



# **Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina Veterinaria

Unidad de Posgrado

## **Morfometría intestinal y desempeño productivo de cuyes (*Cavia porcellus*) de engorde suplementados con probiótico, prebiótico y simbiótico**

### **TESIS**

Para optar el Grado Académico de Doctor en Medicina  
Veterinaria

### **AUTOR**

Fernando Demetrio CARCELÉN CÁCERES

### **ASESOR**

Dr. Felipe Antonio SAN MARTÍN HOWARD

Lima, Perú

2021



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Carcelén F. Morfometría intestinal y desempeño productivo de cuyes (*Cavia porcellus*) de engorde suplementados con probiótico, prebiótico y simbiótico [Tesis de doctorado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria, Unidad de Posgrado; 2021.

---

### Metadatos complementarios

| Datos de autor                   |                                                                                           |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nombres y apellidos              | Fernando Demetrio Carcelén Cáceres                                                        |
| Tipo de documento de identidad   | DNI                                                                                       |
| Número de documento de identidad | 07933087                                                                                  |
| URL de ORCID                     | <a href="https://orcid.org/0000-0002-1299-1679">https://orcid.org/0000-0002-1299-1679</a> |
| Datos de asesor                  |                                                                                           |
| Nombres y apellidos              | Felipe Antonio San Martín Howard                                                          |
| Tipo de documento de identidad   | DNI                                                                                       |
| Número de documento de identidad | 09300356                                                                                  |
| URL de ORCID                     | <a href="https://orcid.org/0000-0001-5036-8135">https://orcid.org/0000-0001-5036-8135</a> |
| Datos del jurado                 |                                                                                           |
| Presidente del jurado            |                                                                                           |
| Nombres y apellidos              | Miguel Ángel Ara Gómez                                                                    |
| Tipo de documento                | DNI                                                                                       |
| Número de documento de identidad | 00064196                                                                                  |
| Miembro del jurado 1             |                                                                                           |
| Nombres y apellidos              | Niceas Carlos Vélchez Perales                                                             |
| Tipo de documento                | DNI                                                                                       |
| Número de documento de identidad | 19935499                                                                                  |
| Miembro del jurado 2             |                                                                                           |
| Nombres y apellidos              | Jorge Ernesto Guevara Vásquez                                                             |
| Tipo de documento                | DNI                                                                                       |
| Número de documento de identidad | 27417434                                                                                  |
| Miembro del jurado 3             |                                                                                           |
| Nombres y apellidos              | Luis Antonio Llanco Albornoz                                                              |
| Tipo de documento                | DNI                                                                                       |
| Número de documento de identidad | 10691349                                                                                  |

| Datos de investigación                                 |                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Línea de investigación                                 | B.4.2.4. Bioquímica, nutrición y alimentación animal                                                                                                                                                                                    |
| Grupo de investigación                                 | Grupo de investigación de nutrición y alimentación animal (GINAA)                                                                                                                                                                       |
| Agencia de financiamiento                              | Universidad Nacional Mayor de San Marcos.<br>Vicerrectorado de Investigación y Posgrado.<br>Programa de Promoción de Tesis de Posgrado. A17080236b-PTPDOCTO                                                                             |
| Ubicación geográfica de la investigación               | País: Perú<br>Departamento: Junín<br>Provincia: Huancayo<br>Distrito: El Mantaro<br>Instituto Veterinario de Investigación Tropical y Altura, IVITA El Mantaro de la UNMSM<br>Latitud: -11.83° S<br>Longitud: -75.40° O<br>A 3320 msnm. |
| Año o rango de años en que se realizó la investigación | Enero 2016- Marzo 2017                                                                                                                                                                                                                  |
| URL de disciplinas OCDE                                | Ciencia veterinaria<br><a href="https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#4.03.01">https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#4.03.01</a>                                                                                                              |



**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**  
Universidad del Perú. Decana de América  
**Facultad de Medicina Veterinaria**  
UNIDAD DE POSGRADO



**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS MODALIDAD VIRTUAL PARA OPTAR EL  
GRADO ACADÉMICO DE DOCTOR EN MEDICINA VETERINARIA**

En la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, siendo las 10:00 horas del día viernes 01 de octubre del 2021, el Jurado Examinador de Tesis de Grado de Doctor, presidido por el Dr. Miguel Ángel Ara Gómez y conformado por los siguientes miembros docentes: Dr. Luis Antonio Llanco Alborno, Dr. Niceas Carlos Vilchez Perales, Dr. Jorge Ernesto Guevara Vásquez y el Dr. Felipe Antonio San Martín Howard (Asesor), se dio inicio a la sustentación oral y pública de la Tesis titulada:

**“Morfometría intestinal y desempeño productivo de cuyes (*Cavia porcellus*) de engorde suplementados con probiótico, prebiótico y simbiótico”, presentado por el Magister:**

**FERNANDO DEMETRIO CARCELÉN CÁCERES**

Quien sustentó la Tesis para obtener el Grado Académico de Doctor y absolvió satisfactoriamente las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado y practicada la votación obtuvo la calificación de:  
**MUY BUENO, (17) DIECISIETE**

A continuación, el Presidente del Jurado recomendó a la Unidad de Posgrado de la Facultad de Medicina Veterinaria, proponga el otorgamiento del Grado Académico de Doctor en Medicina Veterinaria, al Magister Fernando Demetrio Carcelén Cáceres.

Siendo las 11:50 am horas del día viernes 01 de octubre de 2021, se dio por concluido el acto académico, suscribiéndose la presente Acta.



Firmado digitalmente por ARA  
GÓMEZ Miguel Ángel FAU  
20148092282 soft  
Motivo: Soy el autor del documento  
Fecha: 02.10.2021 00:12:04 -05:00

.....  
Dr. Miguel Ángel Ara Gómez (P.P.D.E.)  
Presidente

.....  
Dr. Niceas Carlos Vilchez Perales  
Miembro

.....  
Dr. Luis Antonio Llanco Alborno (P.C.T.C.)  
Miembro

.....  
Dr. Jorge Ernesto Guevara Vásquez (P.A.T.C.)  
Miembro



Firmado digitalmente por SAN  
MARTÍN HOWARD Felipe Antonio  
FAU 20148092282 soft  
Motivo: Soy el autor del documento  
Fecha: 04.10.2021 11:56:31 -05:00

.....  
Dr. Felipe Antonio San Martín Howard (P.P.D.E.)  
Miembro (Asesor)



Firmado digitalmente por GAVIDIA  
CHUCÁN Cesar Miguel FAU  
20148092282 soft  
Motivo: Soy el autor del documento  
Fecha: 04.10.2021 19:20:38 -05:00

.....  
Dr. Cesar Miguel Gavidia Chucán (P.P.D.E.)  
Director de la Unidad de Posgrado

*“Un poco de Ciencia no nos aparta de Dios, nos aproxima”*

## **Dedicatoria**

A mi amada esposa, Moniquita por todo el apoyo, comprensión, amor y paciencia que me brindó para poder culminar mi tesis doctoral.

*“Amada mía, desde que me miraste mi corazón te pertenece. Es tuyo desde que lo envolviste entre los hilos de tu collar”*

*Cantares 4:9*

A mis queridos hijos, Andreita, Marianito y Marcelito. Los amo y quiero con todo mi corazón.

*“Los hijos son un regalo del Señor; los frutos del vientre son nuestra recompensa”*

*Salmo 127:3*

*“El que honra a sus padres cosecha bendiciones”*

A don “Juan” y a doña “María” mis amados padres, por haberme enseñado andar por el camino correcto de la vida.

Y la biblia dice:

*“Honrarás a tu padre y a tu madre, para que tu vida se alargue en la tierra que yo, el Señor tu Dios, te doy”*

*Exodo 20:12*

A mi amado hermano Juan, por ser siempre mi ejemplo de constancia y superación.

*“El que ama a su hermano, permanece en la luz y no hay causa de tropiezo en él”*

*1 Juan 2:10*

A mi extrañable amigo y hermano Arnaldo Alvarado Sanchez, el cuál el señor se lo llevo muy temprano a su lado

*“Jesús le dijo: Yo soy la resurrección y la vida; el que cree en mí, aunque muera, vivirá”*

*Juan 11:25*

*“El principio de la sabiduría es el temor a Jehova”  
Proverbios 1:7*

## **Agradecimientos**

A Dios por haberme brindado momentos maravillosos y porque siempre ha iluminado mis caminos

*“El Señor es mi fuerza y mi escudo; mi corazón en él confía; de él recibo ayuda. Mi corazón salta de alegría, y con cánticos le daré gracias”  
Salmo 28:7*

*“El que siembra amistades y amigos cosecha felicidades”*

A mi asesor, amigo y hermano Felipe San Martín Howard, por haberme enseñado y guiado por el camino de la investigación. Mi eterno agradecimiento a su persona.

*“Aunque uno se aparte del temor al Todopoderoso, el amigo no le niega su lealtad”*

*Job 6:14*

A mis amigos y colegas del Laboratorio de Bioquímica, Nutrición y Alimentación animal: Miguel Ara Gómez y Sandra Bezada Quintana, por su apoyo incondicional para sacar adelante mi tesis doctoral.

A mis amigos del Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Animal: Rosa Perales Camacho y Gilberto Santillán Altamirano por haberme ayudado en la realización del trabajo de investigación.

A mis amigos de la Estación Experimental El Mantaro, Centro de Investigaciones IVITA: Ronald Jiménez Aliaga y Amaparo Huamán Cristobal por todo el apoyo prestado en el desarrollo de la parte experimental en dicha estación.

A mis compadres y amigos: Luis Lizarzaburu Pedreros y Lilia Llanto Chávez por su amistad y consejos para la realización de mi tesis doctoral

A mis queridos amigos y ahijados Felipe García Ruiz y Rocío Sandoval Monzón por su valioso apoyo para la culminación de este trabajo de investigación.

*“En todo tiempo ama el amigo; para ayudar en la adversidad nació el hermano”*

*Proverbios 17:17*

## Índice

|                                                                       |      |
|-----------------------------------------------------------------------|------|
| Dedicatoria .....                                                     | ii   |
| Agradecimientos.....                                                  | iii  |
| Índice.....                                                           | iv   |
| Lista de cuadros .....                                                | viii |
| Lista de figuras.....                                                 | x    |
| Lista de apéndices.....                                               | xi   |
| Lista de abreviaturas .....                                           | xiii |
| I. INTRODUCCIÓN.....                                                  | 1    |
| 1.1 Formulación del problema.....                                     | 4    |
| 1.2 Hipótesis .....                                                   | 5    |
| 1.3 Objetivo general .....                                            | 5    |
| II. REVISIÓN BIBLIOGRAFICA.....                                       | 6    |
| 2.1 Fisiología digestiva del cuy.....                                 | 6    |
| 2.2 Morfología intestinal .....                                       | 8    |
| 2.3 Barrera intestinal.....                                           | 10   |
| 2.4 Integridad intestinal .....                                       | 11   |
| 2.4.1 Definición de integridad intestinal.....                        | 11   |
| 2.4.2 Integridad intestinal y permeabilidad intestinal.....           | 12   |
| 2.4.3 Alteración de la integridad intestinal .....                    | 14   |
| 2.5 Microbiota intestinal .....                                       | 15   |
| 2.5.1 Funciones del microbiota intestinal .....                       | 17   |
| 2.5.2 Interacción entre el microbiota intestinal y el hospedero ..... | 22   |
| 2.6 Modulación de la microbiota intestinal.....                       | 25   |
| 2.6.1 Antibióticos promotores de crecimiento .....                    | 26   |
| 2.6.2 Prebiótico .....                                                | 28   |
| 2.6.3 Probiótico .....                                                | 37   |
| 2.6.4 Simbiótico.....                                                 | 46   |
| III MATERIALES Y MÉTODOS.....                                         | 50   |
| 3. 1 Lugar del estudio .....                                          | 50   |
| 3.2 Animales experimentales.....                                      | 51   |
| 3.3 Dieta base .....                                                  | 51   |
| 3.4 Instalaciones y equipos.....                                      | 52   |

|                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.5 Ensayos .....                                                                                                                                                                                                                                                          | 52  |
| 3.5.1 Arreglo experimental .....                                                                                                                                                                                                                                           | 54  |
| 3.5.2 Tratamientos.....                                                                                                                                                                                                                                                    | 54  |
| 3.5.3 Suplementación de las dietas .....                                                                                                                                                                                                                                   | 55  |
| 3.6 Parámetros evaluados .....                                                                                                                                                                                                                                             | 59  |
| 3.6.1 Productivos .....                                                                                                                                                                                                                                                    | 59  |
| 3.6.2 Morfología intestinal.....                                                                                                                                                                                                                                           | 60  |
| 3.7 Diseño experimental y análisis estadístico .....                                                                                                                                                                                                                       | 63  |
| IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....                                                                                                                                                                                                                                            | 66  |
| 4.1 Ensayo I:.....                                                                                                                                                                                                                                                         | 66  |
| 4.1.1 Parámetros productivos .....                                                                                                                                                                                                                                         | 66  |
| 4.1.2 Morfología intestinal.....                                                                                                                                                                                                                                           | 68  |
| 4.2 Ensayo II: .....                                                                                                                                                                                                                                                       | 73  |
| <i>“Efecto de la inclusión de diferentes niveles de prebiótico en la dieta cuyes de engorde</i><br><i>(Cavia porcellus) sobre los parámetros productivos y morfolología intestinal”.</i> ....                                                                              | 73  |
| 4.2.1 Parámetros productivos .....                                                                                                                                                                                                                                         | 73  |
| 4.2.2 Morfología intestinal.....                                                                                                                                                                                                                                           | 76  |
| 4.3 Ensayo III:.....                                                                                                                                                                                                                                                       | 82  |
| <i>“Efecto de la suplementación de prebiótico, probiótico y simbiótico como reemplazo del</i><br><i>antibiótico promotor de crecimiento en la dieta de cuyes (Cavia porcellus) de engorde</i><br><i>sobre los parámetros de productivos y morfología intestinal”</i> ..... | 82  |
| 4.3.1 Parámetros productivos .....                                                                                                                                                                                                                                         | 82  |
| 4.3.2 Morfología intestinal.....                                                                                                                                                                                                                                           | 84  |
| 4.4 Comentarios generales.....                                                                                                                                                                                                                                             | 89  |
| V CONCLUSIONES.....                                                                                                                                                                                                                                                        | 91  |
| VI. RECOMENDACIONES.....                                                                                                                                                                                                                                                   | 92  |
| VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....                                                                                                                                                                                                                                      | 93  |
| VIII APÉNDICES.....                                                                                                                                                                                                                                                        | 143 |

## Resumen

El objetivo del estudio fue evaluar el efecto de la suplementación de probiótico, prebiótico y simbiótico en la dieta del cuy de engorde sobre los parámetros productivos (ganancia peso: GP, consumo total de materia seca: CTMS, índice de conversión alimenticia: ICA), y la morfología intestinal (longitud de vellosidad: LV, ancho de vellosidad: AV, profundidad de la cripta de Lieberkühn: PCL y la relación: LV/PCL). El estudio se realizó en tres ensayos. Se eligieron aleatoriamente 50 crías machos destetados (14 días) por ensayo. Los ensayos se evaluaron mediante un diseño completamente aleatorio. Los ensayos I y II, evaluaron el efecto de los niveles crecientes del probiótico (PROB) y prebiótico (PREB) respectivamente. El ensayo III, contempló un arreglo factorial (PROB y PREB) y dos niveles (con y sin) más un tratamiento adicional como control positivo (antibiótico promotor de crecimiento: APC). El ICA mostró una reducción lineal significativa ( $p < 0.05$ ) como respuesta a niveles crecientes del probiótico y prebiótico. La PCL en duodeno e íleon tuvieron una respuesta cuadrática significativa ( $p < 0.05$ ) con el probiótico. La LV, AV y relación LV/PCL tuvieron una respuesta significativa lineal ( $p < 0.05$ ) a la suplementación del prebiótico. La suplementación con probiótico y prebiótico tuvieron un efecto aditivo altamente significativo ( $p < 0.01$ ) sobre el ICA. Además, la adición de probiótico de manera individual mostró una respuesta aditiva en la GP. Se concluye que la inclusión conjunta en la dieta de probiótico y prebiótico (simbiótico), mejoraron los parámetros productivos y morfología intestinal de manera significativa que cuando se suplementa individualmente.

Palabras claves: índice conversión alimenticia, longitud vellosidad, morfología intestinal, profundidad de la cripta, suplementación,

## Abstract

The objective of this study was to evaluate the effect of probiotic, prebiotic, and symbiotic supplementation in the diet of fattening guinea pigs on the productive parameters (weight gain: GP, total dry matter consumption: CTMS, feed conversion index: ICA), and intestinal morphology (villus length: LV, villus width: AV, depth of Lieberkuhn's crypt: PCL and the ratio: LV / PCL). The study passed by three control tests. 50 weaned male pups (14 days) were randomly chosen per trial. The trials were assessed using a completely randomized design. The trials I and II evaluated the effect of increasing levels of the probiotic (PROB) and prebiotic (PREB). The trial III included a factorial arrangement (PROB and PREB) and two levels (with and without) plus an additional treatment as a positive control (growth-promoting antibiotic: APC). The ICA showed a significant linear reduction ( $p < 0.05$ ) in response to the increasing levels of the probiotic and prebiotic. The PCL in the duodenum and ileum had a significant quadratic response ( $p < 0.05$ ) with the probiotic. The LV, VA and LV / PCL ratio had significant linear response ( $p < 0.05$ ) to the prebiotic supplementation. Probiotic and prebiotic supplementation had a highly significant additive effect ( $p < 0.01$ ) on ICA. Furthermore, the addition of probiotic individually showed an additive response in GP. It is concluded that the joint inclusion in the diet of probiotic and prebiotic (symbiotic) improved the productive parameters and intestinal morphology significantly; when supplemented individually, the productive effects were less.

**Keywords:** feed conversion index, villus length, intestinal morphology, crypt depth, supplementation.

## Lista de cuadros

|                                                                                                                                                                                                                                 |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Cuadro 1.</b> Análisis proximal de la dieta base ofrecida a los cuyes en los tres ensayos                                                                                                                                    | <b>52</b> |
| <b>Cuadro 2.</b> Esquema de contraste para el estudio de las diferentes respuestas de niveles de probiótico (Ensayo I).                                                                                                         | <b>64</b> |
| <b>Cuadro 3.</b> Esquema de contraste para el estudio de las diferentes respuestas de niveles de prebiótico (Ensayo II).                                                                                                        | <b>65</b> |
| <b>Cuadro 4.</b> Esquema de contraste del ensayo III para el estudio de las diferentes respuestas y la interacción.                                                                                                             | <b>65</b> |
| <b>Cuadro 5.</b> Respuestas de diferencia de medias, lineal y cuadrática a los niveles graduales de probiótico y la influencia del zinc bacitracina con relación a los parámetros productivos de cuyes de engorde.              | <b>67</b> |
| <b>Cuadro 6.</b> Respuestas de diferencia de medias, lineal y cuadrática a los niveles graduales de probiótico y la influencia del zinc bacitracina con relación a los parámetros de morfología intestinal de cuyes de engorde. | <b>69</b> |
| <b>Cuadro 7.</b> Respuestas de diferencia de medias, lineal y cuadrática a los niveles graduales de prebiótico y la influencia del zinc bacitracina con relación a los parámetros productivos de cuyes de engorde.              | <b>74</b> |
| <b>Cuadro 8.</b> Respuestas de diferencia de medias, lineal y cuadrática a los niveles graduales de prebiótico y la influencia del zinc bacitracina en relación a los parámetros de morfología intestinal de cuyes de engorde.  | <b>77</b> |

**Cuadro 9.** Medias ( $n = 10$ ) y contrastes de la suplementación alimenticia con probióticos, prebióticos y simbiótico en relación con los parámetros productivos de cuyes de engorde. **83**

**Cuadro 10.** Medias ( $n = 10$ ) y contraste de la suplementación alimenticia con probióticos, prebióticos y simbióticos sobre los parámetros de morfología intestinal de cuyes de engorde. **86**

## Lista de figuras

- Figura 1.** *“Corte histológico de duodeno de cuy (100x de aumento), donde se muestran la medición correspondiente a la longitud de la vellosidad intestinal”.* **61**
- Figura 2.** *“Corte histológico de duodeno de cuy (100x de aumento), donde se muestran la medición correspondiente al ancho de la vellosidad intestinal”.* **61**
- Figura 3.** *“Corte histológico de duodeno de cuy (100x de aumento), donde se muestran la medición correspondiente a la profundidad de la cripta de Lieberkühn de la vellosidad intestinal”.* **62**

## Lista de apéndices

|                                                                                                                                                                                                             |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Apéndice 1:</b> Análisis de varianza de los parámetros productivos del efecto de la inclusión de diferentes niveles de probiótico en cuyes de engorde ( <i>Cavia porcellus</i> ) (Ensayo 1)              | <b>143</b> |
| <b>Apéndice 2:</b> Análisis de varianza del efecto de la inclusión de diferentes niveles de probiótico en cuyes de engorde ( <i>Cavia porcellus</i> ) sobre la morfología intestinal del duodeno (Ensayo 1) | <b>144</b> |
| <b>Apéndice3:</b> Análisis de varianza del efecto de la inclusión de diferentes niveles de probiótico en cuyes de engorde ( <i>Cavia porcellus</i> ) sobre la morfología intestinal del yeyuno (Ensayo 1)   | <b>145</b> |
| <b>Apéndice 4:</b> Análisis de varianza del efecto de la inclusión de diferentes niveles de probiótico en cuyes de engorde ( <i>Cavia porcellus</i> ) sobre la morfología intestinal del íleon (Ensayo 1)   | <b>146</b> |
| <b>Apéndice 5:</b> Análisis de varianza del efecto de la inclusión de diferentes niveles de prebiótico en cuyes de engorde ( <i>Cavia porcellus</i> ) sobre los parámetros productivos (Ensayo 2)           | <b>147</b> |
| <b>Apéndice 6:</b> Análisis de varianza del efecto de la inclusión de diferentes niveles de prebiótico en cuyes de engorde ( <i>Cavia porcellus</i> ) sobre la morfología intestinal del duodeno (Ensayo 2) | <b>148</b> |
| <b>Apéndice 7:</b> Análisis de varianza del efecto de la inclusión de diferentes niveles de prebiótico en cuyes de engorde ( <i>Cavia porcellus</i> ) sobre la morfología intestinal del yeyuno (Ensayo 2)  | <b>149</b> |

|                                                                                                                                                                                                                                  |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Apéndice 8:</b> Análisis de varianza del efecto de la inclusión de diferentes niveles de prebiótico en cuyes de engorde ( <i>Cavia porcellus</i> ) sobre la morfología intestinal del íleon (Ensayo 2)                        | <b>150</b> |
| <b>Apéndice 9:</b> Análisis de varianza de los parámetros productivos de efecto de la suplementación de probiótico, prebiótico y simbiótico en la dieta de cuyes de engorde ( <i>Cavia porcellus</i> ) (Ensayo 3)                | <b>151</b> |
| <b>Apéndice 10:</b> Análisis de varianza del efecto de la suplementación de probiótico, prebiótico y simbiótico en la dieta de cuyes de engorde ( <i>Cavia porcellus</i> ) sobre la morfología intestinal del duodeno (Ensayo 3) | <b>152</b> |
| <b>Apéndice 11:</b> Análisis de varianza del efecto de la suplementación de probiótico, prebiótico y simbiótico en la dieta de cuyes de engorde ( <i>Cavia porcellus</i> ) sobre la morfología intestinal del yeyuno (Ensayo 3)  | <b>153</b> |
| <b>Apéndice 12:</b> Análisis de varianza del efecto de la suplementación de probiótico, prebiótico y simbiótico en la dieta de cuyes de engorde ( <i>Cavia porcellus</i> ) sobre la morfología intestinal del íleon (Ensayo 3)   | <b>154</b> |

## Lista de abreviaturas

|             |   |                                                  |
|-------------|---|--------------------------------------------------|
| <b>AGCC</b> | : | ácidos grasos de cadena corta                    |
| <b>AGV</b>  | : | ácidos grasos volátiles                          |
| <b>APC</b>  | : | antibióticos promotores de crecimiento           |
| <b>AR</b>   | : | almidón resistente                               |
| <b>AV</b>   | : | ancho de la vellosidad intestinal                |
| <b>CEI</b>  | : | células epiteliales intestinales                 |
| <b>CTMS</b> | : | consumo total de materia seca                    |
| <b>DCA</b>  | : | diseño completamente aleatorio                   |
| <b>FD</b>   | : | fibra dietética                                  |
| <b>GP</b>   | : | ganancia de peso                                 |
| <b>ICA</b>  | : | índice de conversión alimenticia                 |
| <b>II</b>   | : | integridad intestinal                            |
| <b>GALT</b> | : | tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal  |
| <b>LV</b>   | : | longitud de la vellosidad intestinal             |
| <b>MI</b>   | : | microbiota intestinal                            |
| <b>MO</b>   | : | microorganismos                                  |
| <b>MOS</b>  | : | mananooligosacáridos                             |
| <b>NOD</b>  | : | nucleótidos de unión de receptor                 |
| <b>OMS</b>  | : | Organización Mundial de la Salud                 |
| <b>PCL</b>  | : | profundidad de la cripta de Lieberkühn           |
| <b>PMAM</b> | : | patrones moleculares asociados a microorganismos |
| <b>PRR</b>  | : | receptores de reconocimiento de patrones         |
| <b>SI</b>   | : | sistema inmune                                   |
| <b>TE</b>   | : | tejido epitelial                                 |
| <b>TGI</b>  | : | tracto gastrointestinal                          |
| <b>TSLP</b> | : | linfopoyetina del estroma tímico                 |
| <b>UE</b>   | : | uniones estrechas                                |
| <b>VI</b>   | : | vellosidades intestinales                        |

## I. INTRODUCCIÓN

La crianza de cuyes es una actividad ancestral propia de las regiones andinas de Colombia, Ecuador, Perú y Bolivia, la cual está extendiéndose como un sistema productivo comercial debido a las ventajas nutricionales que presenta la carne de cuy. Sin embargo, la crianza de esta especie en pozas expone a los animales a enfermedades infecciosas clínicas como subclínicas; las cuales, en su mayoría, comprometen el epitelio del tracto gastrointestinal (Chauca, 1997; Jiménez y Huamán, 2010; Ortega *et al.*, 2015, Bazan *et al.*, 2019).

La integridad del epitelio intestinal es sumamente importante dentro de la producción animal, puesto que su equilibrio y buen estado son esenciales para un buen desempeño productivo (Kogut y Asernault, 2016). Además, se considera como un punto crítico de control para asegurar un crecimiento uniforme y eficiente de los animales ya que se relaciona con el revestimiento del intestino, y su correcto mantenimiento mejora las funciones metabólicas como la digestión, secreción, absorción y transporte de nutrientes

(Celi *et al.*, 2017). Con una adecuada integridad del epitelio intestinal se consigue una eficiente absorción de nutrientes, además de impedir la fijación y multiplicación de agentes patógenos en la mucosa intestinal, con lo que se previene el desarrollo de enfermedades entéricas (Markowiak y Slizewska, 2017). Una manera indirecta de valorar la integridad intestinal es la medición de los parámetros de la morfología intestinal.

Para conservar la integridad intestinal y favorecer sus efectos positivos se usan antibióticos promotores de crecimiento (APC) en dosis subterapéuticas con muy buenos resultados en producción animal; sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2001) viene dictando medidas a fin de evitar el uso de los antimicrobianos en general; de esta manera, señala textualmente que *“las pruebas científicas demuestran que el uso excesivo de los antibióticos en los animales puede contribuir a la aparición de resistencia a estos fármacos”*. Asimismo, declara que se pone en riesgo la inocuidad alimentaria y, por consiguiente, la salud pública (Ardoino, 2017). El impacto de estos pronunciamientos ha llevado a modificar la legislación de la Comunidad Europea, en cuanto al uso de APC (Rocha *et al.*, 2015); sin embargo, Perú todavía no presenta cambios normativos ni legales que limiten el uso de estos fármacos.

Frente a este escenario surge una creciente demanda de alternativas a los APC en el control productivo de crianza. Entre las sustancias posibles, se destacan los probióticos, prebióticos y simbióticos, conocidos también con el nombre de nutraceuticos; los cuales representan un avance terapéutico y seguro.

Los prebioticos son definidos como ingredientes que pueden ser fermentados selectivamente por un grupo de bacterias permitiendo cambios puntuales en la estructura

como en la acción de la microbiota del tracto gastrointestinal (TGI) del hospedero provocándole aprovechamientos sobre su salud y su bienestar (Gibson *et al.*, 2004; Roberfroid 2007).

Fuller (1989) definió a los probióticos como "*microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren beneficios a la salud del huésped, mejorando el equilibrio del microbiota en el intestino*". Los simbióticos se definen como suplementos nutricionales que mezclan bacterias probióticas con carbohidratos fermentables seleccionados como prebióticos con el objetivo de que actúen juntos en una forma sinérgica modulando la microbiota del TGI con el objetivo de mejorar la salud intestinal (Lépine y de Vos, 2018; Beski *et al.* 2015).

La aplicación de los prebióticos, probióticos y simbióticos se han empleado y estudiado ampliamente, en los sistemas de crianza intensiva, representado una forma de control para los síntomas, indicios y niveles de estrés y funcionan como un impulsor natural y consustancial del crecimiento en animales como pollos de carne, ponedoras, lechones y conejos (Sugiharto, 2016; Valdizán, 2018).

Los parámetros de morfología intestinal, que como se señaló, valoran de manera indirecta la integridad intestinal, se han empleado para medir el impacto del uso de probióticos, prebióticos y simbióticos sobre los parámetros de morfología intestinal y como estos se relacionan con el desempeño productivo ( Beski y Al-Sardary, 2015). Esta afirmación esta respaldado por varios trabajos de investigación que indican que estos nutraceuticos mejoran los parámetros productivos en lechones y pollos de carne parecidos

a los observados con los APC (Awad *et al.* , 2009; Ayman *et al.* 2018; Wang *et al.* 2018; Duarte *et al.* 2020). Además, otra ventaja observada de usar estos productos es la ausencia del fenómeno de resistencia bacteriana, el cual es un aspecto importante respecto a los riesgos de salud pública y seguridad del producto (Wang *et al.* 2018).

Sin embargo, a pesar de los resultados beneficiosos obtenidos en otras especies de producción, en el Perú la información en cuyes es limitada e inconsistente. Así mismo, se desconoce la relación o efecto de niveles crecientes de probióticos y prebióticos sobre la morfología intestinal y desempeño productivo en cuyes de crianza intensiva. Por lo dicho anteriormente, se justifica la realización del presente trabajo de investigación el cual está dividido en tres ensayos, cuyo objetivo general es evaluar los efectos de la suplementación de probiótico, prebiótico y simbiótico en la dieta del cuy de engorde sobre el desempeño productivo y la morfología intestinal.

## **1.1 Formulación del problema**

La necesidad de mejorar la productividad de la crianza de cuyes hace necesario el empleo de suplementos nutricionales que estén acorde con la seguridad alimentaria, lo cual conlleva a formular la siguiente interrogante de la investigación:

¿Cuál es el efecto de los probióticos, prebióticos y simbióticos sobre la morfología intestinal y el desempeño productivo en cuyes de engorde?

