future of Additives in Animal Feeding. World Rev. Nutr. Diet., 22: 183-235 (1975).
- 24) FERRANDO R.: Hormones, Antihormones et Antibiotiques --- dans l'Alimentation des Volailles. Ann. Nutr. et Alim., 8: 359-392 (1954).
- 25) FERRANDO R.: Les additifs en Nutrition Animale, Effets sur l'Homme, les Animaux et l'Environnement. Livest. --- Prod. Sci., 6: 67-92 (1979).
- 26) FEVRIER et VACHEL J.P.: Adjonction de Pénicilline et --- d'Auréomycine a un Régime Dépourvu de Protéines Animales. Ann. Zootech., 4: 136-138 (1955).
- 27) FEVRIER R., VACHEL J.P., MICHEL M.: Destruction des anti-biotiques dans le tube Digestif. Ann. Zootech., 4: 144-145 (1955).
- 28) FEVRIER R., VACHEL J.P., MICHEL M.: Stockage des antibio-tiques dans les Organes et les Tissus. Ann. Zootech., 4: 139-143 (1955).
- 29) FEVRIER R., VACHEL J.P., MICHEL M.: Teneur en Vitamine - B₁₂ du Foie et du Contenu de l'Intestin. Ann. Zootech. 4: 145-149 (1955).
- 30) FOSTER W.H.: An Evaluation of Food Additives for Broiler Production. Br. Poultry Sci., 19: 55-59 (1978).
- 31) FRANCOIS A.C.: Mode of Action of Antibiotics on Growth. World Rev. Nutr. Diet., 3: 22-64 (1963).
- 32) GARDNER P.: Antibiotics in Animal Feeds. J. Infect. Dis., 138: 101-104 (1978).
- 33) GEDEK B.: Emploi d'Antibiotiques a Doses Nutritives, Pro-phylactiques et Thérapeutiques et Développement de Résis-tances chez les Bactéries Intestinales. Rev. Méd. Vét., 130: 265-283 (1979).
- 34) GILLIAM HENRY C. and ROD MARTIN J.: Economic Importance of Antibiotics in Feeds to Producers and Consumers of --- Pork, Beef and Veal. J. Anim. Sci., 40: 1241-1257 (1975).
- 35) GIRARD R.. Le Popol-Vuh, Histoire Culturelle des Maya-quichés. Ed. Payot, Paris 1972.
- 36) GOUNELLE DE PONTANEL H.: Sur l'Usage des Antibiotiques.

- Cah. Méd. Vét., 46: 5-7 (1977).
- 37) GUEST B.G.: Status of FDA'S Program on the Use of Antibiotics in Animal Feeds. J. Anim. Sci., 42: 1052-1057 -- (1976).
- 38) HAGSTEN I., GRANT R.J., COMBS G.E., O'KELLEY R.: Effect of Bambermycins on Performance of Growing Finishing Swine. J. Anim. Sci., 47: 1233-1238 (1978).
- 39) HETH D.A., BIRD H.R.: Growth Responses of Chicks to Antibiotics from 1950 to 1961. Poult. Sci., 41: 755-760 ---- (1962).
- 40) HOUWELING G.D. VAN, GAINER J.H.: Public Health Concerns relative to the use of Subtherapeutic Level of Antibiotics in Animal Feeds. J. Anim. Sci., 46: 1413-1424 ----- (1978).
- 41) JEFFRIES L., COLEMAN K. and BUNYAN J.: Antimicrobial Substances and Chicks Growth Promotion: Comparative Studies on Selected Compounds in Vitro and in Vivo. Br. Poult. - Sci., 18: 295-308 (1977).
- 42) KING J.O.L.: The Continue Feeding of two Antibiotics to Growing Rabbits. Br. Vet, J., 123: 453-458 (1967).
- 43) KING J.O.L.: The Feeding of Penicilin to Rabbits. Br. -- Vet. J., 122: 112-116 (1966).
- 44) KING J.O.L.: the Feeding of Virginiamycin to Growing Rabbits. Vet. Tec., 89: 677-679 (1971).
- 45) KING J.O.L.: the Response of Growing Rabbits to the Feeding of an Antibiotic. Vet. Rec., 49: 1411-1414 (1962).
- 46) KISER J.S.: Perspective on the Use of Antibiotics in Animal Feeds. J. Anim. Sci., 42: 1058-1072 (1976).
- 47) LANGLOIS B.E., CROMWEL G.L., HAYS V.W.: Influence of Type of Antibiotic and Length of Antibiotic Period on Performance and Resistance of Antibiotic Resistant Enteric Bacteria in Growing Finishing Swine. J. Anim. Sci., 46: 1383-1396 (1978).
- 48) LOUGNON J.: Premiers Résultats Expérimentaux Concernant l'Efficacité du Nosiheptide. Cah. Méd. Vét., 46: 88-101 (1977).