## **1.2 Hipótesis**

La suplementación de probiótico y prebiótico en la dieta del cuy de engorde mejora el desempeño productivo y la morfología intestinal

## **1.3 Objetivo general**

Evaluar los efectos de la suplementación de probiótico, prebiótico y simbiótico en la dieta del cuy de engorde sobre el desempeño productivo y la morfología intestinal.

## II. REVISIÓN BIBLIOGRAFICA

### 2.1 Fisiología digestiva del cuy

El cuy (*Cavia porcellus*) es un roedor perteneciente a la familia de los *Cavidae*, de la especie herbívora monogástricos y, según su anatomía gastrointestinal, presenta una digestión fermentadora posgástrica. El inicio de la digestión enzimática comienza en el estómago para, posteriormente, seguir con la fermentación bacteriana (Sakaguche y Ohmura, 1992). Dentro de las especies herbívoras, a los cuyes se les puede clasificar, junto con los conejos, como cecotróficos (fermentadores cecales) (Karasov y Douglas, 2013)

Como fermentadores cecales, el cuy y los conejos presentan un ciego o colon voluminoso (Stevens y Hume, 1998), donde la digesta es retenida, mezclada y fermentada por microbios (Xiao *et al.*, 2015). Los conejos tienen un ciego grande y saculado, que contiene el 40% de la digestión gastrointestinal. En cambio, los cuyes poseen un ciego

más grande, que contiene 65% de la digestión gastrointestinal, y un colon más largo o voluminoso. Además, retienen la digesta por un tiempo más prolongado (Karasov y Douglas, 2013).

Los cuyes son más eficientes que los conejos, hámsteres y ratas en la fermentación y la digestión de la fibra y sus componentes (Sakaguchi *et al.*, 1986). Se ha informado también que digieren la materia orgánica y la fibra cruda tan eficientemente como los caballos y los ponis (Sakaguchi y Ohmura, 1992). Por otro lado, Celi *et al.* (2017) señalan que la fermentación en el ciego del cuy es menos eficiente que la efectuada en el rumen de los fermentadores pregástricos. Este proceso digestivo en el cuy es influenciado principalmente por el contenido de fibra y proteína del alimento; sin embargo, el cuy puede tener un comportamiento productivo adecuado con alimentos de contenido bajo y medio de proteína, debido al proceso de cecotrofia que permite la reutilización del nitrógeno (Sakaguchi y Ohmura, 1992).

La cecotrofia es una característica de los mamíferos herbívoros de tamaño pequeño a mediano. Es una ingestión de las propias heces tomadas directamente del ano y presenta una función digestiva específica. El cuy produce dos tipos de heces (las blandas y duras). Las heces blandas se originan a partir de los materiales fermentados en el ciego, contienen más agua que las heces duras y su materia seca incluye más proteínas y menos fibra. Además, son ricas en vitaminas B y K que las heces duras (Holtenius y Bjarhab, 1985; Hirakawua, 2001; Celi *et al.*, 2017)

Puente (2018) describe que con la cecotrofia ocurre una nueva digestión en el intestino anterior y, asimismo, en el estómago, con absorción y liberación de un conjunto

importante de nutrientes. Este proceso es favorable para el cuy porque permite que la proteína de alto valor biológico sintetizadas por las bacterias que crecen en las cámaras de fermentación distales (ciego y colon) no se pierda en las heces, sino que se reintroduzca dentro del TGI del animal para ser utilizadas (Karasov y Douglas, 2013). Además, el cuy utiliza otros productos sintetizados por las bacterias como vitaminas o restos no digeridos de nutrientes esenciales como los ácidos grasos, los cuales son usados como fuente de energía y cubren los requerimientos de mantenimiento por el animal (Leiber *et al.*, 2008). Mediante la cecotrofia, se superan las deficiencias que presenta la fermentación que se realiza en el intestino distal o grueso, como la absorción limitada y la pérdida de proteína microbiana sintetizada (Dehorityc, 2002)

## **2.2 Morfología intestinal**

El intestino delgado es la porción del tracto gastrointestinal (TGI), donde se realiza la mayor parte de la digestión y absorción de nutrientes. Esta formado por tres porciones anatómicas a medida que avanza caudalmente desde del duodeno, seguido del yeyuno y el íleon (REECE, 2006). Cada una de estas porciones tiene características histológicas que permiten una pronta identificación con el uso de microscopía (SILVA, 2018).

La pared del intestino delgado es la única barrera entre el contenido luminal y el tejido subyacente y está formada por la serosa y la muscularis que constituyen el tejido muscular y forman la capa externa del intestino. La capa interna de la pared intestinal esta formada por la submucosa y la mucosa. La submucosa está compuesta por tejido conectivo, vasos sanguíneos y vasos linfáticos. La mucosa es la que está en contacto cercano con el microbiota intestinal (MI) y el contenido luminal y es de las regiones del

organismo que recibe la mayor carga antigénica (Gibson y Roberfroid, 1995; Salvo-Romero *et al.*, 2015).

La mucosa intestinal tiene dos objetivos fundamentales: el primero es constituir una barrera selectiva para nutrientes, agua y iones y el segundo proteger al hospedador contra infecciones intestinales. Por lo tanto, el mantenimiento de la mucosa intestinal es importante para la homeostasis del organismo (Chelakkot *et al.*, 2018). La mucosa consiste en una capa de células epiteliales intestinales (CEI), cubierta por una capa de moco (Salvo-Romero *et al.*, 2015). Ella está muy plegada en el intestino delgado donde resulta en la formación de criptas y vellosidades, mientras que no hay vellosidades en el colon.

Las vellosidades intestinales (VI) son protuberancias de la lámina propia, que se proyectan en el lumen intestinal y que sirven para ampliar la digestión y el área de absorción de acuerdo con la región. Las VI están presentes a lo largo del intestino delgado, siendo más largas en el duodeno, acortándose a medida que avanzan hacia el intestino grueso (Bruncer, 2013). Las vellosidades están revestidas por un epitelio columnar simple y formadas por enterocitos, células caliciformes y células enteroendocrinas. Estas células son responsables de la digestión y absorción de nutrientes, producción de moco y control de la actividad de las células epiteliales respectivamente (Celi *et al.*, 2016). Como consecuencia, la absorción de los nutrientes está relacionada con la altura de las VI, entendiéndose, que cuanto más grandes las vellosidades, se incrementa su capacidad de absorción (Sousa *et al.*, 2015). La superficie de las VI está formada por un borde de cepillos donde están presentes las microvellosidades que presentan la capacidad de aumentar el área de superficie de absorción (Bruncer, 2013).

Por lado, las criptas (de *Lieberkühn*) son pequeñas invaginaciones alrededor de las VI y que penetran en el tejido conectivo (Ensari y Marsh, 2018). En las criptas se realiza una actividad mitótica muy intensa de las células epiteliales principales, lo que sugiere un recambio celular muy rápido. Las células de la cripta sufren una serie de divisiones mitóticas que van migrando desde la base hasta la punta de la vellosidad. (Moore y Lemischka, 2006; Ensari y Marsh, 2018)

### **2.3 Barrera intestinal**

La mucosa intestinal necesita funcionar como una barrera selectiva, donde se permite el paso de nutrientes y se restringe el de las sustancias nocivas (toxinas y antígenos) o microorganismos (MO) patógenos (Pascual *et al.*, 2001). Cuando ocurre el descontrol de la entrada de las toxinas, antígenos o MO patógenos se dice que existe una permeabilidad intestinal aumentada, lo que da lugar, según la predisposición, a inflamaciones, infecciones, alergias u otros desórdenes o afecciones de tipo celular (Anderson *et al.*, 2010).

El paso selectivo de los nutrientes puede realizarse a través del transporte transcelular o del transporte paracelular a través de la capa epitelial de la pared celular (Arrieta *et al.*, 2006). El transporte transcelular ocurre a través de proteínas o poros de transporte específicos; mientras que el transporte paracelular ocurre entre las células epiteliales (Salvo-Romero *et al.*, 2015). En cuanto a la integridad intestinal, el transporte paracelular es el foco principal y depende de i) gradiente de concentración, ii) área de superficie, iii) tiempo y iv) permeabilidad de la barrera (Arrieta *et al.*, 2006; Stewart *et*

*al.*, 2017). La regulación de la ruta paracelular se hace principalmente a través de la interacción entre las células adyacentes, así como a través de las uniones estrechas (UE) (Arrieta *et al.*, 2006). Además, el comportamiento de la barrera selectiva es diferente entre humanos y animales. En los humanos la barrera selectiva tiene una buena tolerancia al ayuno y al estrés, y la atrofia de la mucosa es leve relacionándose con cambios en la permeabilidad intestinal (Velasco *et al.*, 2016).

## **2.4 Integridad intestinal**

La capa epitelial es la barrera final entre el contenido luminal y el hospedero. El mantenimiento e integridad de esta barrera intestinal es extremadamente importante para una buena productividad animal. El TGI absorbe los nutrientes más eficientemente y evita que se adhieran y que se repliquen los MO patógenos en la mucosa intestinal cuando está equilibrado e intacto. Además, cuando la barrera intestinal está integra se previenen las enfermedades gastrointestinales y, por lo tanto, se mejora el desempeño productivo y económico de los animales al reducir la mortalidad y morbilidad (Edens, 2003).

### **2.4.1 Definición de integridad intestinal**

El término de integridad intestinal (II) surge como resultado del control del desempeño productivo. Hoerr (2001) la define como “*la funcionalidad óptima del intestino*”. En términos productivos, puede considerársele como un punto crítico de control para asegurar un crecimiento uniforme y eficiente de los animales; esto es, porque se relaciona con el revestimiento del intestino y en su correcto mantenimiento se tiene

una buena capacidad para realizar funciones metabólicas como la digestión, la secreción, la absorción y el transporte de nutrientes (Edens, 2003; Chelakkot *et al.*, 2018).

La II prioriza al máximo los efectos de la activación del sistema inmune; además, provee los mecanismos de defensa adicionales que permiten el buen desempeño en la crianza (Betancourt, 2017). Un aspecto importante para considerar es el desarrollo completo y macroscópico del TGI, porque esto asegura la acción ininterrumpida de la II, por lo que debe promoverse en el animal a partir del nacimiento hasta la culminación del ciclo productivo (Gaviolli *et al.*, 2013). Por tales motivos, la II es a su vez un factor principal de desarrollo en la producción animal. (Faus, 2008). Al proteger la II, se optimizan los rendimientos productivos, al prevenir la inflamación del aparato digestivo (Adedokun y Olojede, 2019). Esto se explicaría, porque cualquier agresión que produzca una alteración del buen funcionamiento del intestino en los animales, es contestada desde el aparato digestivo, desviando la energía que debe de cumplir la función de la producción de carne, huevos o leche, a la función protectora en desmedro de los parámetros productivos (Hoerr, 2001). Por tal motivo, la meta principal de la II es disminuir, al máximo, los efectos de la excitación del sistema inmunitario, además de facilitar los mecanismos adicionales de defensa que faciliten el desempeño máximo de los animales de producción (Betancourt, 2017).

#### **2.4.2 Integridad intestinal y permeabilidad intestinal**

Una función crucial de las CEI es el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal, la cual permite la permeabilidad intestinal de los iones esenciales, nutrientes y

agua, pero restringe la entrada de toxinas bacterianas y patógenos (Chelakkot *et al.*, 2018). Además, es la condición de las membranas del TGI, que permite el tránsito de los nutrientes. Cuando esta se ve alterada por exceso y/o defecto se convierte en una patología de implicancias intestinal y sistémica (Vancamelbeke y Vermeire, 2017). Dentro de los principales factores que pueden alterar la permeabilidad intestinal están las infecciones intestinales y el suministro de algunos medicamentos (Pascual *et al.*, 2001). Ante esto, el uso frecuente de los antibióticos en los animales afecta la permeabilidad intestinal y hace recurrente su uso.

La función de barrera intestinal se regula a través de la síntesis de mucinas y proteínas de UE, las cuales son críticas para mantener la II óptima y el rendimiento productivo animal. Una expresión aberrante de las proteínas de la UE da como resultado un aumento o disminución de la permeabilidad intestinal, que conduce a trastornos intestinales y sistémicos de la misma (Vancamelbeke y Vermeire, 2017). Cuando la permeabilidad intestinal se ve disminuida ocurre una mala absorción de nutrientes. Al haber poca disponibilidad de estos, no pueden actuar como agentes de desintoxicación de los antígenos; por consiguiente, se origina una disminución del peso y se propicia la aparición de otras enfermedades (Robinson *et al.*, 2015). En cambio, cuando la permeabilidad intestinal se ve aumentada produce incremento de la entrada de patógenos, de macronutrientes mal digeridos, de antígenos relacionados con afecciones inflamatorias y autoinmunes, así como un incremento de la creación de toxinas que sobrecargan la función de detoxificación hepática y, a su vez, produce fatiga debido al alto consumo de ATP (Hoerr, 2001).

### 2.4.3 Alteración de la integridad intestinal

La integridad intestinal puede alterarse y afectar las interacciones entre las proteínas de UE, el grosor de la capa mucosa, la proliferación y muerte de CEI. Además, Cani *et al.* (2008) señalan que la microbiota intestinal puede alterar la integridad intestinal por la producción de péptidos o toxinas, por componentes estructurales celulares y por metabolitos (Camilleri *et al.*, 2012).

Varios estudios han examinado el impacto de las bacterias sobre la integridad intestinal *in vitro* como *in vivo*. Los estudios se han realizado principalmente con bacterias probióticos o con bacterias con potencial probiótico en relación con la disminución de los efectos adversos de los patógenos o trastornos intestinales inducidos (Madsen, 2007; Mennigen *et al.*, 2009).

Farhadi *et al.* (2003) señalan que una II intacta es esencial para mantener la salud y prevenir lesiones tisulares y diversas enfermedades. La barrera intestinal tiene varios componentes inmunológicos y no inmunológicos. La barrera epitelial es uno de los componentes no inmunológicos más importantes. Además, la estabilidad de la II junto con la función eficiente del sistema inmune del TGI se manifiesta en la máxima absorción de nutrientes, menor ingreso de patógenos, y un desempeño productivo óptimo. Sin embargo, cuando la II se ve alterada o deteriorada aparecen efectos directos en el rendimiento, la seguridad alimentaria y el bienestar de los animales (Betancourt, 2017; Gaviolli *et al.*, 2013).

La causa principal de la pérdida de la II son las enfermedades entéricas infecciosas (patógenos) y no infecciosas (micotoxina, aminas biógenas, algunos polisacáridos como los xilanos, glucanos o mananos). En los cuyes la enfermedad entérica infecciosa más frecuente es la salmonelosis, la cual puede afectarlos gravemente durante todo su ciclo productivo, particularmente en la lactancia (Chauca, 1997; Layme, 2010). La ocurrencia de estas patologías se debe al alimento (mala calidad, problemas de mezclado, formulación) y al mal manejo de la crianza (bioseguridad). Las excretas húmedas son un síntoma propio de la enfermedad y que sirven de medio de cultivo para bacterias patógenas que podrían producir otras enfermedades de tipo respiratorio, pododermatitis, entre otros (Chauca, 1997).

Castejon (2011), señala que existen varias maneras de evaluar la integridad intestinal. Una de ellas es a través de cortes histológicos, midiendo los parámetros morfología intestinal: “*longitud de vellosidad: LV, ancho de vellosidad: AV, profundidad de la cripta de Lieberkuhn: PCL y la relación: LV/PCL*”. Esta técnica es más utilizada en los estudios realizados para la evaluación intestinal, principalmente en producción animal. Es una técnica sencilla y económica que ofrece buenos resultados para evaluación.

## **2.5 Microbiota intestinal**

La microbiota intestinal es el conjunto de microorganismos que viven de forma perenne y natural en el TGI de un ser vivo. La microbiota intestinal se interrelaciona con

el hospedero mediante la superficie de la mucosa del intestino. Se le atribuyen funciones de regulación digestiva, nutritiva y defensiva (Combes *et al.*, 2013).

El crecimiento de la microbiota del TGI del neonato es similar para todas las especies animales (Rodríguez, 1994). Gibson *et al.* (2006) indican que en el momento del nacimiento el TGI pasa rápidamente a ser colonizado por las bacterias de la madre y el medio ambiente, hasta formar un ecosistema. Este ecosistema es complejo y la coevolución simbiótica con el hospedero modula una respuesta inmunológica, por lo que cualquier alteración de su población (disbiosis) tiene repercusiones en la salud del hospedero (Markowiak y Katarzyna, 2017).

Stevens y Hume (1998) señalan que el TGI de todos los animales contiene una amplia gama de microorganismos, muchos de los cuales comparten una relación simbiótica con sus hospederos. Esta relación simbiótica se considera esencial, porque aumenta el acceso del hospedero a los nutrientes contenidos en los alimentos ingeridos. A su vez, al ingerir los alimentos, el hospedero proporciona a los microbios un suministro constante de nutrientes y un ambiente homeostático para su sobrevivencia (Díaz *et al.*, 2019). Aunque la relación hospedero-microbio es importante en el tracto digestivo de todos los animales, muchos de los ejemplos mejor estudiados de esta relación simbiótica se pueden ver en herbívoros con una alta dependencia de alimentos fibrosos como los forrajes (Crowley *et al.*, 2017).

Díaz *et al.* (2019) indican que la estructura y la funcionalidad de la MI son cruciales para la salud del hospedero desde el proceso de adquisición y maduración de la microbiota durante todo el ciclo de productivo del animal. La MI tiene una fuerte

influencia en el desarrollo del epitelio intestinal y la modulación de las funciones fisiológicas requeridas para mantener la homeostasis intestinal (es decir, inmunidad, digestión de nutrientes e integridad de la barrera intestinal) (Martina *et al.*, 2019). A su vez, estas funciones son esenciales para optimizar la eficiencia de extracción y uso de energía por parte del hospedero (Kers *et al.*, 2018).

La MI ayuda a la digestión de los alimentos y a proteger al animal de las infecciones. Algunos microbios incluso sintetizan y proporcionan nutrientes esenciales al hospedero. Por lo tanto, comprender las funciones y las complejas relaciones simbióticas entre los microbios gastrointestinales y sus hospederos puede conducir al desarrollo de prácticas para mejorar los parámetros productivos y promover la salud animal (Díaz *et al.*, 2019).

Los estudios sobre la divergencia de la MI autoctona en el TGI de cuyes son escasos; sin embargo, aproximaciones recientes estiman que se puede encontrar un promedio de 343 géneros bacterianos en homeostasis entre sí y con el hospedero (Hildebrand *et al.*, 2012). El desequilibrio de la microbiota intestinal, en favor de bacterias indeseables, producido por situaciones de estrés, conduce a una disminución de las poblaciones benéficas y a la proliferación de las bacterias dañinas. Esta condición afecta negativamente la salud y el desempeño productivo del animal, que puede resultar en una infección intestinal grave y, en determinados casos, puede conducir a la muerte del animal (Yadav y Jha, 2019; Adedokun y Olojede, 2019).

### **2.5.1 Funciones del microbiota intestinal**

#### **2.5.1.1 Metabólica**

Debido a que la MI codifica un número mucho mayor de genes que el hospedero, realiza una variedad de funciones metabólicas que los animales no pueden hacer o solo pueden hacer en una capacidad limitada. Las bacterias intestinales pueden producir una variedad de vitaminas, sintetizar todos los aminoácidos esenciales y no esenciales, y llevar a cabo la biotransformación de la bilis (Vyas y Ranganathan, 2012).

La MI puede fermentar sustratos no digeribles por el hospedero como las fibras y el moco endógeno (Vyas y Ranganathan, 2012). La fermentación o el metabolismo de estos sustratos no digeribles por el cuy y el conejo tiene lugar en el ciego y el colon, conduce a la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Estos ácidos son absorbidos y actúan estimulando a la vez la absorción de sales y agua (Wong *et al.*, 2006; Stevens y Hume, 1998 ).

Los principales AGCC producidos son acetato, propionato y butirato. Otros productos finales bacterianos incluyen lactato, etanol, succinato, formiato, valerato, caproato, isobutirato, 2-metil-butirato e isovalerato. Los AGCC tienen un efecto protector sobre el epitelio intestinal (Wong *et al.*, 2006). Las bacterias del intestino grueso prefieren el butirato como fuente de energía, y la mayor parte se metaboliza por completo. El principal AGCC producido en el ciego y colon es el acetato, y sirve como sustrato para la biosíntesis de colesterol (Wen-Shyg Chiou *et al.*, 2000). Estos ácidos se absorben rápidamente en el intestino, luego pueden proporcionar un 40% de energía de mantenimiento a los conejos adultos, en los que el ácido butírico es una fuente directa de energía para el intestino grueso.

### **2.5.1.2 De barrera**

El concepto de barrera (o resistencia a la colonización) se basa en que la MI permanentemente implantada en el TGI dificulta la colonización de bacterias patógenas exógenas (Litvak y Bäumler, 2019). Una MI bien equilibrada preserva el rol de la barrera epitelial intestinal por intermedio de diversos procesos, en lo cual está inmerso la reposición de las proteínas que forman parte de las uniones estrechas de la CEI, la regulación positiva de genes de mucina y la competencia con las bacterias perjudiciales por la adhesión a las CEI. Además, se ha comprobado que, en animales gnotobióticos, la MI aumenta el transporte de antígeno a través de la mucosa intestinal (Vaziri *et al.*, 2012)

Se han planteado diversos mecanismos para explicar el efecto de barrera: i) La adherencia de las bacterias comensales a la mucosa puede evitar la unión y la entrada de bacterias patógenas (Combes *et al.*, 2012). En conejos, los filamentos constituyentes de la pared celular de las bacterias que colonizan el íleon reducen los sitios de unión de *Escherichia coli* enteropatógena con la mucosa intestinal (Heczko *et al.*, 2000). ii) Los microorganismos compiten por los nutrientes para mantener su nicho ecológico y hábitat al consumir todos los recursos. iii) algunas bacterias pueden impedir el desarrollo y aumento de las bacterias competidoras al elaborar sustancias antimicrobianas (Guarner y Malagelada, 2003).

### **2.5.1.3 De defensa**

El intestino de los mamíferos alberga una gran microbiota, fundamental para el desarrollo y el mantenimiento del SI del TGI del hospedero (Levy *et al.*, 2017). Este sistema es altamente especializado, y sus funciones son en gran medida independientes

del sistema inmunitario sistémico (Woof y Kerr, 2006) y sufre cambios importantes después de la colonización bacteriana del TGI (Kabat *et al.*, 2014). Esta microbiota produce una gama de derivados y metabolitos que actúan modulando las funciones inmunes intestinales del hospedero al influir en varios tipos de células, como las CEI, los fagocitos mononucleares, las células linfoides innatas y los linfocitos del tipo T (Kabat *et al.*, 2014).

Honda y Littman (2016), indican que las células T y B del SI en la mucosa intestinal, tienen fenotipos y funciones específicas de posición que están influenciados por la microbiota. Estas células juegan un papel importante en la conservación del equilibrio del sistema inmune intestinal al eliminar las respuestas a los antígenos inofensivos en el cumplimiento de la integridad de las funciones y los roles de barrera de la mucosa intestinal (Lazar *et al.*, 2018).

Yamanaka *et al.*, (2003) mencionan que animales criados en situaciones higienicas estrictas manifiestan una pérdida de la aglutinación de los linfocitos en la mucosa intestinal, atrofia en la organización de los folículos linfoides y una aglutinación baja de inmunoglobulinas circulantes. Además, señalan que rápidamente posterior a la exposición a una microbiota convencional, se incrementa la cantidad de las células linfoides en la mucosa, aumentan en tamaño y cantidad los centros germinales y, aparecen de manera rápida los folículos linfoides y las células productoras de inmunoglobulinas en la lámina propia (Helgeland *et al.*, 2004).

#### **2.5.1.4 De mantenimiento**

El TGI está habitado por una gran cantidad de MO. Estos viven en una relación mutualista con su hospedero y ayudan en la degradación de los carbohidratos complejos (Schroeder y Backhed, 2016). Aunque la MI generalmente se considera beneficiosa, la gran cantidad de células microbianas también constituyen una amenaza permanente para el hospedero. Por lo tanto, el epitelio intestinal está cubierto con una capa densa de moco para evitar la translocación de la microbiota intestinal a los tejidos subyacentes (Corfield, 2018).

El moco intestinal es una red de glucoproteínas organizada con una estructura de glucanos específica del hospedero. Es producido por las células caliciformes y forma una red de glicoproteínas altamente organizada. (Rodríguez-Piñeiro *et al.*, 2013) Estas capas de moco son cruciales para conservar la función de barrera intestinal. Investigaciones actuales han mostrado que la maduración y la función de la capa de moco están fuertemente influenciadas por la MI. También se indica que la MI regula la homeostasis de la capa de la mucosa intestinal a través de las células inmunes intestinales, que pueden influir en el incremento de las células caliciformes y la producción de mucina (Corfield, 2018).

#### **2.5.1.5 Tráfico**

La función trófica de la MI se realiza en dos lugares, uno a nivel de la diferenciación y proliferación del tejido epitelial (TE) y el otro accionando sobre el sistema inmune. Falk *et al.*, (1998), señalan que la MI es capaz de controlar la diferenciación y la proliferación de las células epiteliales. Así lo indican trabajos de investigación hechos en ratas libres de MI (gnotobióticos).

El tiempo que demora en migrar una célula formada en la cripta hasta la punta de la vellosidad intestinal se denomina tasa de renovación o “*turnover*” (Williams *et al.*, 2015). En las criptas localizadas en el colon de animales criados en situaciones higienicas estrictas se observa un descenso del “*turnover*” de las CEI en contraste con animales control repoblados por una microbiota normal (Chow *et al.*, 2010). Yu *et al.* (2012) indican que la diferenciación de las CEI está sumamente influida por la interacción con los MO habitantes, demostrados por la expresión de una diversidad de genes en los animales mono-asociados a cepas bacterianas específicas.

### **2.5.2 Interacción entre el microbiota intestinal y el hospedero**

Markowiak y Katarzyna (2017) describen la relación entre el ser vivo y la MI como una coevolución simbiótica. Rosell (citado por Maia, 2007) agrega que existen dos tipos de MI. La primera es llamada indígena y actúa de forma simbiótica con el hospedero, al que otorga beneficios de defensa y nutrición, mientras que el segundo está constituido por microorganismos potencialmente patógenos. El adecuado equilibrio proporcional de estos dos grupos microbianos establece el estado de salud y desarrollo del hospedero (Pickard *et al.*, 2017).

Por otro lado, Van den Abbeele *et al.* (2011) señalan que la MI está en contacto cercano con la mucosa y como consecuencia de esto la MI y sus productos pueden afectar al hospedero y viceversa. Las bacterias que están asociadas con la capa mucosa están en un contacto más cercano con las CEI, que aquellas bacterias que solo residen en la luz

intestinal. Esas bacterias asociadas juegan un rol muy importante en la estimulación del sistema inmunitario del hospedero y en la conservación de la integridad intestinal (Van den Abbeele *et al.*, 2011).

Sin embargo, las bacterias que residen en la luz intestinal también pueden tener un efecto sobre la integridad intestinal. La interacción entre la MI y las CEI es importante para la integridad intestinal (Maynard *et al.*, 2012). Esta interacción se basa en un sistema equilibrado, donde las bacterias comensales no deben inducir inflamación al entrar en contacto con las CEI del hospedero, ya que daría como resultado un estado inflamatorio constante y, como consecuencia, una integridad intestinal deteriorada (O'Hara y Shanahan, 2006). Por lo tanto, las células del hospedero necesitan diferenciar entre las bacterias amigables y benéficas de aquellas bacterias dañinas y patógenas para inducir una respuesta inmune o inflamatoria.

#### **a. Microbiota intestinal y su relación con el sistema inmune del hospedero**

Las células del tejido linfoide asociada con la mucosa intestinal (GALT) incluyen células presentadoras de antígeno, linfocitos B y T, y otras células epiteliales que se encuentran en contacto continuo con la MI. En el intestino de los mamíferos, las placas de Peyer actúan controlando la interacción del sistema inmunológico del hospedero con la MI. En estos lugares, las células dendríticas tienen la capacidad de presentar antígenos excretados por la MI e inducir células para producir una respuesta inmune (Geuking *et al.*, 2014).

Las CEI colaboran altamente al mantenimiento de la relación simbiótica entre la MI y el hospedero mediante la construcción de barreras mucosas, secretando varios mediadores inmunológicos y neutralizando antígenos bacterianos. Las inmunidades innatas y adaptativas intestinales iniciadas por la MI coordinan la protección del hospedero contra la invasión de patógenos extraños (Gunther *et al.*, 2016). La inmunidad adaptativa intestinal es inducida por la microbiota residente en el intestino, asociada con la diferenciación de las células T CD4 + y las células productoras de IgA localizadas en las placas de Peyer y en la lámina propia (Belkaid y Hand, 2014; Ruiz-Briceño *et al.*, 2018).

La pared bacteriana contiene componentes que son reconocidos como antígenos, tanto en microorganismos comensales como patógenos. Los componentes que pueden ser reconocidos por los receptores de reconocimiento de patrones (PRR), Toll-like (TRL) y los nucleótidos de unión al receptor de dominio de oligomerización (NOD) son; LPS, peptidoglicano y flagelina. Sin embargo, para los microorganismos comensales estos son tolerados y los patógenos son reconocidos y combatidos por el sistema inmunológico (Otte *et al.*, 2003). Estos antígenos que provienen de la MI estimulan el desarrollo del GALT. De esta forma, la MI tiene la capacidad de mantener un estado de homeostasis en el hospedero. La MI es capaz de prevenir la colonización al TGI por otros microorganismos potencialmente patógenos y también de incentivar la respuesta del SI a nivel de la mucosa (Zeuthen *et al.*, 2010).

La estimulación de los receptores de reconocimiento de patrones por la microbiota intestinal da como resultado la producción de linfopoyetina del estroma tímico (TSLP). La TSLP tiene la función de mejorar la inducción de la secreción del factor de activación de linfocitos B que promueven la secreción sérica de IgA. La IgA producida se secreta en la luz intestinal y puede provocar cambios en la composición y funciones del microbiota.

El sistema inmunológico reconoce a la MI y desencadena una respuesta inmune (Samuelson *et al.*, 2015). La interacción que ocurre con las CEI y la MI puede generar dos respuestas inmunes: i) inmunidad protectora contra MO patógenos y ii) tolerancia inmunológica a MO no patógenos (Chichlowski *et al.*, 2015; Samuelson *et al.*, 2015).

## **2.6 Modulación de la microbiota intestinal**

La MI está conformada por cerca de 500 especies de bacterias (Ohland y Macnaughton, 2010). Por otro lado, Ducatelle *et al.* (2014) definen a la disbiosis o disbacteriosis como el cambio en la composición de la MI con efecto desequilibrante entre las bacterias beneficiosas y dañinas. Ante la restricción del empleo de los antibióticos promotores del crecimiento, la disbiosis se ha transformado en el principal problema de los animales de crianza intensiva (Park *et al.*, 2016). Además, la restricción del empleo de los APC ha provocado problemas en mantener el equilibrio de la MI y, por ende, una alteración en la II que ocasiona una disminución del rendimiento animal y un aumento en la incidencia de ciertas enfermedades en los animales (Markowiak y Śliżewska, 2017). Por eso, en los últimos años los investigadores relacionados con la producción animal han estado investigando alternativas al uso de los APC como el empleo de probióticos, prebióticos y simbióticos con la finalidad de mantener la II y los índices productivos.

### **2.6.1 Antibióticos promotores de crecimiento**

En el mundo veterinario es frecuente el uso de antibióticos en el desarrollo y crecimiento del animal de crianza intensiva. Esto se explicaría porque los antibióticos han contribuido en estos sistemas (donde el estrés animal predomina) a controlar y erradicar enfermedades infecciosas de origen bacteriano. Además, se han usado como terapia y para prevenir la presentación de enfermedades, a fin de mejorar la producción animal (Manyi-Loh *et al.*, 2018).

Los antibióticos son sustancias químicas utilizadas para contrarrestar y erradicar agentes patógenos de orden bacteriano que puedan estar complicando la salud de un ser vivo. En la producción animal habitualmente son usados en niveles subterapéuticos para garantizar la continuidad del proceso de crecimiento y desarrollo (de ahí deriva el término “antibiótico promotor de crecimiento”) (Cancho *et al.*, 2000).

Sin embargo, los estudios han comprobado que la recurrencia dependiente de estas sustancias debilita la MI en el tracto intestinal incluso por debajo de las concentraciones mínimas; predisponiendo a los animales a adquirir enfermedades infecciosas, haciendo recurrente el uso de los APC para enmascararlos; no obstante, la prohibición y el desuso de los antibióticos en la crianza de animales ocasiona disbiosis (Ducatelle *et al.*, 2015). Por otro lado, se encuentra el hecho de que estos agentes tienen efectos residuales en los animales, además de favorecer el desarrollo de bacterias resistentes y consecuentemente ponen en riesgo la salud humana al ser consumidos; por lo que se hace necesario la

inmediata búsqueda de sustitutorios de reguladores de la MI (Cancho *et al.*, 2000; Konuray y Erginkaya, 2017).

Puente (2018) menciona que los APC más usados en los animales son los intervienen sobre bacterias gram positivas en el sistema digestivo, tal es el caso de la eritromicina, oleandomicina, bacitracina, salinomicina, penicilina, monensina, clortetraciclina, virginiamicina, flavofosfolipol, flavomicina, voparcina, tilosina, estreptomina, avilamicina y espiramicina.

Zinc bacitracina es uno de los antibióticos de acción específica más utilizado en animales monogástricos para prevenir y contrarrestar infecciones del TGI, sobre todo la enteritis necrótica. La bacitracina es un polipéptido producido por el *Bacillus licheniformis*. Su acción bactericida trabaja sobre los MO gram positivos como el *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, *Serpulina sp.* y en los MO gram negativos como las corinebacterias y espiroquetas. También presenta efecto sobre ciertos protozoarios como Entamoeba (Butaye *et al.*, 2003)

Pollock *et al.* (1994), señalan que la acción biológica de zinc bacitrazina consiste en inhibir la producción de la pared celular bacteriana (mediante interferencia en la biosíntesis de los peptidoglicanos) lo que ocasiona una sensibilización de las bacterias frente a las defensas del organismo. Butaye *et al.* (2003) indican que este antibiótico no se absorbe mayoritariamente a nivel intestinal y se puede recuperar hasta un 95-97% en las heces. Sin embargo, cuando la bacitracina se administra por vía parenteral es nefrotóxica. Debido a esto, no se pueden encontrar residuos en la carne cuando el producto se administra por vía oral.

Comercialmente existen productos que son usados en la producción animal, los cuales regulan benéficamente la biota intestinal a través de diversos MO y agregados, naturales y sintéticos, posibilitando una disminución parcial o completa del empleo de APC. Entre estos productos, conocidos como nutracéuticos, se encuentran los probióticos, prebiótico y simbióticos, usados en producción animal como alimentos funcionales (FECYT, 2014).

### **2.6.2 Prebiótico**

La dieta es un factor importante entre la MI, debido a que proporciona nutrientes para grupos selectivos de bacterias, ya que puede actuar como un sustrato directo para la MI a través de sus ingredientes no digeribles y algunos subproductos de la digestión (Umo *et al.*, 2017). Entre los componentes dietéticos, la fibra dietética tiene participación crucial en la nutrición y alimentación de los monogástricos herbívoros ya que es el sustrato principal de fuente de energía para la MI.

Por lo tanto, los niveles de FD impactan significativamente en la caracterización de la MI (Wu *et al.*, 2019; Sawicki *et al.*, 2015), y la mayoría de sus efectos beneficiosos están asociados con la fermentación bacteriana (Lattimer y Haub, 2010; Verbeke *et al.*, 2015). La FD se puede clasificar de maneras diferentes según su rol en la planta, los componentes de la fibra, el tipo de polisacárido, el lugar de fermentación, los productos de la fermentación y las propiedades fisiológicas (Dello *et al.*, 2012). Sus beneficios dependen principalmente de sus características fisicoquímicas, como la viscosidad, la solubilidad y la fermentabilidad (Slavin, 2013).

### **2.6.2.1 Definición de prebiótico**

Roberfroid (2007), define al prebiótico como *"un ingrediente fermentado selectivamente que permite cambios específicos, tanto en la composición y / o actividad en el microbiota gastrointestinal que confiere beneficios sobre el bienestar y la salud del huésped"*. Gibson *et al.* (2004), definen a estas sustancias como *"un ingrediente alimenticio no digerible que afecta beneficiosamente al huésped estimulando selectivamente el crecimiento y / o actividad de una o un número limitado de bacterias en el intestino grueso"*. Los prebióticos forman parte de los carbohidratos no digeribles pertenecientes a un grupo de carbohidratos de cadena corta con un grado de polimerización que varía entre dos a sesenta unidades con un valor medio de 10 unidades, los cuales son obtenidos por extracción de materias primas vegetales, por síntesis enzimática o por hidrólisis enzimática parcial de oligosacáridos y polisacáridos (Vera *et al.*, 2016; Martins *et al.*, 2019).

### **2.6.2.2 Criterios para seleccionar un prebiótico**

Según Wang (2009), existen cinco criterios básicos que debe cumplir un ingrediente alimenticio para ser considerado como prebiótico. El primer criterio es que el ingrediente no se digiera (o solo se digiera parcialmente) en los segmentos superiores del TGI. El segundo criterio es que, como consecuencia de no ser digeridos, llegaran al TGI posterior (intestino grueso), donde son fermentados de manera selectiva por bacterias sumamente beneficiosas (Maccfarlane *et al.*, 2008). El tercer criterio es que debe alterar la composición del microbiota del TGI posterior hacia una composición más saludable (Markowiak y Katarzyna, 2017). El cuarto es que debe inducir preferiblemente efectos

que sean beneficiosos para la salud del huésped (Gibson *et al.*, 2004). El último criterio de la clasificación supone que un prebiótico debe ser capaz de resistir las condiciones de procesamiento de alimentos y permanecer inalterado, no degradado o químicamente inalterado y disponible para el metabolismo bacteriano en el intestino (Huebner *et al.*, 2008).

Roberfroid (2007), afirma que muchos oligosacáridos y polisacáridos de los alimentos (incluida la fibra dietética) tienen actividad prebiótica, pero no todos los carbohidratos dietéticos son prebióticos. Según esta afirmación solo unos pocos compuestos del grupo de carbohidratos, que cumplen los criterios de selección como los  $\beta$ -fructanos de cadena corta y larga como el fructooligosacárido (FOS) e inulina, lactulosa y el galactooligosacáridos (GOS), pueden considerarse como prebióticos.

### **2.6.2.3 Tipos de prebióticos**

Existen muchos tipos de prebióticos. La mayoría de ellos son un subconjunto de grupos de carbohidratos y son principalmente carbohidratos de oligosacáridos. Las publicaciones relevantes de prebióticos son principalmente sobre carbohidratos de oligosacáridos, pero también hay algunas pruebas que demuestran que los prebióticos no son solo carbohidratos (Davani-Davari *et al.*, 2019).

#### **a. Fructanos**

Esta categoría consiste en inulina y FOS u oligofructosa. Louis *et al.*, (2016), señalan: “*que su estructura es una cadena lineal de fructosa con enlace  $\beta$  (2  $\rightarrow$  1). En la parte terminal de la cadena presentan usualmente unidades de glucosa con enlace  $\beta$  (2  $\rightarrow$  1). La inulina tiene un grado de polimerización hasta de 60, mientras que el grado de polimerización de fructooligosacárido es inferior a 10*”

Estudios previos indicaban que los fructanos podrían estimular selectivamente las bacterias del ácido láctico. Sin embargo, en años recientes, hay investigaciones que demuestran que la extensión de la cadena de los fructanos es un punto de vista importante para establecer qué bacterias podrían fermentarlos (Scott *et al.*, 2014). Por lo tanto, otras especies bacterianas también pueden ser promovidas directa o indirectamente por fructanos.

La inulina es la sustancia prebiótica más comercializada debido a sus propiedades fisicoquímicas como su resistencia al calor, solubilidad en agua y etanol y su falta de poder reductor, lo que ayuda su estabilidad altamente considerable. Desde la perspectiva de la química se puede denominar como “*polímero de unidades D –fructosa con enlaces  $\beta$  (2–1)*” (Shoaib *et al.*, 2016). Puede ser extraída mayormente de especies fúngicas, microbianas y vegetales; estas últimas son las más estudiada por sus propiedades protectoras y de reserva. Dentro de las fuentes extractivas vegetales se encuentra la achicoria (*Cichorium intibus*), alcachofa (*Helianthus tuberosus*), y yacón (*Polymnia sonchifolia*) (Apolinário *et al.*, 2014).

En el marco de la investigación de la inulina en la mejora de la producción animal, se ha observado que estimula el sistema inmune y la MI, mejora y fortalece la fisiología

digestiva, optimiza la nutrición incrementando la biodisponibilidad de minerales, aumentando los parámetros productivos y disminuyendo la mortalidad (Shoaib *et al.*, 2016).

#### **b. Galactooligosacárido**

El GOS es el resultado de la amplitud de la lactosa. Se clasifican en dos subgrupos: (i) el GOS con exceso de galactosa en C3, C4 o C6, y (ii) el GAS fabricado a partir de lactosa por medio de la transglicosilación enzimática. Gibson *et al.*, (2010), señala que “*el producto final de esta reacción es principalmente una mezcla de tri-pentasacáridos con galactosa en enlaces  $\beta$  (1  $\rightarrow$  6),  $\beta$  (1  $\rightarrow$  3) y  $\beta$  (1  $\rightarrow$  4)*”. Este tipo de GOS también se denomina trans-galacto-oligosacáridos o TOS (Gibson *et al.*, 2010; Macfarlane *et al.*, 2008).

#### **c. Oligosacáridos derivados de almidón y glucosa**

Hay un tipo de almidón que es resistente a la digestión del TGI anterior conocido como almidón resistente. El almidón resistente puede promover la salud al producir un alto nivel de butirato; por lo tanto, se ha sugerido que se clasifique como prebiótico (Fuentes-Zaragoza *et al.*, 2011). Varios grupos de Firmicutes muestran la mayor incorporación con una alta cantidad de almidón resistente (Walker *et al.*, 2011).

#### **d. Otros oligosacáridos**

Algunos oligosacáridos se originan a partir del polisacárido pectina. Estos se llaman oligosacáridos pépticos (OSP) y se fundan en la amplitud del ácido galacturónico o ramnosa. La porción de carboxilos pueden estar reemplazados con esterificación de metilo, y la estructura puede acetilarse en C2 o C3. Diversas clases de azúcares (arabinosa, galactosa y xilosa) o ácido ferúlico están anexadas a las cadenas laterales (Yoo *et al.*, 2012). Sus estructuras varían significativamente según las fuentes de OSP (Gullón *et al.*, 2013).

Los mananooligosacáridos (MOS) son sustancias complejas derivadas principalmente de las paredes celulares de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* (Bovera *et al.*, 2012). Cuando estas sustancias se incluyen en la dieta, se adhieren a bacterias patógenas con fimbrias tipo 1, por lo que las eliminan del intestino. Además, los MOS aumentan la uniformidad y la integridad de las vellosidades intestinales, y pueden aumentar la respuesta inmune del animal. Como resultado, la salud y el rendimiento del animal pueden mejorar si se incluye MOS en la dieta (Bovera *et al.*, 2012; Zhou *et al.*, 2019).

#### **2.6.2.4 Mecanismos de acción de los prebióticos**

La MI es uno de los principales componentes de defensa en el TGI contra los patógenos entéricos. La alteración de la interacción intestinal microbiota-hospedero realiza un rol crucial en el progreso de trastornos intestinales. Por eso, la manipulación de la composición microbiana intestinal utilizando suplementos prebióticos ha sido objeto de muchas investigaciones. Además, se han planteado diversos mecanismos de acción mediados por los prebióticos en la MI, incluida la exclusión competitiva de los patógenos (Callaway *et al.*, 2008), la producción de factores antimicrobianos (Chen *et al.*, 2007), la

estimulación del sistema inmunitario adaptativo del hospedero (Pourabedin and Zhao, 2015) y la mejora de la estructura morfológica intestinal (Chee *et al.*, 2010).

La inclusión prebiótica en las raciones de animales se ha relacionado con un aumento en la diversidad del microbiota en el tracto intestinal (Krause *et al.*, 2010) y con una disminución de la variabilidad de la misma entre animales (Janczyk *et al.*, 2010). Además, los prebióticos proporcionan energía u otros nutrientes limitantes a la mucosa intestinal, así como sustratos para la fermentación bacteriana intestinal, lo que resulta en una mayor producción de vitaminas y antioxidantes que benefician directamente al hospedero (Kim *et al.*, 2011). Algunos prebióticos pueden proporcionar una ventaja competitiva a miembros de la microflora nativa ya que pueden ayudar a excluir bacterias patógenas del intestino por la vía directa por la competencia de nutrientes o por el sitio de unión a través de la producción de "*factores de bloqueo*" o compuestos antimicrobiales (eje: bacteriocinas, producción de ácidos grasos volátiles) (Price *et al.*, 2010).

#### **2.6.2.5 Uso de prebiótico en producción animal**

En producción animal se ha realizado ensayos usando oligosacáridos, como la inulina y la oligofructosa para medir el efecto sobre la integridad intestinal y los parámetros productivos, en reemplazo de APC en conejos, pollos y cerdos (Samanta *et al.*, 2013). En la alimentación de mascotas (perros y gatos) se ha empleado la inulina y sus derivados con el propósito de reducir los olores desagradables que se producen en las heces (Flickinger *et al.*, 2003).

Para determinar el resultado beneficioso de los prebióticos en relación a la II se han evaluado los parámetros morfológicos y la estructura del epitelio intestinal como la:

“longitud de la vellosidad (LV), ancho de la vellosidad (AV) y la profundidad de la cripta Lieberkuhn (PCL). De igual manera, la relación comprendida entre la LV y la PCL y su impacto sobre la producción animal” (Castillo *et al.*, 2006). De estos, se ha visto que la PCL solo cambia en caso de muerte del epitelio celular, y la presencia de patologías graves genera una mayor proliferación celular de la que se obtiene una mayor PCL para compensar la pérdida de células epiteliales en la disminución de la longitud de las vellosidades (Ducatelle *et al.*, 2018).

Con respecto al efecto de la inulina, Rebolé *et al.*, (2010) detectaron un aumento en la correspondencia: LV y la PCL en los pollos que se alimentaron con una dieta suplementada con la inulina (10 g/kg). A diferencia de dicho resultado, Rehman *et al.*, (2008) verificaron que en los pollos que se alimentaban con inulina aumentaban la LV y la PCL de la mucosa del yeyuno, pero no se alteraba la relación entre la LV y PCL.

El principal producto de la fermentación de los prebióticos son los AGCC (acético, propiónico y butírico). Estos disminuyen el pH del intestino, al ocasionar una disminución de la flora patógena y, a la vez, un aumento de la benéfica (eubiosis intestinal) (Markowiak-Kopeć y Śliżewska, 2020). Por otra parte, Rehman *et al.* (2008) observaron cambios en las vellosidades de pollos suplementados con inulina, e indicaron que podría deberse a las modificaciones en la concentración de los AGCC dentro del intestino. Además, manifestaron que la configuración de AGCC a través del uso de los carbohidratos fermentables cumplía un rol de suma importancia para la conservación de la integridad y la morfología funcional del epitelio del colon.

Se ha encontrado que, en pollos, el fortalecimiento de la dieta con inulina produce un incremento en las concentraciones de lactato en el yeyuno y butirato en los ciegos

(Rehman *et al.*, 2008). De los AGCC, el butirato parece tener mayor efecto respecto a la estructura intestinal, a consecuencia de haberse evidenciado que participa como un estimulador muy potente en el proceso de la división celular. A la vez, el butirato es considerado como el principal surtidor de energía para las células epiteliales del intestino grueso porque propicia una mayor proliferación celular en la mucosa colorrectal e ileal, especialmente en las criptas de *Lieberkühn* (Canani *et al.*, 2011).

En pollos suplementados con inulina se ha observado un aumento del tamaño y densidad de las vellosidades intestinales (Yusrizal y Chen, 2003) y una mejor conversión alimenticia (Samanta *et al.*, 2013). Rethman *et al.*, (2008) mencionan que la suplementación con 1% de inulina en la dieta de pollos produjo un aumento de la LV intestinal y PCL en comparación con un grupo control. En otro trabajo Xu *et al.* (2003) demostraron que la suplementación prebiótica con 4 g/kg modificó la morfología intestinal, especialmente en términos de vellosidades más altas y criptas más superficiales (Xu *et al.*, 2003). Los cambios de este tipo conducen a una mayor absorción de nutrientes y mejoras en los parámetros productivos (Rebolé *et al.*, 2010).

Muchos estudios han informado varios efectos benéficos de la inulina en la dieta de los cerdos destetados y cerdos adultos, observando mejoras en el desempeño productivo y morfología intestinal. Un estudio realizado por Li *et al.* (2018), señalan un aumento significativo de peso vivo en lechones que recibieron la dosis de 5 g/kg durante el periodo de lactancia. En otro estudio realizado por Kjos *et al.* (2010) con cerdos adultos se estableció un incremento del peso diario en aquellos que fueron suplementados con inulina. Grela *et al.* (2013), también encontraron efectos positivos de la suplementación de inulina sobre la morfología intestinal. En cerdos suplementados con inulina se ha

observado un aumento de la AV y un incremento de la relación AV/PCL tanto en el yeyuno como en el íleon en comparación con el grupo control durante el periodo de lactancia, lo que sugiere un vínculo entre el incremento del peso vivo y la mejora de la morfología del intestino (Samanya y Yamauchi, 2002; Pappenheimer y Michel 2003). En lechones destetados, se ha indicado que los fructooligosacáridos disminuyen la presentación de diarrea y que influyen en la morfometría intestinal aumentando la AV del yeyuno (Xu *et al.*, 2005).

La influencia de la inulina, así como de otros prebióticos se ha evaluado, sobre los parámetros productivos, la salud intestinal, absorción de minerales e incremento del rendimiento de AGV en conejos. Un estudio de Salas *et al.* (2013), afirman que conejos suplementados con inulina muestran mayores concentraciones de calcio, magnesio y fósforo, tanto en suero como en hueso, reducción de triglicéridos y una morfología cecal favorable. En otro estudio de investigación se observó, en conejos infectados experimentalmente con *E. coli* 0103, mejores respuestas al desafío en conejos suplementados con oligofructosa, que en el grupo control. Morisse *et al.*, (1993), también observaron una disminución del pH y una mayor concentración de AGV. Juskiewicz *et al.* (2007), informaron que el empleo de fructooligosacáridos o inulina en la dieta de conejos produjo un aumento de los AGV. Además, se ha observado que los conejos que consumen oligosacáridos como fuente de prebiótico presentan una mayor digestibilidad y un mayor peso corporal con mayores ganancias diarias promedio (Bónai *et al.*, 2010; Alvarado-Loza *et al.*, 2017).

### **2.6.3 Probiótico**

Se considera probióticos a microorganismos vivos, preferentemente de origen humano, que al ser ingeridos en cantidades específicas y suficientes confieren beneficios en la salud en el anfitrión. Durante las dos últimas décadas se ha evaluado el potencial terapéutico de las bacterias probióticas en una gran cantidad de estudios básicos, experimentales y clínicos (Wells y Mercenier, 2008; Hanniffy *et al.*, 2004) y su uso en diferentes condiciones clínicas de la salud humana y animal ha recibido considerable interés científico y comercial (Caselli *et al.*, 2013). La principal función de los probióticos es mantener la homeostasis de la microbiota del TGI, lo que favorece la II a través de la competencia ecológica por las zonas de adhesión con MO enteropatógenos. Esta acción a nivel intestinal es la primera línea de defensa efectiva (Fuller, 1989; FAO/WHO, 2006).

El mantenimiento de la MI en estado normal y en equilibrio, es necesario y beneficioso para mantener la integridad intestinal y el bienestar del animal (Celi *et al.*, 2017). El desbalance de la MI en favor de las bacterias indeseables y patógenas, producidos por situaciones de estrés como los cambios en la alimentación, alteraciones en el clima, aumento en la densidad, ventilación inadecuada o cualquier otra situación estresante. Estas situaciones producen una disminución de las poblaciones de bacterias beneficiosas y un aumento de las patógenas, los cuales influyen negativamente sobre la salud, afectando los parámetros productivos y ocasionando, en casos extremos, la muerte del animal (Jandhyala *et al.*, 2015; Díaz *et al.*, 2019).

#### **2.6.3.1 Definición de probiótico**

El término "*probiótico*" proviene de las palabras griegas "*pro*" (a favor) y "*biótico*" (vida). Lilly y Stillwell (1965) utilizaron el término por primera vez para explicar componentes segregados por un MO que incentivaban el crecimiento de otro.

Por lo tanto, significaba exactamente lo contrario al concepto de antibiótico. En 2002 la FAO y la OMS definieron a los probióticos como "*microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped*". Eczema (2013) los define como "*microorganismos vivos que pueden afectar beneficiosamente al huésped tras la ingestión al mejorar el equilibrio de la microflora intestinal*".

#### **2.6.3.2 Criterios para seleccionar a un probiótico**

Para el empleo de un microorganismo dado como probiótico, es necesario su aislamiento, caracterización y prueba, lo que certifica su eficiencia probiótica para una determinada especie animal. Esto se debe a que todos los productos probióticos no son iguales, y presentan atributos nutricionales y terapéuticos diferentes para cada especie. Además, puede presentarse la cepa no apropiada en la cantidad recomendada, en la formulación correcta y la condición viable para el uso previsto. Por lo tanto, la selección adecuada del probiótico es importante (Parvez *et al.*, 2006; Shewale *et al.*, 2014; Balasingham *et al.*, 2017).

La selección de los probióticos tiene como finalidad que estos sean seguros y que produzcan beneficios deseables en la MI del hospedador. Los criterios de selección para que las bacterias puedan ser usadas como "*probiótico*" es que deben ser capaces de: i) ejercer un efecto beneficioso sobre el hospedero; ii) resistir al ambiente ácido del estómago, bilis y enzimas pancreáticas; iii) adherirse al revestimiento celular del epitelio intestinal y colonizar la luz del TGI; iv) producir sustancias antimicrobianas hacia los patógenos; v) mantenerse con vida por un largo período durante el almacenamiento y

transporte, para que puedan colonizar el hospedero de manera eficiente; y vi) no poseer la capacidad de translocarse (paso de bacterias entéricas viables, a través de la barrera mucosa intestinal, a los ganglios linfáticos mesentéricos (Huys *et al.*, 2013; Rocha *et al.*, 2014; Thakur *et al.*, 2016).

Huys *et al.* (2013), señalan que los requisitos mínimos para ser considerado como probiótico son : i) calificación de la identidad de la cepa (género, nivel de cepa y especie); ii) realización de las pruebas *in vitro* para descubrir las posibles cepas probióticas: resistencia a la acidez gástrica, ácido biliar y enzimas digestivas y actividad antimicrobiana contra las bacterias posiblemente nocivas; iii) la evaluación de la seguridad, que es un requisito indispensable para evidenciar que una cepa probiótica garantiza seguridad y sin contaminación en su aspecto de administración; (iv) estudios *in vivo* para comprobar los efectos que causa en la salud del hospedero objetivo (FAO/OMS, 2006; Shewale *et al.*, 2014; Thakur *et al.*, 2016).

### **2.6.3.3 Mecanismos de acción de los probióticos**

Existen muchos mecanismos propuestos por los cuales los probióticos mantienen la homeostasis protegiendo al hospedero de los trastornos intestinales. La suma de todos estos mecanismos por los que las bacterias probióticas inhiben la colonización por otras cepas se llama resistencia a la colonización. Además, el mismo probiótico puede inhibir diferentes patógenos por diferentes mecanismos. Los diferentes mecanismos de acción de las bacterias probióticas se pueden resumir de la siguiente manera: i) producción de sustancias inhibitorias; ii) bloqueo de sitios de adhesión; iii) competencia por nutrientes;

v) degradación del receptor de toxinas; iv) influencia en el sistema inmune (Bermúdez-Brito *et al.*, 2012).

#### **a. Mejora de la barrera intestinal**

La barrera intestinal es el dispositivo primordial de protección del organismo del medio ambiente intestinal y conservación de la integridad epitelial (Ohland y Macnaughton, 2010). Cuando se interrumpe la función de barrera, los antígenos y las bacterias que se encuentran en la luz intestinal pueden llegar a la submucosa y generar respuestas inflamatorias, en desmedro de los parámetros productivos (Edens, 2003; Okumura y Takeda 2018).

Las bacterias probióticas han sido estudiadas ampliamente por su implicancia en la conservación de la barrera epitelial (Ohland y Macnaughton, 2010). Se ha observado que *Lactobacillus plantarum* es fundamental en el aumento de la competencia de la barrera intestinal, a través del incremento de los niveles de expresión de genes involucrados en la señalización de las UE. Este es un mecanismo que actúa reforzando la integridad y la estructura de la barrera intestinal (Anderson *et al.*, 2010).

#### **b. Producción de sustancias inhibitorias**

Una actividad de las bacterias probióticas es la producción de sustancias inhibitorias. Estas sustancias incluyen ácidos orgánicos, peróxido de hidrógeno y bacteriocinas (Gaspar *et al.*, 2018). Estos compuestos no solo afectan el número de células viables, sino también pueden afectar el metabolismo de las bacterias o la generación de toxinas (Makras *et al.*, 2006). Los ácidos orgánicos, específicamente el ácido acético y el

ácido láctico, participan de manera efectiva en la inhibición contra las bacterias denominadas gram negativas, y se han considerado como imprescindibles compuestos antimicrobianos que son los responsables de la actividad inhibitoria (Gómez-García *et al.*, 2019).

### **c. Bloqueo de los sitios de adhesión.**

La inhibición competitiva de los sitios de adhesión bacteriana en las superficies epiteliales intestinales es otro mecanismo de acción de los probióticos, lo que evita que bacterias patógenas puedan unirse a la superficie del TGI (Bajaj *et al.*, 2015). La capacidad de adhesión al epitelio del TGI del hospedero es un criterio importante para seleccionar bacterias con potencial probiótico, que podría resultar en una colonización transitoria por las bacterias benéficas que ayudarían a promover los efectos inmunomoduladores, así como para estimular la función barrera intestinal y las funciones metabólicas del hospedero (Monteagudo *et al.*, 2019).

La capa de mucosa que cubre el epitelio intestinal está compuesta principalmente por proteínas glicosiladas (mucinas), glucolípidos, inmunoglobulinas y electrolitos (Bron *et al.*, 2011). Los residuos de azúcar de las mucinas pueden actuar como ligantes para los receptores de membrana bacteriana. Los cambios en el patrón de glicosilación se han asociado a disbiosis durante inflamación intestinal (Larsson *et al.*, 2011; Sommer *et al.*, 2014).

Por otro lado, los componentes que se hallan en la superficie de la pared celular de las bacterias probióticas, como flagelos, pilis, proteínas de la capa superficial, polisacáridos capsulares, ácido lipoteicoico y lipopolisacáridos, constituyen patrones

moleculares a asociados a microorganismos (PMAM) (Lebeer *et al.*, 2018). Estos componentes son reconocidos y pueden unirse específicamente a los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) localizados en la parte apical de las células epiteliales, para desempeñar un rol fundamental en la conservación de la homeostasis, la salud y la integridad intestinal del hospedero (Qing Liu *et al.*, 2020).

**d. Competencia por los nutrientes.**

La competencia por los nutrientes ha sido propuesta como un mecanismo de acción realizada por las bacterias probióticas (Kumar *et al.*, 2015). La exclusión competitiva tiene lugar de dos maneras. En primer lugar, inhiben a los patógenos al consumir los nutrientes y por ende la fuente de energía que necesitan, para evitar que proliferen y crezcan en el ambiente intestinal. En segundo lugar, las bacterias probióticas producen varios ácidos orgánicos y AGCC como consecuencia de su metabolismo y fermentación, lo que provoca una reducción del pH intestinal por debajo de lo esencial para la sobrevivencia de las bacterias patógenas (Bermúdez-Brito *et al.*, 2012).

**e. Degradación de receptores de toxinas.**

Los probióticos realizan una actividad primordial en la modificación de los receptores de toxina de las células del epitelio. Eso lo hacen a través de un mecanismo enzimático y producen la degradación del receptor de toxina en la mucosa intestinal (Kumar Bajaj *et al.*, 2015). Otros mecanismos realizados por las bacterias probióticas son la supresión de la producción de toxinas, la reducción del pH intestinal, y la atenuación de la virulencia (Bermúdez-Brito *et al.*, 2012).

#### **f. Influencia en el sistema inmune.**

Se ha observado que los probióticos pueden estimular tanto el sistema inmunitario (SI) natural o innato como el adaptativo para combatir organismos patógenos (Azad *et al.*, 2018). Las bacterias probióticas participan en el SI innato, mediante la estimulación de la producción de mucina, la privación de los patógenos, el descenso de la permeabilidad intestinal, la movilización de los macrófagos y la suficiencia fagocíticas, y la eficacia de las células naturales asesinas (Howarth y Wang, 2013).

En relación al SI adaptativo, los efectos observados son un incremento en la síntesis de anticuerpos (IgA, IgM e IgG), y también en la coordinación de ambas ramas del SI por la síntesis de citocinas y otros elementos reguladores (Ludwig *et al.*, 2018).

#### **2.6.3.4 Uso de probiótico en producción animal**

En la alimentación animal los probióticos son utilizados para aumentar la producción de carne, leche y huevos. La inclusión de los probióticos en las dietas animales se ha incrementado últimamente debido a la prohibición, en la mayoría de los países, del uso de los antibióticos como impulsores del crecimiento (Edens, 2003)

Los probióticos se han empleado de manera considerable en pollos, cerdos y lechones (Park *et al.*, 2016; Kenny *et al.*, 2011; Dlamini *et al.*, 2017). De igual modo ha sido de uso recurrente en conejos, bovinos y en menor medida en equinos (Bhatt *et al.*, 2017; Uyeno *et al.*, 2015; Schoster, 2014). En todos los casos han logrado mejorar la

salud del hospedero. Los probióticos son considerados como potenciales biorreguladores del tracto intestinal, con acciones preventivas y de curación. El empleo de los probióticos facilita una colonización veloz y eficiente de MO de la MI (Chetan *et al.*, 2018). Numerosos experimentos mencionan la importancia de los probióticos ya que participan de manera significativa en el incremento del crecimiento y en el ICA de lechones y pollos de engorde, algo parecido a lo conseguido con los APC (Figueiredo *et al.*, 2010; Mehdi *et al.*, 2018). Asimismo, Londoño (2013) indica que los probióticos participan significativamente en el control de los MO nocivos y no nocivos, con lo cual mejoran el estado nutricional y también el balance y el equilibrio microbiano intestinal. Es importante señalar que el efecto de los probióticos depende de la edad, especie, condición sanitaria y estado de los ambientes de la explotación. De igual manera, influyen la composición del probiótico, dosis y la vía de dosificación (Musa *et al.*, 2009; Markowiak and Ślizewska, 2018).