- 49) MADGE D.S.: Effect of Antibiotics on Intestinal Absorption in Mice. Br. J. Nutr., 23: 637-646 (1969).
- 50) MCKAY W.M.: the Use of Antibiotics in Animal Feed in United Kingdom. World Poult. Sci..J., 31: 116-126 (1975).
- 51) MOELLER M.W., WAIBEL P.E., QUARLES C.L., KLING H.F., WALDROUP P.W., POTTER L.M. and SULLIVAN T.W.: Response of - Turkeys to Graded Levels of Bambermycins. Poult. Sci., - 55: 1166-1168 (1976).
- 52) MOREELS A.: Etude de l'Activité de l'Avoparcine chez le Porc. Conférence donnée à Paris, Mars 1977.
- 53) NORDEN DE MEXICO: STAPAC-500 EN AVES Y CERDOS. 1976.
- 54) NORMAN COMBEN B.: Understanding Feed Additives. Vet. Rec. 86: 715-718 (1970).
- 55) PICARD M.: Etude de l'Efficacité " Facteur de Croissance " du Nosiheptide. Cah. Méd. Vét., 46: 84-87 (1977).
- 56) POHL P. et THOMAS J.: Utilisation des Antibiotiques en - Production Animale et Risques d'Apparition de Souches Résistantes chez l'Homme. L'Alimen. et la Vie, 66: 252-257 (1978).
- 57) PRANGE T., DUCRUIX A., PASCARD C.: Structure of Nosiheptide, a Polythiazole-Containing Antibiotic. Nature, 265: 189-190 (1977).
- 58) RAIBAUD P. et DICKINSON A.B.: Modifications observées -- dans la Microflore du Tube Digestif des Animaux après Antibiosupplémentation à Taux Faible. Cah. Méd. Vét., 38: 175-180 (1969).
- 59) SHIMADA MIYASAKA A.: Empleo de Antibióticos en la alimentación de Cerdos. Ciencia Veterinaria, México, 1: 287-293 (1978).
- 60) SPOERL R. VON und KIRCHGBNER M.: Avoparcin-Lauril-Sulfat in der Broilerfütterung. Arch. Geflügelk, 42: 52-55 ---- (1978).
- 61) VICARD J.R.: Facteurs de Croissance Antibiotisme et Antiprotéolyse Tissulaire. Bull. Acad. Vét., 48: 293-297 --- (1975).

- 62) VIDEAU D.: Antibiotiques, Résistances Multiples et Résistances Croisées. Cah. Méd. Vét., 46: 84-87 (1977).
- 63) VINCENT P.: Usage Vétérinaire des Antibiotiques, Effets Secondaires chez l'Homme. Bull. Soc. Vét. et Méd. Comp. Lyon, 79: 33-39 (1977).
- 64) VISEK W.J.: The mode of Growth Promotion by Antibiotics. J. Anim. Sci., 46: 1447-1469 (1978).
- 65) WALTON J.R.: The Effect of Dietary Avoparcin on The Antibiotic Resistance Patterns of Enteric and Pharyngeal Bacteria Isolated From Broiler Chickens. Zbl. Vet. Med. B., 25: 290-300 (1978).