Los parámetros de la morfología del epitelio del intestino, como es el caso de la LV y el AV; la PCL, y la relación que guardan la LV con la PCL, se han empleado con la finalidad de investigar los efectos y las reacciones de los probióticos en las funciones de la morfología intestinal y también en la proliferación celular. Además, se ha estudiado el efecto de los probióticos sobre los parámetros de morfología intestinal y su relación con el desempeño productivo. En pollos, cerdos, lechones y conejos se ha observado que la suplementación de probióticos en la ración tuvo efectos positivos sobre el rendimiento productivo, retención de nutrientes, microflora y morfología intestinal (Sen *et al.*, 2011; Oso *et al.*, 2013; Bhatt *et al.*, 2017; Joysowal *et al.*, 2018; Chao *et al.*, 2018). Sin embargo, los resultados de la inclusión de probióticos en la dieta de cuyes en nuestro medio todavía no son suficientes ni consistentes (Torres *et al.*, 2013; Cano *et al.*, 2016; Valdizán *et al.*, 2019).

#### **2.6.4 Simbiótico**

Simbiótico se refiere a los suplementos nutricionales que combinan bacterias probióticas con carbohidratos seleccionados como prebióticos con la finalidad de que actúen juntos en una forma sinérgica modulando la microbiota del TGI (Lépine y de Vos, 2018). Se ha sugerido que el efecto de esta combinación tendría un efecto superior que el efecto del probiótico o el prebiótico cuando actúan solos (Markowiak y Śliżewska, 2018). La acción biológica refleja el hecho de que un prebiótico sirve de sustrato para el probiótico el cual se refuerza en su accionar nutritivo, trófico y defensivo (De Araujo *et al.*, 2008). Considerando esto, las investigaciones en la rama de la alimentación apuntan al uso combinado de estas sustancias que adquieren el nombre de simbióticos precisamente por alusión a la relación biológica de su comportamiento sumativo en favor de la salud. Además, la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), recomienda que la palabra "*simbiótico*" se use solo si el beneficio neto para la salud es sinérgico (Hamasalim, 2016). Asimismo, los simbióticos no solo se usan para mejorar la supervivencia de los microorganismos beneficiosos suplementados al alimento, sino también para la estimulación de la proliferación de cepas bacterianas nativas específicas presentes en el tracto gastrointestinal (Gourbeyre *et al.*, 2011).

##### **2.6.4.1 Criterios para seleccionar un simbiótico**

Los criterios de selección de las cepas probióticas y de los prebióticos para considerarlos durante el diseño de una fórmula simbiótica necesariamente deben cumplir con todos los criterios detallados en “*criterios de selección y requisitos para las cepas probióticas*” y “*criterios de selección prebiótica*” (Bengmark, 2005). Los MO probióticos afectan positivamente la homeostasis intestinal y actúan como una barrera protegiendo la mucosa del TGI. Por otro lado, los compuestos prebióticos, proporcionan nutrientes y energía a los MO probióticos (Markowiak y Śliżewska, 2017). Por consiguiente, una combinación idónea de ambos compuestos en un solo producto debería producir un efecto superior, comparado con el accionar del probiótico o prebiótico en forma individual (Bengmark, 2005).

#### **2.6.4.2 Uso de simbiótico en producción animal**

Con el objetivo de potenciar la acción de los probióticos y prebióticos como reemplazo de los APC, se recomienda utilizarlo en forma conjunta (simbiótica) en la dieta (Nemcová *et al.* (1999). En ese sentido, se han realizado en producción animal muchas investigaciones empleando simbióticos de origen comercial como: “*Bioimin ® IMBO (Enterococcus faecium + FOS) en pollos, cerdos y terneros*”; “*DigestAid ™ (Pediococcus acidilactici, Saccharomyces +  $\beta$ -glucano, MOS) en caballos*”; “*Poultry Star ® (Bifidobacterium animalis, Enterococcus faecium, Lactobacillus: reuteri, salivarius, Pediococcus acidilactici + Inulina) en pollos*”; “*Vetafarm (Lactobacillus: acidophilus, casei, salivarius, plantarum, rhamnosus, brevis, Bifidobacterium: bifidum, lactis, Streptococcus thermophilus + inulina)*”, para evaluar su efecto sinérgico y sobre los parámetros productivos y morfología intestinal (Markowiak y Śliżewska, 2018) .

Nemcová *et al.* (1999) confirmaron el efecto sinérgico de un simbiótico compuesto por *Lactobacillus paracasei* más FOS sobre la microbiota intestinal de lechones. Observaron un incremento del conteo total de bacterias anaeróbicas y aeróbicas, y un aumento de bacterias beneficiosas de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en el tratamiento de los animales que fueron alimentados con el simbiótico. También observaron, una disminución en las heces de lechones la cantidad de bacterias de los géneros *Escherichia coli*, *Enterobacteriaceae* y *Clostridium*.

En pavos desafiados con *Salmonella Enteritidis* se observó un efecto significativo ( $p>0.05$ ) de un simbiótico compuesto por *Lactobacillus spp.* como fuente probiótica y lactosa como prebiótico sobre el desempeño productivo en los parámetros ICA y GP cuando fueron comparados con el grupo control (Vicente *et al.* 2007).

Li *et al.* (2008) evaluaron el efecto de la suplementación con fructooligosacárido y/o *Bacillus subtilis* en comparación con pollos tratados con aureomicina. Observaron un incremento en los parámetros productivos: GP e ICA; así como una menor incidencia de diarrea y mortalidad de los animales en comparación con los pollos tratados con el APC.

Villagrán *et al.* (2019) evaluaron el efecto de simbiótico compuesto por *Lactobacillus rhamnosus* HN001, *Pediococcus acidilactici* MA18 / 5M y como fuente de prebiótico fructanos del agave en pollos de engorde sobre los cambios estructurales intestinales y la colonización por *Salmonella Typhimurium* y *Clostridium Perfringens*. Observaron que en el tratamiento con el simbiótico produjo mejoras en la morfología intestinal en el duodeno (vellosidades más altas y criptas menos profundas), lo que a su vez dio a los pollos de engorde la capacidad de resistir las infecciones causadas por *S. Typhimurium* y *C. perfringens*, al inhibir el crecimiento de *S. Typhimurium* y disminuir

la intensidad y la frecuencia de lesiones histopatológicas asociadas con la necrosis subclínica causada por *C. perfringens*. Sin embargo, los parámetros productivos (peso corporal, consumo de alimento y índice de conversión alimenticia) no se modificaron con la administración del Simbiótico.

### **III MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1 Lugar del estudio**

El trabajo de investigación se realizó en tres ensayos entre los años 2016-2017. El primer ensayo se desarrolló de enero a marzo de 2016 (estación de lluvias), el segundo de octubre a diciembre de 2016 (principio de la estación de lluvias) y el tercero de enero a marzo de 2017 (durante la estación de lluvias). Los ensayos se realizaron en el Instituto Veterinario de Investigación Tropical y Altura, IVITA El Mantaro, de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), Jauja, Junín, Perú, ubicado a 11.83° S, 75.40° O, a 3320 msnm. Las lecturas de las láminas de los cortes histológicos del duodeno, yeyuno e ileón se realizaron en el “*Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Animal de la Facultad de Medicina Veterinaria de la UNMSM, Lima, Perú*”.

### 3.2 Animales experimentales

En cada uno de los tres ensayos se utilizaron 50 crías machos a partir del destete de la línea: “*Cuyes Reproductores Geniales, los cuales se obtuvieron a través del cruzamiento de madres que se seleccionaron por la calidad prolífica-lechera y los machos se seleccionaron tomando en cuenta el índice de conversión alimenticia que se obtuvieron en los laboratorios del Centro de Investigación IVITA-El Mantaro*” (Jiménez y Huamán, 2010).

### 3.3 Dieta base

La dieta que se le ofreció a los cuyes experimentales en los tres ensayos estuvo compuesta por una mezcla de forrajes complementada con afrecho de trigo. La mezcla forrajera estuvo compuesta por 50% *Lolium multiflorum*, 25% *Trifolium pratense* y 25% *Medicago sativa*, aproximadamente. En el Cuadro 1 se observa el análisis proximal de la mezcla forrajera y el afrecho de trigo.

La dieta fue proporcionada diariamente a discreción, tanto para la mezcla forrajera como para el afrecho de trigo. Para ello se suministró forraje diariamente en una cantidad equivalente al 50% (base húmeda) del peso vivo del animal. El afrecho de trigo fue proporcionado una vez al día en una proporción del 10% del peso vivo. El peso del alimento ofrecido y rechazado fue registrado diariamente. El agua se ofreció *ad libitum* en bebederos elaborados de arcilla.

**Cuadro 1.** Análisis proximal de la dieta base ofrecida a los cuyes en los tres ensayos

| <b>Composición</b><br><b>(%)</b>   | <b>Forraje<sup>1</sup></b> |                  |                   | <b>Afrecho<br/>de trigo</b> |
|------------------------------------|----------------------------|------------------|-------------------|-----------------------------|
|                                    | <b>I ensayo</b>            | <b>II ensayo</b> | <b>III ensayo</b> |                             |
| <b>Materia seca</b>                | 20.00                      | 24.06            | 24.80             | 87.70                       |
| <b>Proteína<br/>cruda</b>          | 18.00                      | 21.23            | 18.80             | 15.10                       |
| <b>Extracto<br/>etéreo</b>         | 1.99                       | 2.37             | 2.01              | 3.0                         |
| <b>Fibra cruda</b>                 | 16.15                      | 14.26            | 15.87             | 9.80                        |
| <b>Cenizas</b>                     | 9.35                       | 8.95             | 10.10             | 5.00                        |
| <b>Extracto no<br/>nitrogenado</b> | 54.51                      | 53.19            | 53.22             | 67.10                       |

<sup>1</sup> Mezcla de *Medicago sativa*, *Lolium multiflorum* y *Trifolium pratense*,

### **3.4 Instalaciones y equipos**

Los tres ensayos se llevaron a cabo en 50 pozas de experimentación de  $0.6 \times 0.7 \times 0.4$  m de ancho, largo y altura, respectivamente, con piso reforzado con cemento y paredes elaboradas con madera y malla. Las pozas fueron aseadas, fumigadas con amonio cuaternario y encaladas. La ventilación e iluminación del galpón se realizaba entre las 09:00 horas y 15:00 horas mediante la apertura de cortinas y ventanas.

### **3.5 Ensayos**

El trabajo de investigación se realizó mediante tres ensayos:

**a. Ensayo I:** *“Efecto de la suplementación de diferentes niveles de probiótico en la dieta de cuyes de engorde (Cavia porcellus) sobre los parámetros productivos y morfología intestinal”.*

El objetivo de este ensayo fue *“evaluar el efecto de la suplementación de los diferentes niveles de probiótico en la dieta de cuyes de engorde sobre los parámetros productivos, y morfología intestinal”.*

**b. Ensayo II:** *“.Efecto de la suplementación de diferentes niveles de prebiótico en la dieta de cuyes de engorde (Cavia porcellus) sobre los parámetros productivos y morfología intestinal”.*

El objetivo de este ensayo fue *“evaluar el efecto de la suplementación diferentes niveles de prebiótico en la dieta de cuyes de engorde sobre los parámetros productivos y morfología intestinal”.*

**c. Ensayo III:** *“Efecto de la suplementación de probiótico, prebiótico, y simbiótico en cuyes de engorde (Cavia porcellus) sobre los parámetros productivos y morfología intestinal”.*

El objetivo de este ensayo fue *“evaluar el efecto de la suplementación de probiótico, prebiótico y simbiótico en la dieta de cuyes de engorde sobre los parámetros productivos y morfología intestinal”.*

### 3.5.1 Arreglo experimental

En los tres ensayos la metodología de selección y alojamiento de las unidades experimentales corresponde a las empleadas por Puente *et al.* (2019) y Valdizán *et al.* (2019). En cada uno de los ensayos se seleccionaron 50 madres, que fueron aleatoriamente distribuidas en cinco tratamientos (10 madres por tratamiento) de cada ensayo. Las madres y sus crías se alojaron de manera individual en las pozas de maternidad de 1.0 x 1.14 x 0.72 m de ancho, largo y altura respectivamente. Luego de destetar las crías (14 días del parto), de cada camada y tratamiento se seleccionó de manera aleatoria una cría macho para formar 5 grupos de 10 cuyes. Para cada tratamiento en cada ensayo se emplearon 10 unidades experimentales (10 repeticiones).

### 3.5.2 Tratamientos

Los tres ensayos tuvieron un control negativo (al cual no se le adiciono probiótico, prebiótico ni antibiótico a la dieta) y un control positivo (solamente se le adicionó a la dieta el antibiótico promotor de crecimiento).

#### Ensayo I

|                      |                                                        |
|----------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>T0 (CONTROL):</b> | Dieta base sin suplementación                          |
| <b>T1 (PROB 1) :</b> | Dieta base más administración de 1 ml de probiótico    |
| <b>T2 (PROB 2) :</b> | Dieta base más administración de 2 ml de probiótico    |
| <b>T3 (PROB 3) :</b> | Dieta base más administración de 3 ml de probiótico    |
| <b>T4 (APC) :</b>    | Dieta base suplementada con 300 ppm de Zn-Bacitracina. |

## Ensayo II

|                        |                                                          |
|------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>T0 (CONTROL):</b>   | Dieta base sin suplementación                            |
| <b>T1 (PREB 0.1%):</b> | Dieta base más 0.1% prebiótico*                          |
| <b>T2 (PREB 0.2%):</b> | Dieta base más administración de 0.2 % de prebiótico     |
| <b>T3 (PREB 0.4%):</b> | Dieta base más 0.4% de prebiótico                        |
| <b>T4 (APC)</b>        | : Dieta base suplementada con 300 ppm de Zn-Bacitracina. |

\* El prebiótico fue mezclado con afrecho en una proporción de 1, 2 y 4 kg de inulina por cada 1000 kg de afrecho.

## Ensayo III

|                      |                                                                          |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>T0 (CONTROL):</b> | Dieta base sin suplementos                                               |
| <b>T1 (PROB)</b>     | : Dieta base suplementada con 3 ml de probiótico                         |
| <b>T2 (PREB)</b>     | : Dieta base suplementada con 0.4% de prebiótico                         |
| <b>T3 (SIMBIO)</b>   | : Dieta base suplementada con 3 ml de probiótico más 0.4% de prebiótico. |
| <b>T4 (APC)</b>      | : Dieta base suplementada con 300 ppm de Zn-Bacitracina.                 |

### 3.5.3 Suplementación de las dietas

#### Ensayo I

a. Probiótico. La mezcla de bacterias probióticas utilizadas en este experimento, tenía como principio activo las bacterias del genero: “*Enterococcus*

*hirae*  $2.1 \times 10^{10}$  UFC/ml, *Lactobacillus reuteri*  $3.3 \times 10^{10}$  UFC ml, *L. frumenti*  $3.1 \times 10^{10}$  UFC/ml, *L. johnsoni*  $2.2 \times 10^{10}$  UFC/ml, *Streptococcus thoraltensis*  $2.3 \times 10^{10}$  UFC/ml y *Bacillus pumilus*  $3.3 \times 10^{10}$  UFC/ml”. Cincuenta ml de cada una de las concentraciones de los generos bacterianos fueron disueltos en 600 ml de ácido láctico 25% y 100 ml de agua deionizada”. Un ml de esta suspensión fue disuelto en un litro de agua por recomendaciones del laboratorio que elaboró el producto (Reinmark SRL), siendo la dosis efectiva de  $8,2 \times 10^6$  UFC/ml. Esta mezcla de bacterias probióticas es la misma empleada en los trabajos de investigación de Torres *et al.* (2013) y Puente *et al.* (2019). Asimismo, la mezcla de bacterias probióticas fueron extraídas de la mucosa intestinal y contenido fecal del yeyuno e íleon de los cuyes entre 2 y 60 días de edad, y cultivadas en medios adecuados y enriquecidos en medios diferenciales para realizar su caracterización fenotípica (Porturas, 2011) y posteriormente su identificación a través de los métodos de la biología molecular (Castillo, 2008). La metodología que se usó para la aplicación del probiótico fue la descrita por Valdizán *et al.* (2019), y consistió en tres aplicaciones seriadas de probiótico o del placebo.

- 1. Primera aplicación:** se realizó durante la lactación. Se administró el probiótico, a los 3, 4, 5, 6 y 7 días de edad de la cría.
- 2. Segunda aplicación:** se empezó a aplicar al momento del destete. Se administró el probiótico a los 14, 15, 16, 17 y 18 días de edad de la cría.
- 3. Tercera aplicación:** se empezó a aplicar a partir de la mitad del periodo de crecimiento, a los 42, 43, 44, 45 y 46 días de edad.

La administración se realizó oralmente, empleando una hipodérmica y administrando 1 ml de agua destilada, 1, 2 o 3 ml de la suspensión de la mezcla de bacterias probióticas diluida según el tratamiento que correspondía.

El fundamento de este programa de aplicación de los probióticos es una réplica de lo que ya se realiza en otras especies animales domésticas (Cano, 2012). La primera aplicación consiste en la colonización de las bacterias provechosas del probiótico en el intestino de los neonatos, lo cual, en los primeros días presenta una característica estéril o en todo caso es muy poco colonizado, con la finalidad de evitar que bacterias nocivas logren dominar el intestino. Mientras que la segunda aplicación coincide con la fecha de destete, momento en el cual se producen modificaciones significativas en la dieta, cuadros de estrés y también modificaciones en MI. Finalmente, se realiza una tercera y última aplicación para lograr una mejor salud del intestino en la última parte de la crianza. Todas las unidades experimentales recibieron la administración por vía oral ya sea de la suspensión probiótica o del placebo que consistió en agua destilada.

b. Antibiótico promotor de crecimiento. Se empleó el antibiótico zinc bacitracina (Promozimb 10%) a razón de 3 kg/Tm de alimento (afrecho). La administración del afrecho suplementado fue diaria.

## Ensayo II

a. Prebiótico: se empleó el polisacárido inulina en forma de producto comercial del Laboratorio BIOSERVIS, elaborado a partir de fructoligosacáridos extraídos de achicoria (*Cichorium intybus*) y yacón (*Smallanthus sonchifolius*). El prebiótico fue mezclado con afrecho en una proporción de 1, 2 y 4 kg de inulina por cada 1000 kg de afrecho. La administración del afrecho suplementado fue diariamente durante todo el periodo de experimentación

b. Antibiótico promotor de crecimiento: se empleó el antibiótico zinc bacitracina (Promozimb 10%) a razón de 3 kg/Tm de alimento (afrecho). La administración del afrecho suplementado fue diaria.

## Ensayo III

a. Probiótico: se utilizó la mezcla probiótica utilizada en el ensayo I en la dosis de 3 ml, siguiendo la misma metodología de aplicación empleado por Torres *et al.* (2013) y Puente *et al.* (2019), que consistió en tres aplicaciones seriadas correspondientes al periodo de lactación (se administró por vía oral, 3ml de la suspensión probiótica los días 3, 4, 5, 6 y 7 de edad, empleando una jeringa) y al periodo pos-destete (se administró por vía oral, 3ml de la suspensión probiótica los días 14, 15, 16, 17 y 18 de edad, y luego se volvió a administrar los días 42, 43, 44, 45, 46, 47 de edad).

**b.** Prebiótico: se empleó el polisacárido inulina del ensayo II. El prebiótico fue mezclado con afrecho en una proporción de 4 kg de inulina por cada 1000 kg de afrecho. La administración del afrecho suplementado fue diaria.

**c.** Simbiótico: fue la combinación en forma simultánea de la aplicación de 3 ml de probiótico más 0.4% del prebiótico siguiendo los protocolos ya descritos en los párrafos anteriores.

**d.** Antibiótico promotor de crecimiento: se empleó el antibiótico zinc bacitracina (Promozimb 10%) a razón de 3 kg/Tm de alimento (afrecho). La administración del afrecho suplementado fue diaria.

### **3.6 Parámetros evaluados**

En los ensayos I, II y III, se siguió la misma metodología empleada por Valdizán (2019) para medir el efecto de los tratamientos que se realizaron sobre los parámetros productivos, asimismo, sobre los parámetros de la morfología intestinal se utilizó la empleada por Vallejo (2014) y Puente (2019).

#### **3.6.1 Productivos**

Los parámetros productivos evaluados fueron:

**(i)** Ganancia de peso (GP) en g, obtenida como la diferencia entre el peso final y el peso inicial de los animales.

(ii) Consumo total de materia seca (CTMS) en g, obtenido por la diferencia total entre la materia seca ofrecida y la materia seca residual.

(iii) Conversión alimenticia (ICA), obtenida con la relación CTMS/GP.

### 3.6.2 Morfología intestinal

Todos los cuyes se sacrificaron a los 56 días pos-destete, a través de la técnica de desnucado y degüello, para luego extraer el intestino delgado para proceder con la toma de 1 cm de largo de muestra de las tres dimensiones segmentadas del duodeno, yeyuno e íleon. Las muestras se fijaron por 48 horas en formol bufferado a 10%, luego se redujo en porciones de 4 a 5 mm de largo y se deshidrató con alcohol etílico a 70%. Posteriormente, las muestras fueron aclaradas en compuestos de xilol e incluidas en parafina con la finalidad de lograr cortes transversales de la mucosa intestinal de una dimensión de 5 mm de espesor. Las láminas resultantes fueron teñidas con hematoxilina-eosina y codificadas de acuerdo con el animal individual y el tratamiento correspondiente (Luna, 1968).

Los parámetros morfológicos evaluados fueron:

a. Longitud de la vellosidad intestinal (LV). Se midió desde el ápice de la vellosidad hasta el ápice de la entrada a la cripta de *Lieberkühn* (figura 1).

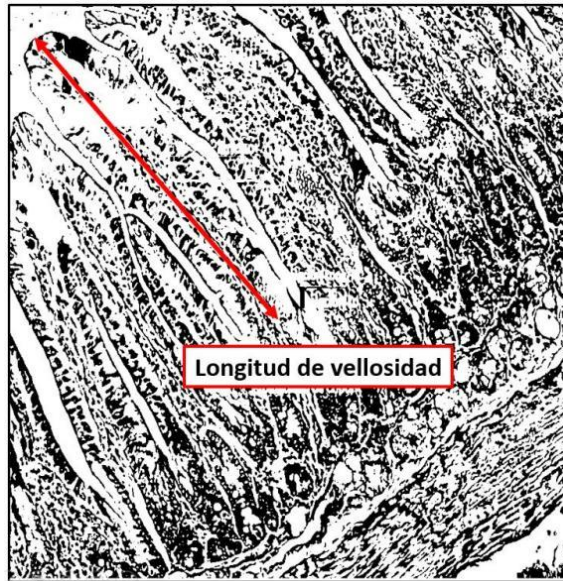


**Figura 1.** “Corte histológico de duodeno de cuy (100x de aumento), donde se muestran la medición correspondiente a la longitud de la vellosidad intestinal”.

**b.** Ancho de la vellosidad intestinal (AV). Se midió en el punto medio vertical de la vellosidad elegida (figura 2).

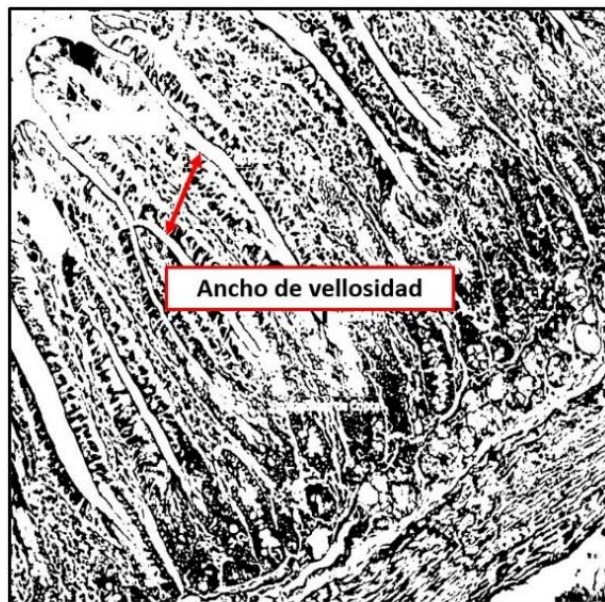


**Figura 2.** “Corte histológico de duodeno de cuy (100x de aumento), donde se muestran la medición correspondiente al ancho de la vellosidad intestinal”.

- c. Profundidad de la cripta de Lieberkühn (**PCL**). La medición va desde la entrada a la cripta de Lieberkühn hasta la zona basal de la misma (figura 3).

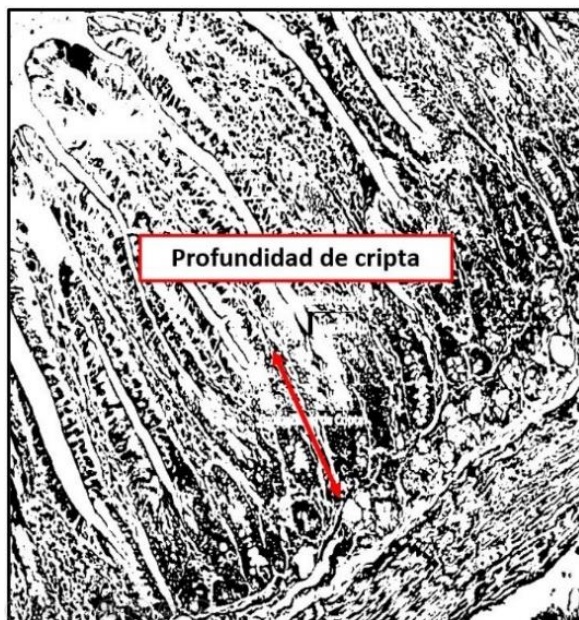


**Figura 3.** “Corte histológico de duodeno de cuy (10x de aumento), donde se muestran la medición correspondiente a la profundidad de la cripta de Lieberkühn de la vellosidad intestinal”.

- d. Relación longitud/profundidad (**LV/PCL**). Cociente obtenido de la división entre el LV y la LPC.

### 3.6.2.1 Mediciones microscópicas de morfología intestinal

El protocolo que se usó fue el que manejo Vallejos (2014) y Zhang *et al.* (2005) para proceder con las respectivas mediciones. El protocolo fué el siguiente: “en cada corte transversal se eligió de 7 a 10 campos a un aumento de 40x tomando en cuenta que en cada campo se llegue a observar toda la circunferencia del corte de la parte del intestino

*en estudio. En cada uno de los campos a 100x se pretendió obtener entre 10 y 20 vellosidades con sus criptas incluidas*”. Solamente, se midió las vellosidades y las criptas que presentaban características de integridad (Vallejos, 2014).

Se utilizó un microscopio de luz LEICA DM500 para realizar las mediciones microscópicas, el cual fue conectado a una computadora que contenía instalado el componente LAS EZ SOFTWARE (Leica Microsystems), el cual permitió medir distancias entre cualquier par de puntos fijados con criterios de obtener mejor resultado por el observador. Se obtuvo la media (10-20) de mediciones por segmento por animal.

### **3.7 Diseño experimental y análisis estadístico**

En el ensayo I y II se utilizó un diseño completamente aleatorio (DCA), cuyo modelo aditivo lineal fue:  $y_{ij} = \mu + \tau_i + \varepsilon_{ij}$ , donde  $y_{ij}$  es el valor de la  $j$ -ésima unidad del  $i$ -ésimo tratamiento,  $\mu$  es la media general,  $\tau_i$  el efecto del  $i$ -ésimo tratamiento y  $\varepsilon_{ij}$  es un error experimental.

En el ensayo III se empleó un DCA con arreglo factorial, cuyo modelo aditivo lineal fue:  $y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \alpha\beta_{ij} + \varepsilon_{ijk}$ , donde  $y_{ijk}$  = observación de la variable respuesta obtenida del tratamiento con el  $i$ -ésimo nivel de  $\alpha$ , el  $j$ -ésimo nivel de  $\beta$  y la repetición  $k$ -ésima,  $\mu$  es la media general,  $\alpha$  = efecto del  $i$ -ésimo nivel del factor  $\alpha$ ,  $\beta$  = efecto del  $k$ -ésimo nivel del factor  $\beta$  y  $\alpha\beta_{ij}$  = efecto de la interacción del efecto del  $i$ -ésimo nivel del factor  $\alpha$  y el efecto del  $k$ -ésimo nivel del factor  $\beta$ .

En los tres ensayos se revisó la normalidad de los datos del ensayo empleando la gráfica Q-Q normal y para el supuesto de homocedasticidad se utilizó la prueba de Levene. Las variables que no siguieron la distribución normal fueron transformadas a través de la transformación de Box-Cox, posterior a ello se realizó un ANOVA (Garson, 2012).

En el ensayo I y II fue evaluado el efecto de los niveles crecientes del probiótico, como también el prebiótico en relación a los parámetros productivos y morfología intestinal con 5 tratamientos y 10 repeticiones.

Dada la naturaleza creciente de las dosis del ensayo I (probiótico) y del ensayo II (prebiótico), se emplearon contrastes polinómicos lineales y cuadráticos para evaluar su efecto (cuadro 2 y cuadro 3). Asimismo, se empleó un contraste entre los grupos de probiótico y prebiótico vs el APC, para determinar diferencias entre esos grupos.

**Cuadro 2.** Esquema de contraste para el estudio de las diferentes respuestas de niveles de probiótico (Ensayo I).

| <b>Contraste</b>          | <b>CONTROL</b><br><b>0ml</b><br><b>T0</b> | <b>PROB</b><br><b>1ml</b><br><b>T1</b> | <b>PROB</b><br><b>2ml</b><br><b>T2</b> | <b>PROB</b><br><b>3ml</b><br><b>T3</b> | <b>APC</b><br><b>300 ppm</b><br><b>T4</b> |
|---------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Lineal</b>             | -3                                        | -1                                     | 1                                      | 3                                      | 0                                         |
| <b>Cuadrático</b>         | 1                                         | -1                                     | -1                                     | 1                                      | 0                                         |
| <b>Probiótico vs. APC</b> | 0                                         | -1                                     | -1                                     | -1                                     | 3                                         |

**Cuadro 3** Esquema de contraste para el estudio de las diferentes respuestas de niveles de prebiótico (Ensayo II).

| <b>Contraste</b>          | <b>CONTROL</b><br><b>0%</b><br><b>T0</b> | <b>PREB</b><br><b>0.1%</b><br><b>T1</b> | <b>PREB</b><br><b>0.2%</b><br><b>T2</b> | <b>PREB</b><br><b>0.4%</b><br><b>T3</b> | <b>APC</b><br><b>300 ppm</b><br><b>T4</b> |
|---------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Lineal</b>             | -7                                       | -3                                      | 1                                       | 9                                       | 0                                         |
| <b>Cuadrático</b>         | 7                                        | -4                                      | -8                                      | 5                                       | 0                                         |
| <b>Prebiótico vs. APC</b> | 0                                        | -1                                      | -1                                      | -1                                      | 3                                         |

**Cuadro 4.** Esquema de contraste del ensayo III para el estudio de las diferentes respuestas y la interacción.

| <b>Tratamientos</b>       | <b>Sin prebiótico</b> |                           | <b>Con prebiótico 0.4%</b> |                             | <b>APC</b><br><b>300</b><br><b>ppm</b> |
|---------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------------------|
|                           | <b>Sin</b>            | <b>Con</b>                | <b>Sin</b>                 | <b>Con</b>                  |                                        |
|                           | <b>probiótico</b>     | <b>probiótico</b>         | <b>probiótico</b>          | <b>probiótico</b>           |                                        |
|                           | <b>CONTROL</b>        | <b>3ml</b><br><b>PROB</b> | <b>PREB</b>                | <b>3ml</b><br><b>SIMBIO</b> |                                        |
| <b>Adición prebiótica</b> | -1                    | -1                        | 1                          | 1                           | 0                                      |
| <b>Adición probiótica</b> | -1                    | 1                         | -1                         | 1                           | 0                                      |
| <b>Interacción</b>        | 1                     | -1                        | -1                         | 1                           | 0                                      |
| <b>APC vs Control</b>     | 1                     | 0                         | 0                          | 0                           | -1                                     |

En los tres ensayos se realizaron los cálculos estadísticos a través del software estadístico SPSS versión 25 y Minitab18. En todas las pruebas se consideró un nivel de significancia de 0.05.

## IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1 Ensayo I:

*“Efecto de la inclusión de diferentes niveles de probiótico en la dieta de cuyes de engorde (Cavia porcellus) en relación a los parámetros productivos y la morfología intestinal”.*

#### 4.1.1 Parámetros productivos

El cuadro 5 muestra los resultados en GP, CTMS e ICA relacionado a los incrementos progresivos del probiótico y también al abastecimiento del APC. Solamente el ICA evidenció una disminución lineal ( $p=0.023$ ) como consecuencia de los incrementos progresivos del probiótico, concluyendo que este influyó positivamente en el aprovechamiento de la dieta. Los resultados hallados en este estudio guardan similitud

con los hallazgos de Torres *et al.* (2013), que usando la misma mezcla probiótica en cuyes, observaron que el ICA disminuyó en gran medida con una respuesta cuadrática respecto al efecto de los progresivos niveles del probiótico, a pesar de ello, no llegaron a observar respuestas satisfactorias en términos de GP ni CTMS.

**Cuadro 5.** Respuestas de diferencia de medias, lineal y cuadrática a los niveles graduales de probiótico y la influencia del zinc bacitracina con relación a los parámetros productivos de cuyes de engorde.

| Parámetros Productivos <sup>2</sup> | Control   | PROB 1     | PROB 2     | PROB 3     | APC           | Contraste |            |                     |
|-------------------------------------|-----------|------------|------------|------------|---------------|-----------|------------|---------------------|
|                                     | 0ml<br>T0 | 1 ml<br>T1 | 2 ml<br>T2 | 3 ml<br>T3 | 300 ppm<br>T4 | Líneal    | Cuadrático | Probiótico<br>vs AP |
| -----P-valor <sup>1</sup> -----     |           |            |            |            |               |           |            |                     |
| GP (g)                              | 676       | 665        | 695        | 695        | 675           | 0.197     | 0.712      | 0.567               |
| CTMS (g)                            | 3047      | 2916       | 3014       | 2996       | 3026          | 0.841     | 0.359      | 0.471               |
| ICA                                 | 4.51      | 4.39       | 4.35       | 4.31       | 4.49          | 0.023*    | 0.503      | 0.051               |

1. Valores inferiores a 0.05 son estadísticamente significativos

2. GP: Ganancia peso, CTMS: consumo total de materia seca, ICA: índice conversión alimenticia

Los resultados de otros autores también han evidenciado la falta de réplica o replicas débiles como consecuencia de la adición de la mezcla probiótica en cuyes. Por ejemplo, Tapie (2013) evaluó el efecto de diferentes dosis de microorganismos eficientes *Lactobacillus spp.*, y *Saccharomyces spp.*, como importantes aditivos en la nutrición animal. Se concluyó que no hubo respuestas para las variables relacionados al peso final, también en el consumo de alimentos o ICA alimenticia. Por otro lado, se han encontrado resultados positivos al tratamiento con probióticos. Así, Molina (2008), determinó que la utilización de *Lactobacillus acidophilus* y *Bacillus subtilis* afectaron positivamente el

desempeño productivo en los cuyes que se les aplicó el respectivo tratamiento en relación con el grupo control.

En otras especies como los pollos, se han logrado respuestas altamente positivas en los parámetros productivos por efecto de la adición de probióticos en las dietas. Los investigadores como Ramírez *et al.* (2005), hallaron efectos significativos en la GP y ICA en el transcurso de los primeros 42 días de crecimiento de pollas de reemplazo al utilizar un probiótico compuesto de *Lactobacillus spp.* Así mismo, Arce *et al.* (2005) en pollos de engorde obtuvieron mejores pesos corporales e ICA con la suplementación en la dieta con *Saccharomyces cerevisiae*.

En cuyes, los resultados siguen siendo contradictorios en relación con el consumo; sin embargo, en la ganancia de peso e ICA parece mantener un efecto benéfico (Ramírez *et al.*, 2005). Estos resultados parecen sustentar lo mencionado por Torres *et al.* (2013), en el cual indican que los probióticos específicamente la cepa *Lactobacillus* contribuyen a la mejor absorción de los nutrientes, debido a la acción degradativa y que deriva en una fácil asimilación traducida en mejor digestibilidad.

#### **4.1.2 Morfología intestinal**

Las respuestas cuadráticas y lineales, en relación a los crecientes niveles de la mezcla probiótica y a la suplementación del APC sobre los parámetros de morfología intestinal a nivel del duodeno, yeyuno e íleon, se representan en el cuadro 6. No se observó en

forma general un efecto lineal o cuadrático sobre los parámetros morfológicos, con excepción a nivel del duodeno ( $p=0.021$ ) e íleon ( $p=0.013$ ) que mostraron un efecto cuadrático a los niveles graduales del probiótico en relación a la profundidad de la cripta. Además, en el cuadro 6 se observa solamente diferencias significativas ( $p=0.031$ ) en la relación LV/PCL cuando contrastamos el tratamiento que contiene APC con la adición de la mezcla de probióticos.

**Cuadro 6.** Respuestas de diferencia de medias, lineal y cuadrática a los niveles graduales de probiótico y la influencia del zinc bacitracina con relación a los parámetros de morfología intestinal de cuyes de engorde.

| Parámetros<br>Morfología<br>Intestinal<br>( $\mu\text{m}$ ) <sup>2</sup> | Control<br>0 ml<br>T0 | PROB 1<br>1 ml<br>T1 | PROB 2<br>2 ml<br>T2 | PROB 3<br>3 ml<br>T3 | APC<br>300 ppm<br>T4 | Contraste |            |                      |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------|------------|----------------------|
|                                                                          |                       |                      |                      |                      |                      | Lineal    | Cuadrático | Probiótico<br>vs APC |
| -----p-valor <sup>1</sup> -----                                          |                       |                      |                      |                      |                      |           |            |                      |
| <i>Duodeno</i>                                                           |                       |                      |                      |                      |                      |           |            |                      |
| LV                                                                       | 666                   | 686                  | 742                  | 703                  | 670                  | 0.214     | 0.313      | 0.169                |
| AV                                                                       | 129                   | 123                  | 118                  | 124                  | 119                  | 0.723     | 0.839      | 0.237                |
| PCL                                                                      | 281                   | 292                  | 294                  | 274                  | 260                  | 0.309     | 0.013*     | 0.643                |
| LV/PCL                                                                   | 2.37                  | 2.38                 | 2.54                 | 2.53                 | 2.59                 | 0.950     | 0.361      | 0.377                |
| <i>Yeyuno</i>                                                            |                       |                      |                      |                      |                      |           |            |                      |
| LV                                                                       | 456                   | 442                  | 471                  | 488                  | 437                  | 0.267     | 0.573      | 0.810                |
| AV                                                                       | 113                   | 125                  | 135                  | 126                  | 125                  | 0.971     | 0.953      | 0.112                |
| PCL                                                                      | 249                   | 239                  | 246                  | 239                  | 214                  | 0.284     | 0.331      | 0.697                |
| LV/PCL                                                                   | 1.86                  | 1.86                 | 1.97                 | 2.04                 | 2.09                 | 0.943     | 0.145      | 0.420                |
| <i>Íleon</i>                                                             |                       |                      |                      |                      |                      |           |            |                      |
| LV                                                                       | 247                   | 287                  | 275                  | 271                  | 250                  | 0.490     | 0.144      | 0.097                |
| AV                                                                       | 126                   | 126                  | 122                  | 136                  | 128                  | 0.170     | 0.158      | 0.895                |
| PCL                                                                      | 197                   | 200                  | 199                  | 178                  | 173                  | 0.761     | 0.021*     | 0.681                |
| LV/PCL                                                                   | 1.26                  | 1.43                 | 1.41                 | 1.51                 | 1.50                 | 0.999     | 0.281      | 0.031*               |

1. Valores inferiores a 0.05 son estadísticamente significativos

2. LV: Longitud vellosidad, AV: ancho vellosidad, PCL: profundidad cripta, LV/PCL: Relación Longitud vellosidad/ profundidad cripta

Similar a las respuestas halladas en el comportamiento productivo, se evidencia diferentes resultados en la literatura respecto a las respuestas de la suplementación de probióticos sobre parámetros de morfología intestinal. Por ejemplo, Ramos *et al.* (2011) concluyen que la inclusión de una mezcla de bacterias probióticas compuesto por *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus plantarium*, *L. bulgaricum*, *Bifidobacterium bifidum*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* y *Enterococcus faecium*, apenas incrementaron la LV en las estructuras del duodeno. Sin embargo, no evidenciaron efectos satisfactorios en el AV, PCL ni en la relación LV/PCL del yeyuno e íleon, de igual forma, no se evidenció un efecto positivo en el desempeño productivo en pollos. En otro trabajo realizado por Gebert *et al.*, (2011) en lechones lactantes, tampoco se observaron efectos convincentes a través de la inclusión en la dieta de un suplemento probiótico que contenía *Lactobacillus brevis* sobre la LV, PCL y la relación LV/PCL del íleon y el duodeno, aunque se observaron interacciones significativas (tratamiento x día) en el duodeno e íleon entre la suplementación con *L. brevis* y las observaciones a los 9 y 22 días de edad con respecto a la LV/PCL. Ninguno de estos efectos se reflejó en los parámetros productivos en los lechones hasta los 28 días de crianza. De Souza *et al.* (2018), encontraron que la adición controlada a través de una mezcla de probióticos que contenía *Bacillus subtilis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecium* y *Bifidobacterium bifidum* redujo la PCL en las estructuras del duodeno de pollos de engorde hasta los 42 días de crecimiento. Sin embargo, no se hallaron resultados significativos sobre la LV, AV y relación AV/PCL. Así mismo, no se observó una mejora en los parámetros productivos. En cuyes, Puente (2019) no obtuvo respuestas a los niveles graduales de una mezcla probiótica elaborado a base de los géneros bacterianos *Bacillus*,

*Enterococcus*, *Lactobacillus* y *Streptococcus* y aislados del intestino delgado de cuyes, a excepción de un incremento lineal de la relación LV/PCL en el duodeno y un incremento en LV en el íleon como producto de la inclusión del APC (Zn-Bacitracina).

Guerrero y González (2016), evaluaron tres probióticos comerciales: DP compuesta por una mezcla de: “*Lactobacillus fermentum*, *Bacillus subtilis*, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Citrobacter sp*”, EMDF: “*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*” y LP por: “*Lactobacillus acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. fermentum*” en pollos de engorde sobre la morfometría y la estructura de las vellosidades del intestino delgado. Observaron que el tratamiento que presentó los mejores índices de morfología de las vellosidades intestinales del duodeno, LV, AV y PCL fue el tratamiento DP, donde se determinó que tener una gran área intestinal de las vellosidades reduce la mortalidad de los pollos de engorde, establece la regeneración, maduración y diferenciación de las células frente a la necesidad de proteger de las bacterias patógenas en el tracto gastrointestinal.

Por otro lado, se han hallado respuestas positivas en la morfología y estructura del intestino delgado en el proceso de la suplementación a través de probióticos. Perić *et al.* (2010), manifiestan que la mezcla de bacterias probióticas realizada a base de “*L. salivarius*, *Lactobacillus reuteri*, *Enterococcus faecium*, *Pediococcus acidilactici* y *Bifidobacterium animalis*” aislados del TGI de broilers logró incrementar considerablemente la LV y los sectores de las vellosidades del yeyuno de pollos de engorde. Estos incrementos fueron concurrentes con un aumento en el peso vivo de los animales a la edad de 6 semanas. Asimismo, Joysowal *et al.* (2018), realizaron ensayos con dos probióticos: el primero con *Lactobacillus acidophilus* cepa NCDC15 y el

segundo con *Pediococcus acidilactici* cepa FT28, este último aislado a partir del intestino de cerdos. Ambos probióticos lograron incrementar considerablemente los parámetros de morfología intestinal del yeyuno (LV y la PCL); así mismo, la GP de los lechones a los 90 días.

Por último, en una revisión sistemática de los beneficios y los efectos de los probióticos sobre la estructura y cambios morfológicos a nivel del intestino realizado por Heak *et al.* (2017), ensayaron un meta-analysis de 296 comparaciones referentes a 25 investigaciones en pollos, realizados entre los años 2005 y 2016. En dicho análisis, el suplemento alimenticio con probióticos controlados estuvo asociada con un aumento considerable en la LV ( $p < 0.01$ , 113 comparaciones) y con un incremento significativo en la relación LV/PCL ( $p < 0.01$ , 87 comparaciones). Se logró evidenciar que el efecto de la aplicación de las bacterias probióticas tuvo una respuesta significativa afectada por la raza de las aves, clase de probiótico (comercial vs. no comercial), especie que forman el probiótico, tiempo de duración del tratamiento y vía de aplicación. Concluyeron que la suplementación con probiótico para pollos de carne se asoció con un incremento de la AV intestinales.

Las diferencias encontradas en los resultados de este ensayo en comparación con los observados en otros trabajos de investigación pueden estar relacionados con diferentes factores como: condiciones ambientales, especie y cepa bacteriana empleada como probiótico, vía de dosificación, estado fisiológico del animal, composición de la dieta y el nivel de desafío sanitario del ensayo (Ferreira *et al.*, 2009).

Se ha observado en los trabajos de investigación que los llamados antibióticos y elementos aditivos tienen mayor efectividad en condiciones extremas de crianza intensiva comercial, donde puede existir estados patológicos y situaciones de estrés como temperatura ambiental del galpón muy altas, hacinamiento y manejo deficiente (Sims *et al.*, 2004; Hooge, 2004).

El presente ensayo se realizó en condiciones sanitarias adecuadas, lo que implicaría un desafío bacteriano mínimo. Bajo estas condiciones, los cuyes podrían no haber requerido de los probióticos ni el antibiótico promotor de crecimiento para poder mostrar una máxima respuesta productiva

## **4.2 Ensayo II:**

*“Efecto de la inclusión de diferentes niveles de prebiótico en la dieta cuyes de engorde (Cavia porcellus) sobre los parámetros productivos y morfología intestinal”.*

### **4.2.1 Parámetros productivos**

El cuadro 7 indica los valores medios de GP, CTMS e ICA relacionado a los incrementos progresivos del prebiótico y también a la suplementación del APC. No se observaron respuestas lineales o cuadráticas ( $p>0.05$ ) a la inclusión de niveles crecientes del prebiótico (inulina) en los parámetros productivos con excepción del ICA donde se observó un efecto lineal ( $p=0.006$ ). Por lo tanto, cuando se incrementan los niveles de

prebiótico, el ICA disminuye. Asimismo, al comparar la adición de prebióticos con el APC no se encontraron respuestas ( $p>0.05$ ).

Estos resultados son similares a los encontrados por Ferreira *et al.* (2008) quien empleando un diseño similar en conejos encontraron que los prebióticos (mananooligosacáridos, MOS), presentaron mejores resultados de digestibilidad y lograron mejorar el desempeño productivo. Así también Sánchez *et al.* (2014) encontraron que la adición de ácidos orgánicos en la dieta mejora el ICA de cuyes, mejorando el desempeño productivo. Así mismo, observaron un efecto cuadrático a niveles crecientes del suplemento. Por otro lado, Scapinello *et al.* (2001) no observaron diferencias en el desempeño reproductivo de conejos cuando suplementaron la dieta con un prebiótico (ácido fumárico/oligosacárido manosa).

**Cuadro 7** Respuestas de diferencia de medias, lineal y cuadrática a los niveles graduales de prebiótico y la influencia del zinc bacitracina con relación a los parámetros productivos de cuyes de engorde.

| Parámetros Productivos <sup>2</sup> | Control   | PREB 1     | PREB 2     | PREB 3     | APC           | Contraste |            |                     |
|-------------------------------------|-----------|------------|------------|------------|---------------|-----------|------------|---------------------|
|                                     | 0 %<br>T0 | 0.1%<br>T1 | 0.2%<br>T2 | 0.4%<br>T3 | 300 ppm<br>T4 | Líneal    | Cuadrático | Prebiótico<br>vs AP |
| -----P-valor <sup>1</sup> -----     |           |            |            |            |               |           |            |                     |
| GP (g)                              | 567.2     | 615.1      | 593.5      | 627.8      | 603.0         | 0.138     | 0.712      | 0.740               |
| CTMS (g)                            | 2842.3    | 3012.7     | 2767.3     | 2737.5     | 2773.3        | 0.232     | 0.359      | 0.650               |
| ICA                                 | 5.09      | 4.94       | 4.70       | 4.37       | 4.63          | 0.006**   | 0.503      | 0.967               |

1. Valores inferiores a 0.05 son estadísticamente significativos

2. GP: Ganancia peso, CTMS: consumo total de materia seca, ICA: índice conversión alimenticia

Diversos estudios en cuyes evaluaron el uso del prebiótico mananooligosacáridos (MOS) en cuyes. El ensayo de Mínguez *et al.* (2019), encontraron un resultado de este

prebiótico ( $p<0.05$ ) en relación con el control y sustenta que este podría reemplazar a la bacitracina zinc como impulsor de crecimiento en la producción de cuyes.

Por otro lado, Baurhoo *et al.* (2007) evaluaron los efectos del MOS como suplemento dietético sobre el rendimiento del crecimiento en pollos de carne observaron diferencias con el grupo de control, y concluyeron que el uso de MOS podría ser un reemplazo adecuado para el APC en la crianza de broilers. Asimismo, Castillo *et al.* (2008) sugieren que el uso de este prebióticos mejora la ganancia de peso en lechones recién destetados.

Guevara *et al.* (2016) realizaron un ensayo donde evaluaron el efecto de la suplementación de diferentes niveles de inulina sobre el desempeño productivo en cuyes de engorde. Señalan que encontraron diferencias significativas ( $p<0.05$ ) en el índice de conversión alimenticia en los cuyes que fueron suplementados con 300 ppm de inulina.

Bazay *et al.* (2014) indican que la adición de un prebiótico (mananooligosacáridos) o un promotor de crecimiento, no afectaron los parámetros productivos del cuy. Estos resultados concuerdan con el presente estudio (cuadro 7). Esto mismo sucedió con la investigación de Valdizán *et al.* (2019), quienes emplearon un prebiótico (MOS), tampoco observaron respuestas en relación a la ganancia de peso, de igual manera, en el consumo de alimento e ICA.

Sin embargo, estudios realizados en otras especies (conejos y pollos) encontraron claro efecto del empleo de prebióticos en la dieta. Del Toro *et al.* (2016) utilizando 1.5% de harina de *Agave tequilana* que contiene el mismo prebiótico empleado en el presente estudio (inulina), adicionado en las dietas de conejos, mejoraron los parámetros

productivos de ganancia de peso y consumo de alimento. Así también, Arévalo (2014) encontró una mayor ganancia de peso, cuando utilizó *Tilo sambucus nigra* como fuente de prebiótico en pollos de engorde, y también halló un mejor ICA cuando empleó 50 g del prebiótico. De igual modo, Bozkurt *et al.* (2008), en su investigación en aves, encontraron que la suplementación con un APC y dos prebióticos, mananoligosacáridos y oligosacárido de dextrano, presentaron un mayor aumento de peso corporal ( $p<0.05$ ) y una eficiencia alimenticia numéricamente mejor que la de las aves control alimentadas con dieta basal.

La significancia del efecto lineal para el ICA, nos muestran la mejora de este parámetro productivo cuando las concentraciones de inulina se incrementan. Esto coincide con Guevara *et al.* (2016), quienes encuentran mejores parámetros productivos en cuyes cuando fueron suplementados con 150 y 300 ppm de inulina. Esta mejora de los parámetros productivos puede ser más notoria cuando los cuyes se enfrenten a condiciones estresantes como patógenos, deficiencias nutricionales u otros.

#### **4.2.2 Morfología intestinal**

En los análisis realizados, los resultados lineales y cuadráticos por efecto de la adición de los niveles graduales de inulina (prebiótico) y a la suplementación del antibiótico promotor de crecimiento se muestra en el cuadro 8 para yeyuno, el duodeno y el íleon. Se hallaron resultados significativos a los niveles graduales del prebiótico a nivel del duodeno donde se observó un incremento lineal ( $p<0.05$ ) de LV, AV, la relación LV/PCL y una disminución lineal ( $p<0.05$ ) de PCL.

**Cuadro 8.** Respuestas de diferencia de medias, lineal y cuadrática a los niveles graduales de prebiótico y la influencia del zinc bacitracina en relación a los parámetros de morfología intestinal de cuyes de engorde.

| Paramétros                                | Control | PREB 1 | PREB 2 | PREB 3 | APC     | Contraste |            |            |
|-------------------------------------------|---------|--------|--------|--------|---------|-----------|------------|------------|
| Morfología                                | 0.0%    | 0.1%   | 0.2%   | 0.4%   | 300 ppm | Lineal    | Cuadrático | Prebiótico |
| Intestinal ( $\mu\text{m}$ ) <sup>2</sup> | T0      | T1     | T 2    | T3     | T4      |           |            | vs APC     |
| -----p-valor <sup>1</sup> -----           |         |        |        |        |         |           |            |            |
| <i>Duodeno</i>                            |         |        |        |        |         |           |            |            |
| LV                                        | 727     | 750    | 831    | 851    | 822     | 0.001**   | 0.442      | 0.478      |
| AV                                        | 105     | 100    | 120    | 133    | 114     | 0.000**   | 0.326      | 0.041      |
| PCL                                       | 337     | 333    | 348    | 288    | 296     | 0.063     | 0.179      | 0.220      |
| LV/PCL                                    | 2.3     | 2.3    | 2.4    | 3.0    | 2.9     | 0.000**   | 0.155      | 0.074      |
| <i>Yeyuno</i>                             |         |        |        |        |         |           |            |            |
| LV                                        | 431     | 449    | 456    | 488    | 454     | 0.109     | 0.975      | 0.720      |
| AV                                        | 113     | 125    | 135    | 139    | 126     | 0.013*    | 0.887      | 0.953      |
| PCL                                       | 221     | 231    | 249    | 239    | 237     | 0.277     | 0.247      | 0.827      |
| LV/PCL                                    | 2.0     | 2.0    | 1.9    | 2.0    | 2.0     | 0.826     | 0.375      | 0.996      |
| <i>Íleon</i>                              |         |        |        |        |         |           |            |            |
| LV                                        | 245     | 254    | 281    | 287    | 278     | 0.026*    | 0.888      | 0.582      |
| AV                                        | 126     | 126    | 130    | 122    | 137     | 0.424     | 0.647      | 0.001*     |
| PCL                                       | 180     | 176    | 188    | 198    | 191     | 0.175     | 0.745      | 0.762      |
| LV/PCL                                    | 1.4     | 1.5    | 1.5    | 1.5    | 1.5     | 0.483     | 0.492      | 0.915      |

1. Valores inferiores a 0.05 son estadísticamente significativos

2. LV: Longitud vellosidad, AV: ancho vellosidad, PCL: profundidad cripta, LV/PCL: Relación Longitud vellosidad/ profundidad cripta

Estos cambios de morfología en el duodeno, vellosidades más largas, anchas y mayor relación LV/PCL están relacionadas con un incremento de la superficie de absorción de nutrientes. Podemos indicar que los tratamientos empleados tuvieron un efecto sobre los parámetros y estructura intestinal del duodeno, concluyendo que a niveles mayores de inulina mejoran los parámetros de la morfología intestinal a nivel de duodeno. Este resultado significativo y positivo de los niveles graduales del prebiótico sobre la LV, AV

y la relación LV/PCL puede vincularse a la acción de los AGCC, lo cual es el producto de la degradación de la inulina y que tiene un efecto directo (acción trófica) sobre los enterocitos, favoreciendo a la integridad intestinal (Galfi y Bokori, 1990). Jha y Mishra (2021), indican que la fibra digestible no puede ser hidrolizados por las enzimas digestivas del intestino delgado. Sin embargo, pueden ser fermentados hasta cierto punto por la microflora que se encuentra en este nivel del TGI (duodeno) en ácido láctico y ácidos grasos de cadena corta (AGCC).

No se encontró diferencia ( $p>0.05$ ) entre adición de prebióticos a la dieta con el tratamiento APC en las variables morfológicas del duodeno, con excepción al AV, donde se encontró un mayor AV con la adición de prebióticos ( $p=0.041$ ).

El acortamiento de las vellosidades se ha asociado a una mayor presencia de toxinas (Yason *et al.*, 1987) y por el contrario se puede apreciar en el duodeno, de los cuyes tratados con inulina, unas vellosidades más largas y anchas y una relación LV/PCL más elevada que el control negativo (Control), similar al control positivo (APC). No se encontró diferencia ( $p<0.05$ ) en la variable PCL en ninguno de los tratamientos, lo que significaría que ningún grupo de animales fue desafiado por algún factor estresante, debido a que un incremento de la cripta se relaciona con el recambio de tejido y necesidad de regeneración epitelial (Paulus *et al.*, 1992; Ducatelle *et al.*, 2018).

En la sección yeyuno, no se observó diferencia ( $p>0.05$ ) entre ninguna de las variables empleadas cuando se contrastó las medias de los tratamientos que incluían al prebiótico versus el tratamiento de APC. Sin embargo, sí se halló un resultado lineal significativo ( $p=0.013$ ) para los niveles crecientes del prebiótico sobre la variable AV.

En el íleon, se encontró un efecto lineal ( $p=0.026$ ), cuando se incrementan las concentraciones de inulina sobre la variable LV, por lo que podemos concluir que, a niveles mayores de inulina, se incrementa el largo de las vellosidades del íleon de los cuyes tratados. No se encontró diferencia ( $p>0.05$ ) entre adición de prebióticos a la dieta con el tratamiento APC en las variables morfológicas del íleon, con excepción al AV, donde se encontró un mayor AV con el tratamiento APC ( $p<0.01$ ).

Por lo tanto, los niveles de inulina no influyen significativamente en las modificaciones de las secciones yeyuno e íleon. Sin embargo, sí se halló un efecto lineal del prebiótico sobre los parámetros morfología intestinal a nivel de duodeno. Se presentaron mejores parámetros de morfología intestinal al incluir inulina 0.4% en el alimento (cuadro 8).

En el presente estudio solamente se halló un resultado significativo del prebiótico a nivel del duodeno. En relación con la ausencia de cambios en la morfología intestinal en el yeyuno e íleon al parecer no se logra resultados concluyentes. La mejora de los parámetros de morfología intestinal puede ser más notoria cuando los cuyes se enfrenten a condiciones estresantes como patógenos, deficiencias nutricionales u otros. El presente estudio fue realizado bajo condiciones óptimas de manejo. Esto se evidencia, en que en la PCL no presentó cambios en ninguno de los segmentos del intestino producto de la ausencia de necesidad del recambio de tejido y regeneración epitelial (Paulus *et al.*, 1992; Ducatelle *et al.*, 2018).

Los referentes que concuerdan con esta investigación son los de Amoroso (2009) en conejos, quien usó diferentes niveles de fibra, quien no se encontró cambios en el intestino

delgado y tampoco adaptación para una mayor absorción. Caso contrario son los resultados obtenidos por Oso *et al.* (2013) en conejo, que utilizaron mananooligosacáridos y oligosacáridos de arabinosilanos como fuente de prebiótico. Ellos observaron que los conejos alimentados con dietas que contenían prebióticos presentaron vellosidades ileales más largas que los conejos que fueron alimentados con los otros tratamientos que no contenían prebiótico. En otro trabajo realizado en cuyes por Vallejos *et al.* (2015), observaron que el butirato de sodio, afectó positivamente los parámetros de la morfometría intestinal.

Según Gálfi y Bokori (1990) los AGCC, los cuales son subdivisiones orgánicas de los prebióticos, aumentan el desarrollo de las vellosidades, producto del efecto en el ambiente luminal y de una acción directa sobre los enterocitos lo que favorece la integridad intestinal y estimula la proliferación de células. Un accionar opuesto se puede apreciar en el análisis comparativo con el zinc bacitracina (Furlan *et al.*, 2002). Los resultados obtenidos en esta investigación parecen inclinarse a esa tendencia, aunque sin resultados contundentes a nivel de yeyuno e íleon, por lo que la inulina representa un agente de efecto significativo para la morfología intestinal del duodeno del cuy.

Alvarado-Loza *et al.* (2017) mencionan que el uso del 2% de inulina de agave en la alimentación del conejo, incide de manera positiva en la digestibilidad y la microflora intestinal, debido a que los oligosacáridos de los productos alimenticios participan como moduladores de la MI y, asimismo, como fibra no digerible. Castillo *et al.* (2008), usando mananooligosacáridos y zinc orgánico en cerdos destetados, publicaron que las profundidades de la cripta en el yeyuno fueron menores en los animales alimentados con

la combinación de aditivos en comparación con aquellos alimentados con la dieta de control.

Silva y Nomberg (2003), señalan que las respuestas biológicas de los prebióticos en la nutrición animal no siempre son evidenciadas, lo que puede estar relacionadas con la composición química de los componentes de la dieta, con la dosis adicionada, con la adaptación y la selectividad del microbiota al prebiótico o al nivel de estrés del animal. Así mismo, algunos investigadores afirman que los antibióticos promotores de crecimiento y los aditivos usados en la producción animal son mas efectivos en condiciones patológicas y de estrés, sobre todo en ambientes con temperatura extrema, manejo deficiente y también en condiciones de hacinamiento (Sims *et al.*, 2004; Hooge, 2004).

La falta de una respuesta contundente en los parámetros productivos y morfología intestinal con los niveles graduales de la inulina (prebiótico), de igual manera, del antibiótico impulsor del crecimiento en el presente ensayo nos indicaría que este estudio fue ejecutado bajo buenas condiciones de manejo sin estrés ni desafío sanitario.

### 4.3 Ensayo III:

*“Efecto de la suplementación de prebiótico, probiótico y simbiótico como reemplazo del antibiótico promotor de crecimiento en la dieta de cuyes (Cavia porcellus) de engorde sobre los parámetros de productivos y morfología intestinal”*

#### 4.3.1 Parámetros productivos

El cuadro 9 muestra las replicas productivas para los parámetros productivos para los diferentes tratamientos. Se observaron diferencias entre APC vs el control sobre la GP ( $p=0.040$ ) y el ICA ( $p=0.001$ ). En cuanto al CTMS, no se hallaron efectos de los tratamientos contrastados ( $p>0.05$ ).

Asimismo, se encontró un efecto de significativo a la adición de probióticos ( $p<0.001$ ) y prebióticos ( $p=0.008$ ) a la ración de los animales sobre el ICA y un efecto significativo de la adición de probióticos a la dieta sobre la GP ( $p=0.009$ ). Estos resultados nos muestran que la adición de probióticos y prebióticos, tienen un efecto aditivo sobre el ICA, sin existir una interacción entre ambos ( $p>0.05$ ). Por ello, podemos observar en el cuadro 9 en el tratamiento SIMBIO, un mejor ICA (4.1) en los cuyes de engorde.

Resultados similares fueron obtenidos por Camargo (2017), quien al suplementar conejos con un simbiótico comercial (Organew®) a base de *Saccharomyces cerevisiae* como probiótico y manano y fructo-oligosacáridos como prebiótico, mejoró significativamente la GP y el ICA de los animales. Así en otros trabajos realizados en conejos, Fonseca *et al.* (2004) y Radwan y Abdel-Khalek (2008) encontraron un efecto positivo del MOS sobre la ganancia de peso e ICA. Por otro lado, en un experimento

realizado en pollos Gutiérrez (2017), obtuvo un incremento significativo en la GP al suplementar el alimento con un simbiótico compuesto por *Bacillus subtilis* como probiótico y un sobrenadante residual seco de levadura de cerveza (*Saccharomyces cerevisiae*) como prebiótico.

**Cuadro 9.** Medias (n = 10) y contrastes de la suplementación alimenticia con probióticos, prebióticos y simbiótico en relación con los parámetros productivos de cuyes de engorde.

| Tratamientos            | SIN PREBIÓTICO CON PREBIÓTICO<br>0.4% |            |            |            | APC    | CONTRASTES <sup>1</sup> |          |             |                |
|-------------------------|---------------------------------------|------------|------------|------------|--------|-------------------------|----------|-------------|----------------|
|                         | SIN                                   | CON        | SIN        | CON        |        | Efectos Principales     |          | Interacción |                |
|                         | Probiótico                            | Probiótico | Probiótico | Probiótico |        | Adición                 | Adición  | PRO         | Control vs APC |
| Parámetros <sup>2</sup> | Control                               | PROB       | PREB       | SIMBIO     |        | PROB                    | PREB     | PREB        |                |
| GP (g)                  | 645.5                                 | 689.6      | 669.4      | 722.9      | 699.3  | 0.009 **                | 0.118    | 0.796       | 0.040 **       |
| CTMS (g)                | 3086.5                                | 3081.3     | 3052.0     | 2921.8     | 2921.8 | 0.301                   | 0.141    | 0.340       | 0.054*         |
| ICA                     | 4.8                                   | 4.5        | 4.6        | 4.1        | 4.1    | 0.000 **                | 0.008 ** | 0.314       | 0.000**        |

1. Valores inferiores a 0.05 son estadísticamente significativos

2. GP: Ganancia peso, CTMS: consumo total de materia seca, ICA: índice conversión alimenticia

Los resultados del presente trabajo demuestran que existe un efecto aditivo del uso simultáneo de prebióticos y probióticos. Este efecto aditivo es explicado por Martínez *et al.* (2018), donde señalan que el sinergismo aditivo es aquel efecto que aumenta la actividad farmacológica debido a la suma de los efectos individuales de cada fármaco. En base a esta afirmación nosotros señalamos que una aplicación de un simbiótico es más ventajosa que la suplementación prebiótica o la probiótica por separado ya que el substrato garantiza la supervivencia del probiótico, haciendo que sobrevivan más tiempo, reduciendo en su trayecto la reacción metabólica por sustancias tóxicas, estimulando las enzimas endógenas, produciendo a su vez vitaminas y anticuerpos y favoreciendo a una mejor digestibilidad (Konuray y Erginkaya, 2017; Ferreira *et al.*,

2008). El empleo de simbióticos, teóricamente, debería presentar un efecto de sinergismo de potenciación (Martinez et al, 2018), debido a que el suministro del prebiótico prolonga la vida útil del probiótico hasta el intestino grueso (ciego), lo que no se pudo observar en este estudio (Ewuola *et al.*, 2011; Combes *et al.*, 2012). Así también, González (2016), publicó que la suplementación con un cultivo microbiano casero y un probiótico comercial en pollos de engorde, presentaron índices productivos superiores.

Algunos estudios, no han encontrado efectos significativos de los simbióticos o sus componentes. Entre estos trabajos se tiene a los de Ferreira *et al.* (2009) y Ferreira *et al.* (2008), quienes no encontraron respuestas significativas en el comportamiento productivo, al suplementar conejos con un simbiótico compuesto de *Bacillus subtilis* y MOS fosforilado. Así también, Lee *et al.* (2009), quienes suplementaron la dieta de cerdos destetados con simbióticos (bacterias, levaduras u hongos, separados o juntos como probióticos y una mezcla de MOS, acetato de sodio y citrato de amonio, como prebiótico), no hallaron resultados sobre los efectos de la suplementación en relación con los parámetros productivos.

Valdizán *et al.* (2019) realizaron un estudio en cuyes, empleando una mezcla probiótica similar a la del presente trabajo, pero emplearon MOS, en lugar de inulina, como prebiótico no encontrando diferencias significativas entre tratamientos. Estos resultados contrastantes, en lo que respecta al empleo de simbióticos, se deben a las respuestas particulares del epitelio intestinal a las distintas cepas probióticas y a las diferentes respuestas a los substratos prebióticos por parte de las cepas probióticas empleadas (De Montijo, 2017).

#### **4.3.2 Morfología intestinal**

En el cuadro 10 en la sección del duodeno, hay un efecto importante de la adición de probióticos a la dieta sobre la relación LV/PCL ( $p=0.026$ ), sin encontrar efecto de la adición del prebiótico ni de la interacción ( $P>0.05$ ). Mientras que no hubo ningún efecto ( $p>0.05$ ) sobre la sección del yeyuno. Sin embargo, en la sección del íleon se puede apreciar un efecto de la adición probióticos sobre el AV ( $p<0.001$ ), la PCL ( $p=0.018$ ) y la relación LV/PCL ( $p=0.002$ ), y un efecto significativo de la adición prebiótico sobre la relación LV/PCL ( $p=0.025$ ). Estos resultados nos muestran que la adición de probióticos y prebióticos, tienen un efecto aditivo sobre la relación LV/PCL, sin existir una interacción entre ambos. Por el que podemos observar en el cuadro 10 en el tratamiento SIMBIO, que consiste en la adición de prebióticos y probióticos de manera simultánea, una mejor relación LV/PCL (1.8) a nivel de íleon en los cuyes de engorde. Finalmente, observamos diferencia ( $p<0.05$ ) en PCL y LV/PCL en el duodeno, AV en yeyuno y LV, AV en el íleon entre el grupo control y el grupo APC.

Podemos inferir que la respuesta positiva de las vellosidades intestinales al probiótico y al simbiótico, se deben a una interrelación entre los suplementos y la MI (Maertens, 2007). El incremento del ancho de las vellosidades del íleon podría deberse a un efecto favorable del sustrato prebiótico sobre las bacterias probióticas (Fuller, 1989), asegurando su supervivencia hasta el íleon. El prebiótico proporciona un medio propicio para los probióticos, al producir AGCC que incentivan la proliferación de las CEI (Sakata, 1987). En un estudio anterior se ha demostrado que la complementación realizada con butirato de sodio en la dieta produce un incremento del ancho y largo de las estructuras de las vellosidades y una disminución de la profundidad de la cripta (Vallejos *et al.*, 2015). Se ha comprobado que la presencia de patologías graves en el intestino genera una mayor proliferación celular, lo que produce una mayor profundidad de la cripta para

compensar la pérdida de células epiteliales en la disminución de la longitud de las vellosidades (Ducatelle *et al.*, 2018).

**Cuadro 10** Medias (n = 10) y contraste de la suplementación alimenticia con probióticos, prebióticos y simbióticos sobre los parámetros de morfología intestinal de cuyes de engorde.

| Tratamientos                              | SIN PREBIÓTICO |                 | CON PREBIÓTICO<br>0.4% |                 | APC   | CONTRASTES <sup>1</sup> |              |             |                |
|-------------------------------------------|----------------|-----------------|------------------------|-----------------|-------|-------------------------|--------------|-------------|----------------|
|                                           | SIN            | CON             | SIN                    | CON             |       | Efectos Principales     |              | Interacción | Control vs APC |
|                                           | Probiótico     | Probiótico 3 ml | Probiótico             | Probiótico 3 ml |       | Adición PROB            | Adición PREB | PRO * PREB  |                |
| Parámetros <sup>2</sup>                   | Control        | PROB            | PREB                   | SIMBIO          | APC   |                         |              |             |                |
| <b>Duodeno (<math>\mu\text{m}</math>)</b> |                |                 |                        |                 |       |                         |              |             |                |
| LV                                        | 682.8          | 715.6           | 683.4                  | 724.1           | 725.0 | 0.087                   | 0.828        | 0.852       | 0.162          |
| AV                                        | 117.4          | 121.1           | 118.6                  | 126.8           | 124.6 | 0.241                   | 0.496        | 0.659       | 0.318          |
| PCL                                       | 302.1          | 301.2           | 301.5                  | 270.2           | 265.9 | 0.211                   | 0.219        | 0.236       | 0.049*         |
| LV/PCL                                    | 2.3            | 2.4             | 2.2                    | 2.6             | 2.7   | 0.026*                  | 0.308        | 0.168       | 0.010*         |
| <b>Yeyuno (<math>\mu\text{m}</math>)</b>  |                |                 |                        |                 |       |                         |              |             |                |
| LV                                        | 454.0          | 468.8           | 463.1                  | 476.2           | 451.6 | 0.437                   | 0.646        | 0.961       | 0.922          |
| AV                                        | 128.9          | 128.9           | 129.8                  | 131.6           | 139.7 | 0.714                   | 0.634        | 0.882       | 0.014*         |
| PCL                                       | 236.5          | 223.8           | 235.8                  | 229.8           | 213.8 | 0.340                   | 0.797        | 0.736       | 0.107          |
| LV/PCL                                    | 2.0            | 2.1             | 2.0                    | 2.1             | 2.2   | 0.207                   | 0.993        | 0.910       | 0.188          |
| <b>Íleon (<math>\mu\text{m}</math>)</b>   |                |                 |                        |                 |       |                         |              |             |                |
| LV                                        | 254.3          | 262.0           | 366.1                  | 287.2           | 292.9 | 0.181                   | 0.086        | 0.528       | 0.013*         |
| AV                                        | 116.1          | 133.2           | 119.9                  | 142.5           | 127.5 | 0.000*                  | 0.152        | 0.692       | 0.044*         |
| PCL                                       | 197.9          | 182.0           | 205.7                  | 168.9           | 199.3 | 0.018*                  | 0.809        | 0.338       | 0.925          |
| LV/PCL                                    | 1.2            | 1.4             | 1.3                    | 1.8             | 1.5   | 0.002*                  | 0.025*       | 0.161       | 0.062          |

1. Valores inferiores a 0.05 son estadísticamente significativos

2. LV: Longitud vellosidad, AV: ancho vellosidad, PCL: profundidad cripta, LV/PCL: Relación Longitud vellosidad/ profundidad cripta

Los resultados de esta investigación encajan con lo reportado por Rebolé *et al.* (2010), quienes detectaron un aumento en la correspondencia entre las medidas de la LV y la PCL en los pollos que se alimentaron con una ración fortalecida con inulina (10 g/kg).

Esto puede deberse a que la inulina disminuye el pH del intestino, propiciando así una eubiosis intestinal (disminución de la flora patógena y aumento de la benéfica) (Ríos-Covián *et al.*, 2016; Noce *et al.*, 2019), que conlleva a un ambiente favorable para las bacterias probióticas y proporciona un efecto significativo y positivo en el tratamiento que emplea simbióticos.

En la investigación con cuyes realizada por Puente *et al.* (2019), en la cual emplearon la misma mezcla probiótica usada en esta investigación, no se observó ningún efecto sobre la morfología del intestino, lo cual fue atribuido a un posible enmascaramiento del efecto por una aceleración de la tasa de extrusión celular en las vellosidades. Así también, en el presente trabajo, que empleó la dosis máxima de probiótico que usó Puente *et al.* (2019), no se halló un efecto de la adición de probiótico en ninguna de las secciones intestinales, pero si se pudo encontrar un efecto de la adición de un simbiótico que emplea las mismas cepas bacterianas más el empleo de la inulina como agente prebiótico. Estos resultados fueron significativos a nivel del ancho de las vellosidades del íleon, y se mostró claramente un efecto de la adición de la inulina como prebiótico, sobre el incremento de la relación LV/PCL y sobre la disminución de la PCL, como indicador de salud intestinal y bajo recambio (Paulus *et al.*, 1992; Ducatelle *et al.*, 2018).

En general, los resultados de los probióticos y prebióticos sobre la morfología y la estructura intestinal de varios estudios no son consistentes, posiblemente debido a la complejidad del ecosistema intestinal (Teng y Kim, 2018). El incremento de las vellosidades intestinales es un buen indicador de la salud intestinal (Santin *et al.*, 2001). Se ha corroborado que los mananos y glucanos existentes en las paredes celulares, reducen las bacterias enteropatógenas que obstaculizan incrementar el dominio de la flora

bacteriana que es beneficiosa (Santin *et al.*, 2003). De igual forma, la inulina influye selectivamente en la estimulación del desarrollo de un grupo determinado de bacterias en el intestino grueso (bifidobacterias y lactobacilos), así como también en la reducción significativa de las bacterias que son perjudiciales ( *E. coli* y *Clostridium spp.*) (Gibson *et al.*, 2004; Zeaiter *et al.*, 2019).

Así mismo, los resultados del presente trabajo coinciden con lo señalado por Alvarado-Loza *et al.* (2017), quienes hallaron que el empleo de inulina como suplemento del alimento en conejos afecta positivamente la digestibilidad y microflora intestinal, debido a que los oligosacáridos actúan como moduladores de la MI y también como fibra no digerible.

Diversos estudios demuestran que a un mayor ancho y altura de la estructura de las vellosidades y también una menor profundidad estructural de la cripta de *Lieberkühn* en el duodeno, establecen una mayor superficie para la asimilación de diversos nutrientes de la cavidad intestinal, y reducen la mortalidad de los animales (González, 2016). Por otro lado, los tratamientos probióticos y simbióticos mejoran la correspondencia entre la LV y la PCL debido a una menor tasa de recambio (Santos *et al.*, 2016).

Podemos concluir que, al emplear las dosis más altas de los tratamientos en forma conjunta de los dos primeros ensayos, presenta un efecto aditivo sobre los parámetros productivos (ICA y GP). Así mismo, este efecto aditivo se observó también a nivel del íleon en la relación LV/PC. Observándose diferencias significativas en grupo simbiótico en comparación al grupo control y resultados similares al tratamiento que uso el APC. Además, a pesar de que hubo buenas prácticas de manejo sanitario y la ausencia de un

desafío en el presente experimento es posible observar algunos efectos tróficos en la morfología intestinal los cuales influyeron en forma aditiva sobre el desempeño productivo en los cuyes al agregar conjuntamente la mezcla probiótica y el prebiótico (simbiótico) en la dieta.

#### **4.4 Comentarios generales**

El presente estudio encontró efecto significativo de los niveles de inclusión del probiótico sobre el ICA en los cuyes. Sin embargo, no halló resultados sobre los demás parámetros productivos y tampoco sobre la integridad intestinal. Aunque la literatura reporta que los probióticos tienen un efecto positivo en otras especies, es probable que, bajo las condiciones sanitarias óptimas en las que se realizó el estudio, los cuyes podrían no haber requerido de los probióticos ni del antibiótico promotor de crecimiento para mejorar su respuesta productiva. Por otro lado, con respecto al prebiótico se determinó que su adición en la mayor dosis del prebiótico mostró efectos positivos sobre el ICA y mejoró significativamente los parámetros de morfología intestinal en el duodeno. Sobre el uso del simbiótico con la finalidad de buscar un efecto antagonista, aditivo o sinérgico se aplicaron las dosis más altas de probiótico y prebiótico.

El efecto aditivo sobre el ICA al adicionar probiótico y prebiótico como suplementos a la dieta alimenticia de los cuyes de engorde podría deberse a que la inulina estimula en el colon el crecimiento de bacterias (*Bifidobacteria* y *Lactobacilli*) y reduce las bacterias dañinas (*E. coli* y *Clostridium* spp.) (Zeaiter *et al.*, 2019). También, se observó también un efecto aditivo cuando se administró conjuntamente la mezcla probiótica y prebiótico,

lo que significa que hubo una adecuada renovación de las células epiteliales (Chichlowski *et al.*, 2015). Este incremento también fue detectado por Rebolé *et al.* (2010) en pollos alimentados con una ración fortificada con inulina. Sin embargo, no se observó un efecto sinérgico ni antagonista de la mezcla de probiótico y prebiótico con respecto la GP y el CTMS ni el ICA.

## V CONCLUSIONES

- Solamente se observó efecto lineal de los niveles crecientes del probiótico sobre el índice de conversión alimenticia. Además, en el duodeno e íleon se observó efectos lineal y cuadrático en la profundidad de la cripta. En general no hubo diferencias entre el probiótico y el antibiótico promotor de crecimiento en los parámetros productivos y morfología intestinal.
- La suplementación del prebiótico dio lugar a un efecto lineal en el índice de conversión alimenticia y en los parámetros morfológicos del duodeno. No se observaron diferencias entre los efectos del prebiótico y el antibiótico promotor de crecimiento sobre los parámetros productivos y morfología intestinal a excepción de ancho de vellosidad intestinal en duodeno e íleon.
- La suplementación conjunta en la dieta de probiótico y prebiótico (simbiótico), mejoran los parámetros productivos y la morfología intestinal comparada a la suplementación individual, observándose un efecto aditivo sin existir un efecto de interacción.

□

## **VI. RECOMENDACIONES**

- Evaluar el efecto de la suplementación de probiótico, prebiótico y simbiótico en reproductoras preñadas y su efecto sobre los parámetros productivos y morfológicos en cuyes al momento del destete.
- Realizar investigaciones con animales suplementados con probiótico, prebiótico, simbióticos y desafiados a nivel de campo, para evaluar su respuesta productiva.
- Evaluar el efecto de la suplementación de probiótico, prebiótico y simbiótico en las dietas de cuyes, pero en la época de seca (abril-octubre)
- Evaluar el efecto de la suplementación de simbióticos en las dietas de cuyes sobre la digestibilidad de la dieta y producción de ácidos grasos volátiles a nivel del ciego.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Abdel- Khalek A. 2008.** Safe alternative additives to antibiotics in rabbit nutrition: probiotics and prebiotics. Biotemas, 21 (4): 131-136. Dezembro de 2008 [INTERNET]. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/59d2/e2077-183d6c5b7078e1cafa9904620255ed7.pdf>.
2. **Adedokun SA, Olojede OC. 2019.** Optimizing Gastrointestinal Integrity in Poultry: The Role of Nutrients and Feed Additives. In: Front Vet Sci; 5 (348):1-11 348. doi: 10.3389/fvets.2018.00348. [INTERNET]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6366008/pdf/fvets-05-00348.-pdf>.
3. **Alvarado-Loza E, Orozco-Hernández R, Ruíz-García I, Paredes-Ibarra F, Fuentes-Hernández V. 2017.** El 2% de inulina de agave en el alimento del conejo afecta positivamente la digestibilidad y MI. In: ABANICO VETERINARIO; 7(3):55-62. <http://dx.doi.org/10.21929/abavet2017.73>.
4. **Amoroso L. 2009.** Análise morfométrica do intestino delgado de coelhos da raça nova zelandia branco alimentados com diferentes níveis de fibra. In: Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária. Ano VII – Número 13 – Julho de 2009 – Periódicos Semestral. [INTERNET]. Disponible en: <http://faef.revista.->

inf.br/imagens\_arquivos/arquivos\_destaque/nuWEB0cxBjXCian\_2013-6-24-17-26-22.pdf

5. **Anderson R, Cookson A, McNabb W, Park Z, McCann M, Kelly W, Roy N. 2010.** Lactobacillus plantarum MB452 enhances the function of the intestinal barrier by increasing the expression levels of genes involved in tight junction formation. In: BMC Microbiology; 10(1): 316. [INTERNET]. Disponible en: <https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-2180-10-316>
6. **Apolinário AC, de Lima Damasceno BP, de Macedo Beltrão NE, Pessoa A, Converti A, da Silva JA. 2014.** Inulin-type fructans: a review on different aspects of biochemical and pharmaceutical technology. In: Carbohydr Polym; 101:368-78. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.09.081>
7. **Arce J, Ávila E, López C, García A, García F. 2005.** Efecto de paredes celulares (*Saccharomyces cerevisiae*) en el alimento de pollo de engorda sobre los parámetros productivos. In: Téc Pecu Méx 43(2):155–162. [INTERNET]. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/-1897/8f00e1-fb6ecf5406c-44aa-3d60-493f073b778.pdf>
8. **Ardoino SM, Toso RE, Toribio MS, Álvarez HL, Mariani EL, Cachau PD, Mancilla MV, Oriani DS. 2017.** Antimicrobianos como promotores de crecimiento (AGP) en alimentos balanceados para aves: uso, resistencia bacteriana, nuevas alternativas y opciones de reemplazo. *CIENCIA VETERINARIA* (enero-junio 2017); 19 (1): 50-66. <http://dx.doi.org/10.19137/-cienvet-20171914>.
9. **Arévalo D. S. 2014.** Utilización de Tilo sambucus nigra l como prebiótico natural en el engorde de pollos. Tesis para obtener el título de Médico Veterinario y Zootecnista.

Machala, Ecuador: Universidad Técnica de Machala. 55 p. [INTERNET]. Disponible en: <http://repositorio.utmachala.edu.ec/handle/-48000/1636>

10. **Arrieta MC, Bistritz L, Meddings JB. 2006.** ‘Alterations in intestinal permeability’. eng. In: Gut 55; 10(1): 1512–1520. doi: 10.1136/gut.2005.085373.
11. **Awad WA, Ghareeb K, Abdel-Raheem S, Böhm J. 2009.** Effects of dietary inclusion of probiotic and synbiotic on growth performance, organ weights, and intestinal histomorphology of broiler chickens. Poult Sci.; 09 Jan;88(1):49-56. doi: 10.3382/ps.2008-00244. PMID: 19096056
12. **Ayman SS, Mahmoud ES, Mohamed AA. 2018:** Impact of dietary supplementation with a synbiotic, organic acids or their combination on growth performance, carcass traits, economic efficiency, jejunum histomorphometry and some blood indices of broiler chickens. *Animal Production Science* 59(7): 1318-1326. <https://doi.org/10.1071/AN18156>
13. **Bajaj BK, Claes IJ, Lebeer S. 2015.** Functional mechanisms of probiotics. In: J Microbiol Biotech Food Sci; 4 (4) 321-327. [https://doi: 10.15414/jmbfs.-2015.4.4.321-327](https://doi.org/10.15414/jmbfs.-2015.4.4.321-327).
14. **Balasingham K, Valli V, Radhakrishnan L, Balasuramanyam D. 2017.** Probiotic characterization of lactic acid bacteria isolated from swine intestine. In: Vet World; 10(7): 825–829. [https://doi: 10.14202/vetworld.2017.825-829](https://doi.org/10.14202/vetworld.2017.825-829).

15. **Baurhoo B, Phillip L, Ruiz-Feria CA. 2007.** Effects of purified lignin and mannan oligosaccharides on intestinal integrity and microbial populations in the ceca and litter of broiler chickens. In: *Poultry Science*; 86(6): 1070–1078. DOI:10.1093/ps/86.6.1070.
16. **Bazán R, Víctor, Bezada Q, Sandra, Carcelén C, Fernando, & Yamada A, Graciela. 2019.** Efecto de la infección subclínica de *Salmonella Typhimurium* sobre los parámetros productivos en la producción de cuyes de engorde (*Cavia porcellus*). *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 30(4), 1697-1706. <https://dx.doi.org/10.15381/rivep.v30i4.17274>.
17. **Bazay D, Gonzalo, Carcelén C, Fernando, Ara G, Miguel, Jiménez A, Ronald, González V, Rosa, & Quevedo G, William. 2014.** Efecto de los manano-oligosacáridos sobre los parámetros productivos de cuyes (*Cavia porcellus*) durante la fase de engorde. In: *Rev Inv Perú*; 25(2), 198-204. [INTERNET]. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S160991172014000200007&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S160991172014000200007&lng=es&tlng=es).
18. **Belkaid Y, Hand T. 2014.** Role of the Microbiota in Immunity and inflammation. *Cell*, 157(1): 121–141. <https://doi.org/10.1016/j.cell.-2014.03.011>.
19. **Bengmark S. 2005.** Bioecological control of the gastrointestinal tract: the role of flora and Supplemented probiotics and synbiotics. In: *Gastroenterol Clin North Am*; 34:413–436. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2005.05.002>

20. **Bermúdez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, Gómez-Llorente C, Gil A. 2012.** Probiotic Mechanisms of Action. In: *Ann Nutr Metab*; 61(2):160–174. <https://doi.org/10.1159/000342079>.
21. **Beski, SSM, AL-Sardary AL SYT. 2015.** Effects of dietary supplementation of probiotic and synbiotic on broiler chickens hematology and intestinal integrity. *Int J Poul Sci*; 14(1):31-36. DOI:10.3923/ijps.2015.31.36
22. **Betancourt S. 2017.** Efecto de un núcleo de integridad intestinal en pollos de engorde en la avícola "Megaves" ubicada en el sector de Ascázubi, provincia de Pichincha - Ecuador. Trabajo de titulación optar por el título de Ingeniería Agroindustrial y de Alimentos. Facultad de Ingeniería y Ciencias Agropecuarias. [INTERNET]. Disponible en: <http://dspace.udla.edu.ec/-bitstream/33000/-7503/-1/UDLA-EC-TIAG-2017-20.pdf>.
23. **Bhatt RS, A. Agrawal AR, Sahoo A. 2017.** Effect of probiotic supplementation on growth performance, nutrient utilization and carcass characteristics of growing Chinchilla rabbits. In: *J Appl Anim Res*; 45(1):304-309. DOI:10.1080h/-09712119.2016.1174126.
24. **Bónai A, Szendrő Zs, Matics Zs, Fébel H, Kametler L, Tornyos G, Horn P, Kovács F, Kovács M. 2010.** Effect of inulin supplementation and age on growth performance and digestive physiological parameters in weaned rabbits. In: *World Rabbit Sci.* 2010, 18: 121 – 129. <https://doi.org/10.4995/wrs.2010.5883>.
25. **Bovera F, Lestingi A, Iannaccone F, Tateo A, Nizza A. 2012.** Use of dietary mannanoligosaccharides during rabbit fattening period: effects on growth performance, feed nutrient digestibility, carcass traits, and meat quality. In: *Journal of Animal Science*, 90(11): 3858–3866. <https://doi.org/10.2527/-jas.2011-4119>

26. **Bozkurt M, Küçükylmaz K, Çatli AU, Çinar M. 2008.** Growth performance and slaughter characteristics of broiler chickens fed with antibiotic, mannan oligosaccharide and dextran oligosaccharide supplemented diets. In: International Journal of Poultry Science; 7(10), 969–977. doi:10.3923/ijps.2008.969.977.
27. **Bron PA, Van Baarlen P, Kleerebezem M. 2011.** Emerging molecular insights into the interaction between probiotics and the host intestinal mucosa. In: Nat Rev Microbiol; 10(1):66–78. [https://doi: 10.1038/nrmicro2690](https://doi.org/10.1038/nrmicro2690).
28. **Bruncer O. 2013.** Estructura del intestino delgado. En Bruncer O, Cruset S, Gotteland M, eds. Fisiología gastrointestinal y nutrición. 1era Edición Chile: Nestle Chile SA. p 1-38. [INTERNET]. Disponible en: [http://www.dinta.cl/wp-content/uploads/2018/11/libro\\_fisiologia\\_gastrointestinal.pdf](http://www.dinta.cl/wp-content/uploads/2018/11/libro_fisiologia_gastrointestinal.pdf)
29. **Butaye P, Devriese L, Haesebrouck F. 2003.** Antimicrobial Growth Promoters Used in Animal Feed: Effects of Less Well-Known Antibiotics on Gram-Positive Bacteria. In: Clinical Microbiology Reviews; 16 (2): 175–188. [https://doi: 10.1128/CMR.16.2.175–188.2003](https://doi.org/10.1128/CMR.16.2.175-188.2003).
30. **Callaway T, Edrington T, Anderson R, et al. 2008.** Probiotics, prebiotics and competitive exclusion for prophylaxis against bacterial disease. Anim Health Res Rev 2008; 9(1):217–225. [https://doi: 10.1017/S1466252308001540](https://doi.org/10.1017/S1466252308001540).
31. **Camargo, P. 2017.** Efecto de la inclusión del simbiótico ORGANEW® en la dieta de conejos en la fase de engorde sobre los parámetros productivos y digestibilidad in vivo. Tesis de Zootecnista. Bogotá, Colombia: Univ. Nac. Abierta y a Distancia. 74 p.

[INTERNET]. Disponible en: <https://repository.unad.edu.co/bitstream/handle/10596/13542/37442630.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

**32. Camilleri M, Madsen K, Spiller R, Greenwood-Van Meerveld B, Van Meerveld BG, Verne GN. 2012.** Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease. In: *Neurogastroenterol Motil*; 24 (6): 503–512. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01921.x>.

**33. Canani RB, Costanzo MD, Leone L, Pedata M, Meli R, Calignano A. 2011.** Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World journal of gastroenterology*, 17(12), 1519–1528. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i12.1519>

**34. Cancho B, García M, Simal J. 2000.** El uso de los antibióticos en la alimentación animal: perspectiva actual. In: *Ciencia Tecnología Alimentos*; 3(1): 39-47. <https://doi.org/10.1080/11358120009487647>.

**35. Cani PD, Bibiloni, C. Knauf, A. Waget, Neyrinck AM, Delzenne NM, Burcelin R. 2008.** ‘Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice’. In: *Diabetes*; 57(6):1470-1481. doi: 10.2337/db07-1403.

**36. Cano J, Carcelén F, Ara M, Quevedo W, Alvarado A, Jiménez R. 2016.** Efecto de la suplementación con una mezcla probiótica sobre el comportamiento productivo de cuyes (*Cavia porcellus*) durante la fase de crecimiento y acabado. In: *Rev Inv Vet Perú*; 27(1):51-58. DOI: 10.15381/rivep.v27i1.11458

37. **Caselli M, Cassol F, Calò G, Holton J, Zuliani G, Gasbarrini A. 2013.** Actual concept of "*probiotics*": Is it more functional to science or business? In: *World J Gastroenterol*; 19(10): 1527–1540. Published online 2013 Mar 14. [https://doi:10.3748/wjg.v19.i10.1527](https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i10.1527).
38. **Castejon, FV. 011.** Técnicas de avaliação da integridade e funcionalidade do intestino utilizadas na zootecnia. Seminário apresentado junto à disciplina Seminários Aplicados do Programa de Pósgraduação em Ciência Animal da Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás. 26 p. [INTERNET]. Disponível en: [https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/67/o/semi2011\\_Fernanda\\_CAstejon\\_2c.pdf](https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/67/o/semi2011_Fernanda_CAstejon_2c.pdf)
39. **Castillo M, Martín-Orúe SM, Taylor-Pickard JA, Pérez JF, Gasa J. 2008.** Use of mannanoligosaccharides and zinc chelate as growth promoters and diarrhea preventative in weaning pigs: effects on microbiota and gut function. In: *Journal of Animal Science*; 86(1), 94–101. DOI:10.2527/jas.2005-686.
40. **Castillo MSG. 2006.** Development of gut microbiota in the pig: modulation of bacterial communities by different feeding strategies. Tesis Doctoral. Barcelona, España: Univ. Autónoma de Barcelona. 233 p. [INTERNET] Disponível en: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/5671/mscg1de1.pdf>
41. **Celi P, Cowieson A, Fru-Nji. Steiner R, Kluenter A, Verlhac V. 2017.** Gastrointestinal in animal nutrition and health: New opportunities for sustainable animal production. In: *Animal Feed and Technology*; 234: 88-100. <http://dx.doi.org/70.1016/j.anifeedsci.2017.09.012>.

42. **Chauca L. 1997.** Producción de cuyes (*Cavia porcellus*). Roma: Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación - FAO. 78 p. [INTERNET]. Disponible en: <http://www.fao.org/3/w6562s/w6562s00.htm>.
43. **Chee S, Iji P, Choct M, et al. 2010.** Functional interactions of mannooigosaccharides with dietary threonine in chicken gastrointestinal tract. I. Growth performance and mucin dynamics. In: Brit Poultry Sci 2010; 51(5): 658–666. [https://doi:10.1080/00071668.2010.518315](https://doi.org/10.1080/00071668.2010.518315).
44. **Chelakkot Cha, Ghim J, Ryu SH. 2018.** Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. Experimental & Molecular Medicine (2018) 50(103): 1-9. [https://doi:10.1038/s12276-018-0126-x](https://doi.org/10.1038/s12276-018-0126-x). [INTERNET]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s12276-018-0126-x.pdf>.
45. **Chen YS, Srionnual S, Onda T, Yanagida F. 2007.** Effects of prebiotic oligosaccharides and trehalose on growth and production of bacteriocinas by lactic acid bacteria. In: Lett Appl Microbiol 2007; 45 (1):190–193. [https://doi:10.1111/j.1472-765X.2007.02167.x](https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2007.02167.x)
46. **Chetan Sh, Namita R, Mudit Ch, Pal SB, Devidas GR, Singh GJP, Palla R, Kumar PA, Harsh P. 2018.** Antimicrobial resistance: Its surveillance, impact, and alternative management strategies in dairy animals. In: Front Vet. Sci; 4(237):1-27. DOI:10.3389/fvets.2017.00237.
47. **Chichlowski M, Rudolph C. 2015.** Visceral Pain and Gastrointestinal Microbiome. J Neurogastroenterol Motil, 21(2): 2093-0879

48. **Chow J, Melanie SL, Shen Y, Khosravi A, Mazmanian SK. 2010.** Host–Bacterial Symbiosis in Health and Disease. *Adv Immunol*; 107: 243–274. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381300-8.00008-3>.
  
49. **Combes S, Fortun-Lamothe L, Cauquil L, Gidenne T. 2012.** Controlling the rabbit digestive ecosystem to improve digestive efficacy and health. *World Rabbit Science Association, Proceedings 10 th World Rabbit Congress - setembro 3 - 6, Sharm, el Sheikh, Egypt, 475 - 494.* [INTERNET]. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/a05f/107477f96f4bc74f410e30fe2c2a-21b02654.pdf>.
  
50. **Corfield A. 2018.** The Interaction of the Gut Microbiota with the Mucus Barrier in Health and Disease in Human. In: *Journal of Microorganisms*, 6(3): 1-58; <https://doi.org/10.3390/microorganisms6030078>.
  
51. **Crowley E, King J, Wilkinson T, Worgan H, Huson K, Rose M, McEwan N. 2017.** Comparison of the microbial population in rabbits and guinea pigs by next generation sequencing. In: *PLoS ONE* 12(2): e0165779. *PLOS.* <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165779>.
  
52. **Davani-Davari D, Negahdaripour MM, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi S, Berenjian A, Ghasemi Y. 2019.** Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. In: *Journal Foods*; 8(92): 1-22. <https://doi.org/10.3390/foods8030092>.
  
53. **De Araujo C, Alburquerque M, Laino R. 2008.** Probióticos, prebióticos e simbióticos - artigo de revisão. In: *Saúde y ambiente em revista, Duque de Caxias*; 3(1):

16-33. [INTERNET]. Disponible en: [http://www.educadores.-diaadia.pr.-gov.br/arquivos/File/2010/artigos\\_-teses/Biologia/Artigos/alimentos.pdf](http://www.educadores.-diaadia.pr.-gov.br/arquivos/File/2010/artigos_-teses/Biologia/Artigos/alimentos.pdf)

**54. De Montijo, S. 2017.** Estudio del potencial probiótico de *Lactobacillus plantarum* C4. Tesis doctoral. Granada; España: Universidad de Granada. 189 p. [INTERNET]. Disponible en: <https://hera.ugr.es/tesisugr/28915975.pdf>

**55. De Souza LFA, Araújo DN, Stefani LM, Giometti IC, Cruz-Polycarpo VC, Polycarpo G, Burbarelli MF. 2018.** Probiotics on performance, intestinal morphology and carcass characteristics of broiler chickens raised with lower or higher environmental challenge. In: Austral J Vet Sci; 50(1): 35-41. DOI: 10.4067/S0719-81322018000100107.

**56. Dehorityc B. 2002.** Gastrointestinal tracts of herbivores, particularly the ruminant: anatomy, physiology and microbial digestion of plants. In: Journal of Applied Animal Research; 21(2): 145-160. <https://doi.org/10.1080/-09712119.-2002.9706367>.

**57. Del Toro M, Aguilar Y, Valdivié M, Sánchez D, Rosales M. 2016.** Comportamiento productivo y características de la canal de conejos alimentados con harina de Agave tequilana. In: Revista Electrónica de Veterinaria; 17(10), 1-12. [INTERNET]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/-profile/David\\_-Sanchez-Chipres/publication/311928664](https://www.researchgate.net/-profile/David_-Sanchez-Chipres/publication/311928664)

**58. Dello SM, Bevilacqua AE, Rodríguez MS, Albertengo L. 2012.** Dietary fiber and availability of nutrients: a case study on yoghurt as a food model. En: The Complex World of Polysaccharides; 2012;455–490. <https://doi:10.5772/-54031>.

59. **Díaz JMC, Casanova NA, Fernández MM. 2019.** Microbiota, Gut Health and Chicken Productivity: ¿What Is the Connection? In: *Microorganisms*; 7(10):1-15. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7100374>.
60. **Duarte ME, Tyus J, Kim SW. 2020.** Synbiotic Effects of Enzyme and Probiotics on Intestinal Health and Growth of Newly Weaned Pigs Challenged With Enterotoxigenic F18+*Escherichia coli*. *Frontiers in veterinary science*; 7, 573. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00573>
61. **Ducatelle R, Eeckhaut V, Haesebrouck F, Van Immerseel F. (2014).** A review on prebiotics and probiotics for the control of dysbiosis: Present status and future perspectives. In: *Animal*, page 1 of 6. <https://doi.org/10.1017/S1751-731114002584>.
62. **Ducatelle R, Goossens E, De Meyer F, Eeckhaut V, Antonissen G, Haesebrouck F, Van Immerseel F. 2018.** Biomarkers for monitoring intestinal health in poultry: Present status and future perspectives. *Veterinary Research*, 49(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s13567-018-0538-6>
63. **Ducatelle R, Onrust, Maesschalck C, Vermeulen K, Driessche K, Haesebrouck F, Immerseel F. 2015.** Nutritional tools to control gut health. [INTERNET]. Disponible en: [http://gffc2016.com/wp-content/uploads/2015/-08/P5-Abstract-Richard-Ducatelle\\_Nutritional-tools-to-control-gut-health.pdf](http://gffc2016.com/wp-content/uploads/2015/-08/P5-Abstract-Richard-Ducatelle_Nutritional-tools-to-control-gut-health.pdf)
64. **Ducatelle, R., Goossens, E., De Meyer, F., Eeckhaut, V., Antonissen, G., Haesebrouck, F., & Van Immerseel, F. 2018.** Biomarkers for monitoring intestinal health in poultry: present status and future perspectives. *Veterinary research*, 49(1), 1-9.

- 65. Dunkelberger J, Song W. 2010.** Complement and its role in innate and adaptive immune responses. In: Cell Res; 20(1), 34–50. <https://doi.org/-10.1038/cr.-2009.139>
- 66. Eczema C. 2013.** Probiotics in animal production: A review. In: J Vet Med Anim Health; 5(11): 308-316. <http://doi: 10.5897/JVMAH2013.0201>.
- 67. Edens FW. 2003.** An alternative for antibiotic se in poultry: probiotics. In: Revista Brasileira de Ciência Avícola; 5(2):75-97. <https://doi.org/10.1590/-S1516-635X2003000200001>.
- 68. Ensari A, Marsh MN. 2018.** Exploring the villus. En: Gastroenterol Hepatol; 11(3):181-190. [INTERNET]. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6040026/pdf/GHFBB-11-181.pdf>.
- 69. Ewuola E, Amadi C, Iman T. 2011.** Performance evaluation and nutrient digestibility of rabbits fed dietary prebiotics, probiotics and synbiotics. In: International Journal of Applied Agricultural and Apicultural Research; 7 (1): 107 - 117. [INTERNET]. Disponible en: <https://www.ajol.info/index.php/ijaaar/article/view/79551>
- 70. Falk PG, Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. 1998.** Creating and maintaining the gastrointestinal ecosystem: what we know and need to know from gnotobiology. Microbiol Mol Biol Rev 1998; 62:1157-1170. [INTERNET]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC98942/pdf/-mr-001157.pdf>.
- 71. FAO/WHO. 2002.** Food and Agriculture Organization of the United Nations. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. [INTERNET]. Disponible en: [https://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/en/probiotic\\_guidelines.-pdf](https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.-pdf)

72. **FAO/WHO. 2006.** Probióticos en los alimentos Propiedades saludables y nutricionales y directrices para la evaluación. [INTERNET]. Recuperado de: <http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>
73. **Farhadi A, Banan A, Fields J, Keshavarzian A. 2003.** Intestinal barrier: An interface between health and disease. In: Journal of Gastroenterology and Hepatology; 18 (1): 479–497. [https://doi: 10.1046/j.1440-1746.2003.03032x](https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2003.03032x).
74. **Faus, C. 2008.** La integridad intestinal: factores asociados a su mantenimiento. Selección Avícola, junio 2008, 11-16 p. [INTERNET]. Disponible en: <http://seleccionesavicolas.com/pdf-files/2008/6/3979-la-integridad-intestinal-factores-asociados-a-su-mantenimiento.pdf>
75. **Ferreira ZJ, Lui J, Oliveira M, Neto A, Junqueira O, Malheiros E, y Scaninello C. 2008.** Digestibilidade de dietas contendo antibiótico, probiótico e prebiótico para coelhos em crescimento. Revista Biotemas, 21(4), 131–136. DOI: 10.5007/2175-7925.2008v21n4p131.
76. **Ferreira JZ, Lui JF, Oliveira MC, Junqueira OM, Malheiros EB, Scapinello C, Neto AV. 2009.** Desempenho, carcaça e pH cecal e intestinal de coelhos alimentados com dietas contendo probiótico e/ou prebiótico. In: BIOCÊNCIAS; 17(1): 67-73. [INTERNET] Disponible de: <http://revistaseletronicas.-pucrs.br/ojs/index.php/fabio/article/view/4959>.
77. **Figueiredo MS, de Freitas JAL, de Souza VC, de Oliveira NA, Zangerônimo MG, Fialho ET. 2010.** Probiotics and antibiotics as additives for sows and piglets during

nursery phase. In: R Bras Zootec; 39(11):2453-2459. DOI: 10.1590/S15-16-35982010001100019

**78. Flickinger EA, Van Loo J, Fahey Jr GC. 2003.** Nutritional responses to the presence of inulin and oligofructose in the diets of domesticated animals: A review. Crit Rev Food Sci Nutr 43:19-60. <https://doi.org/10.1080/10408690-390826446>

**79. Fonseca A, Falcão L, Kocher A, Spring P. 2004.** Effects of dietary mannan oligosaccharide in comparison to oxytetracyclin of performance of growing rabbits. In: Proceedings - 8th World Rabbit Congress – September 7-10, 2004 – Puebla, México, pp. 829–833. [INTERNET]. Disponible en: [https://pdfs.semanticscholar.org/5fb3/aee0a15ce80f403f32b453b88bcc7539bba7.pdf?\\_ga=2.36177568.1822218514.1583761954-384550497.1530800758](https://pdfs.semanticscholar.org/5fb3/aee0a15ce80f403f32b453b88bcc7539bba7.pdf?_ga=2.36177568.1822218514.1583761954-384550497.1530800758).

**80. Fuentes-Zaragoza E, Sánchez-Zapata E, Sendra E, Sayas E, Navarro C, Fernández-López J, Pérez-Alvarez JA. 2011.** Resistant starch as prebiotic: A review. In: Starch-Stärke; 63(7), 406–415. <https://doi.org/10.1002/star.201000099>.

**81. Fuller R. 1989.** Probiotics in man and animals. A review. In: J Appl Bacteriol; 66 (1): 365-378. [INTERNET]. Disponible en: <https://sfamjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1365-2672.1989.tb05105.x>.

**82. Fuller, R. 1989.** Probiotics in man and animals. In: Journal of Applied Bacteriology; 66(5): 365- 378. [Internet]. Disponible en: <https://sfamjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1365-2672.1989.tb05105.x>

83. **Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT). 2014.** Alimentos Funcionales. [INTERNET]. Disponible en: <https://www.fecyt.es/-es/system/-files/publications/attachments/2014/11/alimentosfuncionales.pdf>
84. **Furlan AC, Scapinello C, Moreira I, Martins EN, Murakami AE, Buranelo FL. 2002.** Cobre e bacitracina de zinco como promotores de crescimento em rações para coelhos em crescimento. In: Animal Sciences; 24, 1027-1030. <https://doi.org/10.4025/actascianimsci.v24i0.2520>.
85. **Gálfi P y Bokori J. 1990.** Feeding trial in pigs with a diet containing sodium n-butyrate. In: Acta Veterinaria Hungarica; 38(1), 3-17. [INTERNET]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2100936/>.
86. **Gaspar C, Donders GG, Palmeira-de-Oliveira R, Queiroz JA, Tomaz C, Martinez-de-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira A. 2018.** Bacteriocin production of the probiotic *Lactobacillus acidophilus* KS400. In: AMB Expr (2018); 8:153. <https://doi.org/10.1186/s13568-018-0679-z>.
87. **Garson GD. 2012.** Testing statistical assumptions. Statitital Associates Publishing, Asheboro, North Carolina. [INTERNET]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Jurandy\\_Penitente-Filho/post/What\\_is\\_the\\_best\\_statistical\\_method\\_to\\_correlate\\_immunohistochemistry\\_and\\_rtqcr/attachment/59d61d9879197b807797853c/AS:271755204071424@1441802897825/download/assumptions.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Jurandy_Penitente-Filho/post/What_is_the_best_statistical_method_to_correlate_immunohistochemistry_and_rtqcr/attachment/59d61d9879197b807797853c/AS:271755204071424@1441802897825/download/assumptions.pdf)
88. **Gaviolli D, Oliveira R, Silva A, Romero C, Lozano A, Silva A, Bridi A, Oba A, Silva C. 2013.** Efeito de promotores de crescimento para suínos sobre o desempenho

zootécnico, a qualidade intestinal e a eficiência da biodigestão dos dejetos. *Semina: Ciências Agrárias*, Londrina; 34 (6): 3983-3998. <https://doi.org/10.5433/1679-0359.2013v34n6Supl2p3983>.

**89. Gebert S, Davis E, Rehberger T, Maxwell CV. 2011.** *Lactobacillus brevis* strain 1E1 administered to piglets through milk supplementation prior to weaning maintains intestinal integrity after the weaning event. In: *Benef Microbes*; 2(1):35-45. DOI: 10.3920/BM2010.0043.

**90. Geuking MB, Koller Y, Rupp S, D McCoy K. 2014.** The interplay between the gut microbiota and the immune system. *Gut Microbes*, 5(3):411–418. doi: 10.4161/gmic.29330.

**91. Gibson G, Hollie M, Probert H, Van Loo J, Rastall R, Roberfroid M. 2004.** Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. In: *Nutrition Research Review*; 17 (2):259–275. <https://doi.org/10.1079/NRR200479>.

**92. Gibson G, Rastall R. eds. 2006.** Prebiotics: Development & Application. In: John Wiley & Sons Ltd, Chichester. In: ISBN 9780470023136. <https://doi.org/10.1002/-9780470023150> [INTERNET]. Recuperado de: <https://stu.edu.vn/uploads/-documents/260309-103528.pdf>

**93. Gibson G, Scott K, Rastall R, Tuohy K, Hotchkiss A, Dubert-Ferrandon A, Gareau M, Murphy E, Saulnier D, Loh G, Macfarlane S, Delzenne N, Ringel Y, Kozianowski G, Dickmann R, Lenoir-Wijnkoop I, Walker C, Buddington R. 2010.** Dietary prebiotics: current status and new definition. *Food Science and Technology Bulletin*. In: *Functional Foods*; 7 (1):1–19. <https://doi.org/10.1616/1476-2137.15880>.

- 94. Gibson GR, Roberfroid MB. 1995.** Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. In: J Nutr; 125 (6): 1401-1412. <https://doi.org/10.1093/jn/125.6.1401>.
- 95. Gómez-García M, Sol C, de Nova PJG, Puyalto M, Mesas L, Puente H, Mencía-Ares O, Miranda R, Argüello H, Rubio P, Carvajal A. 2019.** Antimicrobial activity of a selection of organic acids, their salts and essential oils against swine enteropathogenic bacteria. In: Porcine Health Management; (2019) 5:32; <https://doi.org/10.1186/s40813-019-0139-4>.
- 96. González IP. 2016.** Evaluación de probióticos sobre los índices productivos y la morfometría de las vellosidades intestinales en pollos de engorde. Tesis para obtener el grado de Médico Veterinario. Ambato, Ecuador: Universidad Técnica de Ambato. 84 p. [INTERNET]. Disponible en: <https://repositorio.-uta.edu.-ec/bitstream/123456789/23314/1/Tesis%2051%20Medicina%20Veterinaria%20y%20Zootecnia%20-CD%20408.pdf>.
- 97. Gourbeyre P, Denery S, Bodinier M. 2011.** Probiotics, prebiotics, and synbiotics: Impact on the gut immune system and allergic reactions. In: J Leukoc Biol; 89:685–695. <https://doi.org/10.1189/jlb.1109753>.
- 98. Grela ER, Pietrzak K, Sobolewska S, Witkowski P. 2013.** Effect of inulin and garlic supplementation in pig diets. In: Ann Anim Sci; 13 (1):63–71. <https://doi.org/10.2478/v10220-012-0059-6>.

- 99. Guarnier F, Malagelada J. 2003.** Gut flora in health and disease. In: The Lancet; 361,512-519. [INTERNET]. Disponible en: <http://envismadras-univ.org/Physiology/pdf/Gut%20flora%20in%20health%-20and%20-disease.pdf>.
- 100. Guerrero R y González Y. 2016.** Evaluación de probióticos sobre los índices productivos y la morfometría de las vellosidades intestinales en pollos de engorde. Tesis para obtener el grado de Médico Veterinario Zootecnista. Ambato, Ecuador: Universidad Técnica de Ambato. 84 p. [INTERNET]. Disponible en: <https://repositorio.uta.edu.ec/jspui/handle/123456789/23314>
- 101. Guevara J, Carcelén F, Bezada Q, López R y Guerrero A. 2016.** Efecto de la inulina como prebiótico natural sobre los parámetros productivos de cuyes en crecimiento. In: Revista Peruana de Química e Ingeniería Química; 19(2), 61- 68. <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/quim/article/view/13094/11619>.
- 102. Gullón B, Gómez B, Martínez-Sabajanes M, Yáñez R, Parajó J, Alonso J. 2013.** Pectic oligosaccharides: Manufacture and functional properties. In: Trends Food Sci Technol; 30(2): 153–161. <https://doi.10.1016/j.tifs.-2013.01.006>.
- 103. Gunther C, Josenhans C, Wehkamp J. 2016.** “Crosstalk between microbiota, pathogens and the innate immune responses,”. In: International Journal of Medical Microbiology; 306 (5): 257–265. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.-2016.03.003>.
- 104. Gutiérrez SM. 2017.** Efecto simbiótico a base de *Sacchromyces cerevisiae* y *Bacillus subtilis* sobre parámetros zootécnicos en pollos Cobb 500. Tesis previa a la obtención del título de Médico Veterinario. Manabí, Ecuador. Escuela Superior

Politécnica Agropecuaria de Manabí. 91 p. [INTERNET]. Disponible en: <http://repositorio.espam.edu.ec/bitstream/42000/525/1/TMV104.pdf>

**105. Hamasalim HJ. 2016.** Synbiotic as Feed Additives Relating to Animal Health and Performance. In: *Advances in Microbiology*; 6: 288-302. <http://dx.doi.org/10.4236/aim.2016.64028>.

**106. Hanniffy S, Wiedermann U, Repa A, Mercenier A, Daniel C, Fioramonti J, Tlaskolova H, Kozakova H, Israelsen H, Madsen S, Vrang A, Hols P, Delcour J, Bron P, Kleerebezem M, Wells J. 2004.** Potential and opportunities for use of recombinant lactic acid bacteria in human health. In: *Adv Appl Microbiol*; 56: 1-64. [https://doi.10.1016/S0065-2164\(04\)56001-X](https://doi.10.1016/S0065-2164(04)56001-X).

**107. Heak C, Sukon P, Kongpechr S, Tengjaroenkul B, Chuachan K. 2017.** Effect of direct-fed microbials on intestinal villus height in broiler chickens: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. In: *Int J Poultry Sci*; 16(10):403-414. DOI:10.3923/ijps.2017.403.414.

**108. Heczko U, Abe A, Finlay B. 2000.** Segmented filamentous bacteria prevent colonization of enteropathogenic *Escherichia coli* O103 in rabbits. In: *The Journal of Infectious Disease*; 181, 1027-1033. [INTERNET]. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10720527>.

**109. Helgeland L, Dissen E, Dai KZ, Midtvedt T, Brandtzaeg P, Vaage JT. 2004.** Microbial colonization induces oligoclonal expansions of intraepithelial CD8 T cells in the gut. *Eur J Immunol* 2004; 34(1):3389-3400. [INTERNET]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/eji.-200425-122>.

110. **Hemert S, Verwer J, Schütz B. 2013.** "Clinical Studies Evaluating Effects of Probiotics on Parameters of Intestinal Barrier Function". *Advances in Microbiology* 3(2): 212–221. <http://dx.doi.org/10.4236/aim.2013.32032>.
  
111. **Hildebrand F, Ebersbach T, Nielsen H.B. 2012.** A comparative analysis of the intestinal metagenomes presents in guinea pigs (*Cavia porcellus*) and humans (*Homo sapiens*). *BMC Genomics* **13**, 514. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-514>
  
112. **Hirakawua H. 2001.** Coprophagy in leporids and other mammalian herbivores. *Mammal Society, Mammal Review*, 31: 61-80. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2907.2001.00079.xonnolly>
  
113. **Hoerr FJ. 2001.** Intestinal integrity and the impact of losing it. In: *WORLD POULTRY*, 17(7):16-19. [INTERNET]. Disponible en: [https://www.poultryworld.net/PageFiles/26370/001\\_boerderij-download-WP6221D01.pdf](https://www.poultryworld.net/PageFiles/26370/001_boerderij-download-WP6221D01.pdf)
  
114. **Holtenius K, Bjarnhag G. 1985.** The colonic separation mechanism in the guinea-pig (*Cavia porcellus*) and the chinchilla (*Chinchilla laniger*). In: *Comp Biochem Physiol*; 82 (3): 537-542. [https://doi.org/10.1016/0300-9629-\(85\)90429-3](https://doi.org/10.1016/0300-9629-(85)90429-3)
  
115. **Honda K, Littman D. 2016.** The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. In: *Nature*, 535 (7610):75–84. <https://doi.org/10.1038/-nature18848>.
  
116. **Hooge DM. 2004.** Meta-analysis of broiler chicken pen trials evaluating dietary mannan oligosaccharide, 1993-2003. *Int J of Poultry Sci* 3(3):163-174. <https://doi.org/10.3923/ijps.2004.163.174>

117. **Howarth GS, Wang H. 2013.** Role of Endogenous Microbiota, Probiotics and Their Biological Products in Human Health. In: *Nutrients*; 5: 58-81. <https://doi:10.3390/nu5010058>.
118. **Huebner J, Wehling RL, Parkhurst A, Hutkins RW. 2008.** Effect of processing conditions on the prebiotic activity of commercial prebiotics. In: *International Dairy Journal*;18(3) :287–293. <https://doi:10.1016/j.idairyj.2007.08.013>. [https://www.tesisenred.net/documents/12/00/12/12001265622402501039730510579705255446/document\\_1.pdf](https://www.tesisenred.net/documents/12/00/12/12001265622402501039730510579705255446/document_1.pdf)
119. **Huys G, Botteldoorn N, Delvigne F, De Vuyst L, Heyndrickx M, Pot B, Dubois J, DaubevMol G. 2013.** Microbial characterization of probiotics—Advisory report of the Working Group “8651 Probiotics” of the Belgian Superior Health Council (SHC). In: *Nutr Food Res*; 57(8): 1479–1504. <https://doi:10.1002/mnfr.201300065>.
120. **Janczyk P, Pieper R, Smidt H, Souffrant WB. 2010.** Effect of alginate and inulin on intestinal microbial ecology of weanling pigs reared under different husbandry conditions. In: *FEMS Microbiol. Ecol.* 72:132-142. <https://doi:10.1111/j.1574-6941.2009.00826.x>.
121. **Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam Ch, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy N. 2015.** In: *World J Gastroenterol*; 21(29): 8787–8803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787. weanling pig. *Journal of Animal Science*, 71 (6):1503-1509. <https://doi:10.2527/1993.7161503x>
122. **Jiménez R, Huamán A. 2010.** Cuyes genéticamente geniales: manual para el manejo de reproductores híbridos especializados en producción de carne. Subproyecto

desarrollo y evaluación de reproductores para maximizar la producción de cuyes de carne.  
Huancayo, Perú: UNMSM-INCAGRO. 175 p

- 123. Jha R, Mishra P. 2021.** Dietary fiber in poultry nutrition and their effects on nutrient utilization, performance, gut health, and on the environment: a review. *J Animal Sci Biotechnol* **12**, 51 (2021). <https://doi.org/10.1186/s40104-021-00576-0>
- 124. Joysowal M, Saikia BN, Dowarah R, Tamuly S, Kalita D, Choudhury K. 2018.** Effect of probiotic *Pediococcus acidilactici* FT28 on growth performance, nutrient digestibility, health status, meat quality, and intestinal morphology in growing pigs. In: *Vet World*; 11(12): 1669–1676. DOI:10.14202/vetworld. -2018.1669-1676.
- 125. Juskiewicz J, Asmanskaite L, Zdunczyk Z. et al. 2007.** Metabolic response of the gastrointestinal tract and serum parameters of rabbits to diets containing chicory flour rich in inulin. In: *Journal Animal Physiology and Animal Nutrition*; .92:.113-120. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2007.00716.x>
- 126. Kabat AM, Srinivasan N, Maloy KJ. 2014.** Modulation of immune development and function by intestinal microbiota. In: *Trends Immunol*; 35(11): 507–17. <https://doi.org/10.1016/j.it.2014.07.010>.
- 127. Karasov W, Douglas A. 2013.** Comparative Digestive Physiology. In: *Compr Physiol*, 3(2):741-783. <https://doi.org/10.1002/cphy.c110054>.
- 128. Kenny M, Smidt H, Mengheri E, Miller B. 2011.** Probiotics – Do they have a role in the pig industry? In: *Anim Consortium*; 5(3):462–470. DOI:10.1017/S1-75173111000193.

129. **Kers J, Velkers F, Fischer E, Hermes G, Stegeman J, Smidt H. 2018.** Host and Environmental Factors Affecting the Intestinal Microbiota in Chickens. In: Front. Microbiol. 2018, 9(235): 1-14. <https://doi.org/10.3389/fmicb.-2018.00235>
130. **Kim GB, Seo YM, KIM CH, PAIK IK. 2011.** Effect of dietary prebiotic supplementation on the performance, intestinal microflora, and immune response of broilers. In: Poult Sci. 90:75-82. <https://doi: 10.3382/ps.2010-00732>.
131. **Kjos NP, Overland M, Fauske AK, Sorum H. 2010.** Feeding chicory inulin to entire male pigs during the last period before slaughter reduces skatole in digesta and backfat. In: Livestock Science; 134(1):143-145. <http://dx.doi.org/10.1016/j.livsci.2010.06.120>
132. **Kogut M, Arsenault R. 2016.** Editorial: Gut Health: The New Paradigm in Food Animal Production. Biology, Medicine Published in Front. Vet. Sci. 3(71): 1-4. DOI:10.3389/fvets.2016.00071.
133. **Konuray, G. y Erginkaya, Z. 2017.** Antimicrobial Effect of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics. Antimicrobial Research; 8: 213 - 218. [INTERNET]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Goezde-Konuray-2/publication/327954711\\_Antimicrobial\\_Effect\\_of\\_Probiotics\\_Prebiotics\\_and\\_Synbiotics/links/5baf395745851574f7eeeb9e/Antimicrobial-Effect-of-Probiotics-Prebiotics-and-Synbiotics.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Goezde-Konuray-2/publication/327954711_Antimicrobial_Effect_of_Probiotics_Prebiotics_and_Synbiotics/links/5baf395745851574f7eeeb9e/Antimicrobial-Effect-of-Probiotics-Prebiotics-and-Synbiotics.pdf)

134. **Krause DO, Bhandari SK, House JD, Nyachoti CM. 2010.** Response of Nursery Pigs to a Synbiotic Preparation of Starch and an Anti-*Escherichia coli* K88 Probiotic. In: Applied and Environmental Microbiology; 76(24): 8192–8200. <https://doi.org/10.1128/AEM.01427-10>.
135. **Kumar Bajaj B, Claes IJJ, Lebeer S. 2015.** Functional mechanisms of probiotics. 2015. In: J Microbiol Biotech Food Sci; 4 (4) 321-327. <https://doi.org/10.15414/-jmbfs>.
136. **Larsson JMH, Karlsson H, Crespo JG, Johansson MEV, Eklund L, Sjövall H, Hansson GC. 2011.** Altered O-glycosylation profile of MUC2 mucin occurs in active ulcerative colitis and is associated with increased inflammation. In: Inflamm Bowel Dis; 17(2):2299–2307. <https://doi.org/10.1002/ibd.21625>
137. **Lattimer JM, Haub MD. 2010.** Effects of dietary fibre and its components on metabolic health. Nutrients; 2 (12): 1266–1289. <https://doi.org/10.3390/nu2121266>
138. **Layme AM. 2010.** Frecuencia de lesiones anatomopatológicas en cobayos con diagnóstico bacteriológico de Salmonella sp. remitidos al Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Veterinaria de la FMV-UNMSM durante el periodo 2001-2007. Tesis para optar el título profesional de Médico Veterinario. 75 p. [INTERNET] Disponible en: [http://cybertesis.unmsm.-edu.pe/bitstream/-cybertesis/748/1/Layme\\_ma.pdf](http://cybertesis.unmsm.-edu.pe/bitstream/-cybertesis/748/1/Layme_ma.pdf)
139. **Lazar V, Ditu L, Pircalabioru G, Gheorge I, Curutiu C, Holban A, Laura Petcu L, Chifiriuc M. 2018.** Aspects of gut microbiota and immune system interactions in infectious diseases, immunopathology, and Cancer. In: Front Immunol; 9:18305. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01830>

140. **Lebeer S, Bron PA, Marco ML, Van Pijkeren JP, O'Connell Motherway M, Hill C, Pot B, Roos S, Klaenhammer T. 2018.** Identifacation of probiotic effector molecules: present state and future perspectives. In: Curr Opin Biotechnol; 49:217–223. <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2017.10.007>.
  
141. **Lee S, Shin N, Ok J, Jung H, Chu G, Kim, G, Kim I, Lee S. 2009.** Effects of dietary synbiotics from anaerobic microflora on growth performance, noxious gas emission and fecal pathogenic bacteria population in weaning pigs. In: Asian-Aust J Anim Sci; 22 (8): 1202 – 1208. [INTERNET]. Disponible en: <https://www.ajas.info/upload/pdf/22-160.pdf>.
  
142. **Leiber F, Meier J, Burger B, Wettstein H, Kreuzer M, Hatt J, Clauss M. 2008.** Significance of coprophagy for the fatty acid profile in body tissues of rabbits fed different diets. In: Lipids (2008); 43:853–865. [http://doi 10.1007/s11745-008-3210-5](http://doi.10.1007/s11745-008-3210-5).
  
143. **Lépine A, de Vos P. 2018.** Synbiotic Effects of the Dietary Fiber Long-Chain Inulin and Probiotic *Lactobacillus acidophilus* W37 Can be Caused by Direct, Synergistic Stimulation of Immune Toll-Like Receptors and Dendritic Cells. In: Mo Nutr Food Res; 62(15):1-9. [http:// doi: 10.1002/mnfr.201800251](http://doi.10.1002/mnfr.201800251).
  
144. **Levy M, Kolodziejczyk A, Thaiss C, Elinav E. 2017.** Dysbiosis and the immune system. In: Nature Reviews. Immunology; 17(4): 219–232. [https://doi: 10.1038/nri.2017.7](https://doi:10.1038/nri.2017.7)
  
145. **Li X, Liu LQ, Xu CL. 2008.** Effects of supplementation of fructooligosaccharide and/or *Bacillus subtilis* to diets on performance and intestinal microflora in broilers. Archiv für Tierzucht; 51 (1):64–70. DOI:[10.5194/aab-51-64-2008](https://doi.org/10.5194/aab-51-64-2008)

146. **Li B, Schroyen M, Leblois J, Wavreille J, Soyeurt H, Bindelle J, Everaert N. 2018.** Effects of inulin supplementation to piglets in the suckling period on growth performance, postileal microbial and immunological traits in the suckling period and three weeks after weaning. In: Archives of Animal Nutrition; 72:6, 425-442, <https://doi.org/10.1080/1745039X.2018.1508975>.
147. **Lilly DM, Stillwell RH. 1965.** Probiotics: Growth promoting factors produced by microorganisms. In: Science. 147:747-748. <https://doi.org/10.1126/science.147.3659.747>.
148. **Litvak Y, Bäumler, AJ. 2019.** The founder hypothesis: A basis for microbiota resistance, diversity in taxa carriage, and colonization resistance against pathogens. In: Plos pathogens; 15(2), e1007563. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007563>.
149. **Londoño MAL. 2013.** Uso de probióticos en la nutrición de monogástricos como alternativa para mejorar un sistema de producción. Tesis para obtener el título de Especialista en Nutrición Animal Sostenible. Bogota-Colombia: Universidad Nacional A Distancia. 97 p. [INTERNET]. Disponible en: <http://repository.unad.edu.co/bitstream/10596/1075/1/52424223.pdf>
150. **Louis P, Flint HJ, Michel C. 2016.** How to manipulate the microbiota: Prebiotics? In: Microbiota of the Human Body; Springer: Basel, Switzerland; Cap 9: 119–142. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-31248-4\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-319-31248-4_9).
151. **Ludwig IS, Broere F, Manurung S, Lambers TT, Ruurd van der Zee; van Eden W. 2018.** Lactobacillus rhamnosus GG-Derived Soluble Mediators Modulate Adaptive Immune Cells. In: Front Immunol; 9:1546. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01546>

152. **Luna L. 1968.** Manual of histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology. New York: Blakiston Division, McGraw-Hill. 258 p.
153. **Maccfarlane G.T, Steed H, Maccfarlane S. 2008.** Bacterial metabolism and health-related effects of galacto-oligosaccharides and other prebiotics. In: J. Appl. Microbiol;104 (2):305–344. <https://doi: 10.1111/j.1365-2672.2007.-03520. x>.
154. **Madsen J, Nielsen O, Tornøe I, Thim L, Holmskov U. 2007.** Tissue Localization of Human Trefoil Factors 1, 2, and 3. Journal of Histochemistry & Cytochemistry; 55(5): 505–513. <https://doi: 10.1369/jhc.6A7100.2007>.
155. **Maertens L, Aerts JM, De Boever, J. 2004.** Degradation of dietary oligofructose and inulin in the gastro-intestinal tract of the rabbit and the effects on caecal pH and volatile fatty acids. World Rabbit Science; 12:235-246. <https://doi: 10.4995/wrs.2004.569>.
156. **Maertens L. 2007.** Strategies to reduce antibiotic use in rabbit production. In: Giornate di Conglicoltura ASIC, 2007, Foli Italy. Disponibile en: [http://www.asic-wrsa.it/documenti/giornate2007/01\\_Maertens.pdf](http://www.asic-wrsa.it/documenti/giornate2007/01_Maertens.pdf).
157. **Maia V. 2007.** Níveis de prebiótica em substituição ao antibiótico em dietas para leitões recém - desmamados. Dissertação para a obtenção do título de Mestre em Zootecnia– Área de Concentração em Produção Animal. São Paulo-Brasil: Universidade Estadual Paulista. 68 p. [INTERNET]. Disponibile en: [https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/99605/santos\\_vm\\_me\\_jabo.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/99605/santos_vm_me_jabo.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

158. **Makras L, Triantafyllou V, Fayol-Messaoudi D, Adriany T, Zoumpopoulou G, Tsakalidou E, Servin A, De Vuyst L. 2006.** Kinetic analysis of the antibacterial activity of probiotic lactobacilli towards *Salmonella* enteric serovar Typhimurium reveals a role for lactic acid and other inhibitory compounds. In: *Research in Microbiology*; 157: 241–247. <http://doi.org/10.1016/j.resmic.2005.09.002>.
  
159. **Manyi-Loh C, Mamphweli S, Meyer E, Okoh A. 2018.** Antibiotic Use in Agriculture and Its Consequential Resistance in Environmental Sources: Potential Public Health Implications. In: *Molecules* (Basel, Switzerland); 23(4): 795. <https://doi.org/10.3390/molecules23040795>.
  
160. **Markowiak P, Katarzyna S. 2017.** "Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health". In: *Nutrients*, 9(9):1-20. <http://dx.doi.org/10.3390/nu9091021>.
  
161. **Markowiak P, Śliżewska K. 2018.** The role of probiotics, prebiotics and synbiotics in animal nutrition. In: *Gut Pathol*; 10(21)10-21. DOI:10.1186/-s13099-018-0250-0
  
162. **Markowiak-Kopeć P, Śliżewska K. 2020.** The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. *Nutrients*, 12(4), 1107. <https://doi.org/10.3390/nu12041107>
  
163. **Martina A, Lo Conte M, Chiara S, Marika F. 2019.** How the Interplay Between the Commensal Microbiota, Gut Barrier Integrity, and Mucosal Immunity Regulates Brain Autoimmunity? *Front. In: Immunol*; 16 August 2019, volume 10 article 1937 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01937>.

- 164. Martínez LM, Guevara Jf, Moreno LR. 2018.** ¿Conocemos todas las interacciones farmacológicas? El transportador OATP1B1. *Farmacéuticos comunitarios*; 10(4): 29-32. [INTERNET]. Disponible en: <https://www.farmacéuticoscomunitarios.org/es/system/files/journals/1632/articles/fc2018-10-4-06conocemos-interacciones.pdf>
- 165. Martins GN, Ureta MM, Tymczyszyn EE, Castilho PC, Gomez-Zavaglia A. 2019.** Technological aspects of the production of fructo and galacto-oligosaccharides. enzymatic synthesis and hydrolysis. In: *Front Nutr*; 6: 78. [https://doi:10.3389/fnut.2019.00078](https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00078).
- 166. Maynard CL, Elson CO, Hatton CD, Weaver CT. 2012.** Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system'. In: *Nature* 489 (7415): 231–241. [http://doi:10.1038/nature11551](http://doi.org/10.1038/nature11551).
- 167. Mehdi Y, Létourneau-Montminy M, Gaucher M, Chorfi Y, Suresh G, Rouissi T, Brar SK, Côté C, Avalos AR, Godbout S. 2018.** Use of antibiotics in broiler production: Global impacts and alternatives. In: *Anim Nutr*; 4(2):170–178. DOI: 10.1016/j.aninu.2018.03.002.
- 168. Mennigen R, Nolte K, Rijcken E, Utech M, Loeffler B, Senninger N, Bruewer M. 2009.** 'Probiotic mixture VSL# 3 protects the epithelial barrier by maintaining tight junction protein expression and preventing apoptosis in a murine model of colitis'. In: *American journal of physiology- Gastrointestinal and liver physiology*; 296 (5): G1140–G1149. [http://doi:10.1152/ajpgi.-90534.2008](http://doi.org/10.1152/ajpgi.-90534.2008).

- 169. Mínguez C, Ingesa S y Calvo A. 2019.** Effects of mannan oligosaccharide dietary supplementation on mortality, growth performance and carcass traits in meat Guinea pigs. In: Journal of Applied Animal Research; 47(1), 540–545. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/09712119.2019.1682590>.
- 170. Molina M. 2008.** Efecto probiótico de *Lactobacillus acidophilus* y *Bacillus subtilis* en cuyes (*Cavia porcellus*) de engorde. Tesis para obtener el título de Ingeniero Agropecuario. Sangolquí-Ecuador: Escuela Politécnica del Ejército. 118 p. [INTERNET]. Disponible en: <http://repositorio.espe.edu.ec/xmlui/bitstream/handle/21000/2558/T-ESPE-IASA%20I-003777.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- 171. Monteagudo-Mera A, Rastall RA, Gibson GR, Charalampopoulos D, Chatzifragkou A. 2019.** In: Appl Microbiol Biotechnol; 103(16): 6463–6472. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-09978-7>.
- 172. Moore KA, Lemischka IR. 2006. Stem Cells and Their Niches. In: Science 311; 1880 (2006).** <https://doi.org/10.1126/science.1110542>.
- 173. Morisse JP, Maurice R, Boilletot E. Cotte JP. 1993.** Assessment of the activity of fructo-oligosaccharides on different caecal parameters in rabbits experimentally infected with *E. coli* O103. In: Annales Zootechnie; 42(1):81-87. [INTERNET]. Disponible en: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00888866/-document>

174. **Musa HH, Wu SL, Zhu CH, Seri HI, Zhu GQ. 2009.** Potential benefits of probiotics in animal production and health. In: J Anim Vet Adv; 8(2):313-321. [INTERNET]. Disponible en: <http://docsdrive.com/pdfs/medwelljournals/-javaa/2009/313-321.pdf>
175. **Nemcová R, Bomba A, Gancarciková S, Herich R, Guba P. 1999.** Study of the effect of *Lactobacillus paracasei* and fructooligosaccharides on the faecal microflora in weanling piglets. Berl Munch Tierarztl Wochenschr; 112(6-7):225-8. PMID: 10472719.
176. **Noce A, Marrone G, Di Daniele F, Ottaviani E, Jones GW, Bernini R, Romani A, Rovella V. 2019.** Impact of Gut Microbiota Composition on Onset and Progression of Chronic Non-Communicable Diseases. In: Nutrients; 11 (5): 1073. <https://doi.org/10.3390/nu11051073>.
177. **O'Hara AM, Shanahan F. 2006.** The gut flora as a forgotten organ. In: EMBO reports; 7 (7): 688-693. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400731>.
178. **Ohland C, Macnaughton W. 2010.** "Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function". American Journal of Gastrointestinal Liver Physiology 298 (1): 807-819. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00243.2009>.
179. **Okumura R, Takeda K. 2018.** Maintenance of intestinal homeostasis by mucosal barriers. In: Inflammation and Regeneration; 38(5):1-8. <https://doi.org/10.1186/s41232-018-0063-z>.

- 180. Organización Mundial de la Salud (OMS). 2001.** Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. [Internet]. Disponible en: [https://antibioticos.sanidad.gob.es/PDF/resist\\_OMS\\_estrategia\\_mundial\\_contra\\_resistencias.pdf](https://antibioticos.sanidad.gob.es/PDF/resist_OMS_estrategia_mundial_contra_resistencias.pdf).
- 181. Ortega G, Jiménez R, Ara M, Morales S. 2015.** La Salmonelosis como Factor de Riesgo de Mortinatalidad en Cuyes. Rev Inv Vet Perú; 26(4):676-681. DOI: 10.15381/rivep. v26i4.11203. [INTERNET]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rivep/v26n4/a15v26n4.pdf>
- 182. Oso A, Idowu O, Haastrup A, Ajibade A, Olowonefa K, Aluko A, Bamgbose A. 2013.** Growth performance, apparent nutrient digestibility, caecal fermentation, ileal morphology and caecal microflora of growing rabbits fed diets containing probiotics and prebiotics. In: Livestock Science; 157(2013): 184-190. <http://dx.doi.org/10.1016/j.livsci.2013.06.017>.
- 183. Otte JM, Kiehne K, Herzig KH. 2003.** Antimicrobial peptides in innate immunity of the human intestine. J Gastroenterol; 38(8):717– 726. doi: 10.1007/s00535-003-1136-5.
- 184. Pappenheimer JR, Michel CC. 2003.** Role of villus microcirculation in intestinal absorption of glucose: coupling of epithelial with endothelial transport. In: J Physiol; 553(2):561–574. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.043257>.
- 185. Park YH, Hamidon F, Rajangan Cha, Soh KP, Gan Ch, Lim TS, Abdulla WN, Liong MT. 2016.** Application of Probiotics for the Production of Safe and High-quality

Poultry Meat. In: Korean J Food Sci Anim Resour; 36(5): 567–576. [https://doi: 10.5851/kosfa.2016.36.5.567](https://doi.org/10.5851/kosfa.2016.36.5.567).

**186. Parvez S, Malik KA, Kang SA, Kim HY. 2006.** Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. In: Journal of Applied microbiology; 100(6):1171-1185. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2006.02963.x>

**187. Pascual S, Martínez J, Pérez M. 2001.** La barrera intestinal: trastornos funcionales en enfermedades digestivas y extradigestivas. In: Gastroenterología y Hepatología; 24(5): 256–267. [https://doi: 10.1016/S0210-5705\(01\)70167-7](https://doi.org/10.1016/S0210-5705(01)70167-7)

**188. Paulus, U., Potten, C. S., & Loeffler, M. 1992.** A model of the control of cellular regeneration in the intestinal crypt after perturbation based solely on local stem cell regulation. Cell proliferation, 25(6), 559-578.

**189. Pickard JM, Zeng MY, Roberta Caruso R, Núñez G. 2017.** Gut Microbiota: Role in Pathogen Colonization, Immune Responses and Inflammatory Disease. In: Immunol Rev; 279(1): 70–89. [https://doi: 10.1111/imr.12567](https://doi.org/10.1111/imr.12567).

**190. Plaza-Díaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. 2019.** Mechanisms of action of probiotics. In: Adv Nutr; 10(1): S49–S66. DOI:10.1093/advances/-nmy063.

**191. Pollock T, Thorne L, Yamazaki M, Mikolajczak J, Armentrout R. 1994.** Mechanism of bacitracin resistance in Gram-negative bacteria that synthesize exopolysaccharides. In: J Bacteriol; 176(20):93–98. [https://doi: 10.1128/jb.176.20.6229-6237.1994](https://doi.org/10.1128/jb.176.20.6229-6237.1994)

- 192. Porturas KA. 2011.** Aislamiento e identificación por técnicas moleculares de aislados bacterianos pertenecientes a géneros con potencial aplicación probiótica presentes en el intestino de cuyes (*Cavia porcellus*). Tesis para obtener el título de Médico Veterinario. Lima-Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 57 p. [INTERNET]. Disponible en: [http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/-handle/cybertesis/1541/Porturas\\_ak.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/-handle/cybertesis/1541/Porturas_ak.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- 193. Pourabedin M, Zhao X. 2015.** Prebiotics and gut microbiota in chickens. In: FEMS Microbiology Letters; 362(15):1-8. fnv122. <https://doi:10.1093/femsle/fnv122>.
- 194. Price KL, Totty HR, Lee HB, Utt MD, Fitzner GE, Yoon I, M. A. Ponder MA, Escobar J. 2010.** Use of *Saccharomyces cerevisiae* fermentation product on growth performance and microbiota of weaned pigs during *Salmonella* infection. In: J Anim Sci; 88(12): 3896-3908. <https://doi:10.2527/jas.2009-2728>.
- 195. Puente C. 2018.** Efecto de la suplementación de diferentes niveles de probiótico sobre la histomorfometría del intestino delgado del cuy (*Cavia Porcellus*). Tesis para obtener el título de Médico Veterinario. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 58 p. [INTERNET]. Disponible en: [http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/8048/Puente\\_vj.pdf?sequence=3&isAllowed=y](http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/8048/Puente_vj.pdf?sequence=3&isAllowed=y)
- 196. Puente JV, Carcelén FC, Ara MG, Bezada SQ, Huamán AC, Santillán G, Perales R, Guevara JV, Asencios AM. 2019.** Efecto de la suplementación con niveles crecientes de probióticos sobre la histomorfometría del intestino delgado del cuy (*Cavia porcellus*). In: Rev Inv Vet Perú; 30(2): 624-633. DOI: 10.15381/rivep.v30i2.16086.

- 197. Qing Liu, Zhiming Yu, Fengwei Tian, Jianxin Zhao, Hao Zhang, Qixiao Zhai, Wei Chen. 2020.** Surface components and metabolites of probiotics for regulation of intestinal epithelial barrier. In: Microb Cell Fact; 19(23):1-11. <https://doi.org/10.1186/s12934-020-1289-4>.
- 198. Ramírez B, Zambrano O, Ramírez Y, Rodríguez V. Morales YM. 2005.** Evaluación del efecto probiótico de *Lactobacillus* sp de origen aviar en pollitas de inicio reemplazo de la ponedera comercial en los primeros 42 días de edad. In: Rev Electr Vet; 6(9):1-8. [Internet]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/636/63612657012.pdf>.
- 199. Ramos LSN, Lopes JB, Sousa Silva SMM, Soares Silva FE, Ribeyro Soares Silva FE, Ribeiro MN. 2011.** Desempenho e histomorfometria intestinal de frangos de corte de 1 a 21 días de idade recebendo melhoradores de crescimento. In: R Bras Zootec; 40(8):1738-1744. DOI: 10.1590/S1516-35982011000-800017
- 200. Rebolé A, Ortiz L, Rodríguez M, Alzueta C, Treviño J, Velasco S. 2010.** Effects of inulin and enzyme complex, individually or in combination, on growth performance, intestinal microflora, cecal fermentation characteristics, and jejunal histomorphology in broiler chickens fed a wheat-and barley-based diet. In: Journal Poultry Science, 89: 276-286. <https://doi.org/10.3382/ps.2009-00336>.
- 201. Rehman H, Hellweg P, Taras D, Zentek J, 2008.** Effects of dietary inulin on the intestinal short chain fatty acids and microbial ecology in broiler chickens as revealed by denaturing gradient gel electrophoresis. In: Poultry Sci; 87 (4): 783-789. doi:10.3382/ps.2007-00271.

- 202. Ríos-Covián D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, Gueimonde M, de los Reyes-Gavilán CG, Salazar N. 2016.** Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health. In: Front Microbiol; 7(185):1-9. [https://doi:10.3389/fmicb.2016.00185](https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00185).
- 203. Roberfroid M. 2007.** Prebiotics: The Concept Revisited. In: The Journal of Nutrition; 137 (3): 830S–837S. [http:// doi: 10.1093/jn/137.3.830S](http://doi.org/10.1093/jn/137.3.830S)
- 204. Robinson K, Deng ZI, Hou Y, Zhang G. 2015.** Regulation of the Intestinal Barrier Function by Host Defense Peptides. In: Frontiers in Veterinary Science, 2(57):1-17. <https://doi.org/10.3389/fvets.2015.00057>.
- 205. Rocha C, Reynolds DN, Simons PM. 2015.** Resistencia emergente a los antibióticos: una amenaza global y un problema crítico en el cuidado de la salud. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 32(1):139-145. [Internet]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v32n1/a20v32n1.pdf>.
- 206. Rocha TS, Baptista AAS, Donato TC, Milbradt EL, Okamoto AS, Filho RLA. 2014.** Identification and adhesion profile of *Lactobacillus* spp. strains isolated from poultry. *Brazilian Journal of Microbiology*, 45(3), 1065-1073. <https://doi.org/10.1590/S1517-83822014000300040>.
- 207. Rodríguez RM. 1994.** Bacterias productoras de ácido láctico: efectos sobre el crecimiento y la flora intestinal de pollos, gazapos y lechones. Tesis para obtener el grado de doctor. Madrid. España: Universidad Complutense de Madrid, 211 p. [INTERNET]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/3194/1/T19819.pdf>

- 208. Rodríguez-Piñeiro A, Bergström J, Anna Ermund, Gustafsson J, Schütte A, Johansson M, Gunnar C. Hansson. 2013.** Studies of mucus in mouse stomach, small intestine, and colon. II. Gastrointestinal mucus proteome reveals Muc2 and Muc5ac accompanied by a set of core proteins. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*; 305(5): G348–G356. [http://doi: 10.1152/ajpgi.00047.2013](http://doi:10.1152/ajpgi.00047.2013).
- 209. Ruiz-Briseño M, Sánchez-Reyes K, Álvarez-Zavala M, González-Hernández L, Ramos-Solano M, Andrade-Villanueva J. 2018.** Homeostasis intestinal: colaboración del sistema inmune con la microbiota. In: *Revista Médica MD*; 9(4):337-340. [INTERNET]. Disponible en: <https://www.medigraphic.-com/pdfs/revmed/md-2018/md184m.pdf>
- 210. Sakaguchi E, Heller R, Becker G, Engelhard W. 1986.** Retention of digesta in the gastrointestinal tract of the guinea-pig. In: *Anim. Physiol. Anim. Nutr*; 55 (1):44-55. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.1986.tb00699.x>.
- 211. Sakaguchi E, Ohmura S. 1992.** Fibre digestion and digesta retention time in guinea-pigs (*Cavia porcellus*), degus (*Octodon degus*) and leaf-eared mice (*Phyllotis darwini*). *Comparative Biochemistry and physiology*. 103(4):787-791. [https://doi:10.1016/0300-9629\(92\)90182-p](https://doi:10.1016/0300-9629(92)90182-p)
- 212. Sakata T. 1987.** Stimulatory effect of short – chain fatty acids on epithelial cell proliferation in the rat intestine: a possible explanation for trophic effects of fermentable fiber, gut microbes and luminal trophic factors. *Br J Nutr* 58 (1): 96 – 103. [INTERNET]. Recuperado de: <https://pdfs.semanticscholar.org/-46f1/-e8df74a24f0da20c2e98c54edccc163d1c9f.pdf>.

- 213. Salas RM, Torres IA, Villarreal ED, Juárez-Silva ME, Azaola A, Pérez-Gil FR. 2013.** Inulin as a growth promoter in diets for rabbits. In: *R Bras Zootec*; 42 (12): 885-891. [https://doi: 10.1590/S1516-35982013001200008](https://doi.org/10.1590/S1516-35982013001200008).
- 214. Salehimanesh A, Mohammadi M, Roostaei-Ali Mehr M. 2016.** Effect of dietary probiotic, prebiotic and synbiotic supplementation on performance, immune responses, intestinal morphology and bacterial populations in broilers. *J Anim Physiol Anim Nutr*; 100(4):694-700. doi: 10.1111/jpn.12431.
- 215. Salvo-Romero E, Alonso-Cotoner C, Pardo-Camacho C, Casado-Bedmar M, Vicario M. 2015.** Función barrera intestinal y su implicación en enfermedades digestivas. In: *Rev Esp Enferm Dig*; 107 (11): 686-696. [INTERNET]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v107n11/es\\_revision.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v107n11/es_revision.pdf)
- 216. Samanta AK, Jayapal N, Senani S, Kolte AP, Sridhar M. 2013.** Prebiotic inulin: Useful dietary adjuncts to manipulate the livestock gut microflora. In: *Brazilian Journal of Microbiology*; 44 (1): 1-14. <https://doi.org/10.1590/-S1517-83822013005000023>.
- 217. Samanya M, Yamauchi KE. 2002.** Histological alterations of intestinal villi in chickens fed dried *Bacillus subtilis* var. natto. In: *Comp Biochem Physiol a Mol Integr Physiol*; 133(1):95–104. [https://doi: 10.1016/s1095-6433\(02\)-00121-6](https://doi.org/10.1016/s1095-6433(02)-00121-6).
- 218. Samuelson DR, Welsh D, Shellito JE. 2015.** Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front. Microbiol*, 6:1085. doi: 10.3389/fmicb.2015.01085. eCollection 2015.

- 219. *Sánchez G, Carcelén F, Ara M, Gonzáles R, Quevedo W, Jiménez R. 2014.*** Efecto de la suplementación de ácidos orgánicos sobre parámetros productivos del cuy (*Cavia porcellus*). In: Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú; 25: 381–389. [INTERNET]. Recuperado de: [http://www.scielo.org.pe/scielo.-php?pid=S16099117201400030-0006&script=-sci\\_abstract](http://www.scielo.org.pe/scielo.-php?pid=S16099117201400030-0006&script=-sci_abstract)
- 220. *Santin E, Maiorka A, Macari M, Greco M, Sánchez JC, Okada TM. Myasaka, AM. 2001.*** Performance and intestinal mucosa development of broiler chickens fed diets containing *Saccharomyces cerevisiae* cell wall. In: J Appl Poult Res; 10(3): 236–244. <https://doi.org/10.1093/japr/10.3.236>.
- 221. *Santin E, Paulillo AC, Maiorka A, Nakaghi LSO, Macari M, Fischer da Silva AV, Alessi C. 2003.*** Evaluation of the efficacy of *Saccharomyces cerevisiae* cell wall to ameliorate the toxic effects of aflatoxin in broilers. In: J Poult Sci; 2 (5): 341–344. [INTERNET]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/26557443\\_Evaluation\\_of\\_the\\_Efficacy\\_of\\_Saccharomyces\\_cerevisiae\\_Cell\\_Wall\\_to\\_Ameliorate\\_the\\_Toxic\\_Effects\\_of\\_Aflatoxin\\_in\\_Broilers](https://www.researchgate.net/publication/26557443_Evaluation_of_the_Efficacy_of_Saccharomyces_cerevisiae_Cell_Wall_to_Ameliorate_the_Toxic_Effects_of_Aflatoxin_in_Broilers).
- 222. *Santos J, Mendes A, Rossi P, Cella S, Narváez W, Carvalho E, Groff P, Takahashi S. 2016.*** “Probióticos y simbióticos en el rendimiento y la morfometría intestinal de pollos de engorde desafiados con *Salmonella enteritidis*”. REDVET 17 (9): 1-17. [INTERNET]. Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/-redvet/n090916.html>.

- 223. Sawicki C, Livingston K, Obin M, Roberts S, Chung M, McKeown, N. 2015.** Dietary fiber and the human gut microbiome: Application of evidence mapping methodology. In *Journal Nutrients*; 9(2): 125. doi: 10.3390/nu9020125.
- 224. Scapinello C, Faria H, Furlan A, Michelin A. 2001.** Efeito da utilização de oligossacarídeo manose e acidificantes sobre o desempenho de coelhos em crescimento. In: *Revista Brasileira de Zootecnia*; 30(4), 1272–1277. <https://doi.org/10.1590/S1516-35982001000500021>
- 225. Schoster A, Weese JS, Guardabassi L. 2014.** Probiotic use in horses – What is the evidence for their clinical efficacy? In: *J Vet Intern Med*; 28(6):1640–1652. DOI:10.1111/jvim.12451.
- 226. Schroeder B, Backhed F. 2016.** Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. In: *Nature Medicine*; 22(10): 1079-1089. [INTERNET]. Disponível em: <http://www.natap.org/2016/HIV/nm.4185.pdf>
- 227. Scott KP, Martin JC, Duncan SH, Flint HJ. 2014.** Prebiotic stimulation of human colonic butyrate-producing bacteria and bifidobacteria, in vitro. In: *FEMS Microbiol Ecol*; 87 (1): 30–40. doi: 10.1111/1574-6941.12186.
- 228. Sen S, Ingale SL, Kim JS, Kim KH, Kim YW, Khong C, Lohakare JD, E. K. Kim EK, Kim HS, Kwon Ik, Chae BJ. 2011.** Effect of supplementation of bacillus subtilis LS 1-2 grown on citrus juice waste and corn-soybean meal substrate on growth performance, nutrient retention, caecal microbiology and small intestinal morphology of broilers. In: *Asian-Austr J Anim Sci*; 24 (8): 1120 – 1127. DOI:10.5713/ajas.2011.10443

- 229. Shewale RN, Sawale PD, Khedkar CD, Singh A. 2014.** Selection criteria for probiotics: A review. In: International Journal of Probiotics and Prebiotics; 9(1): 17-22. [INTERNET]. Disponible en: [https://www.researchgate.-net/publication/288067379\\_Selection\\_criteria\\_for\\_probiotics\\_A\\_review](https://www.researchgate.-net/publication/288067379_Selection_criteria_for_probiotics_A_review)
- 230. Shoaib M, Shehzad A, Omar M, Rakha A, Raza H, Sharif HR, Shakeel A, Ansari A, Niazi S. 2016.** Inulin: Properties, health benefits and food applications. In: Carbohydrate Polymers; 147(2016):444-454. <https://doi:10.1016/j.carbpol.2016.04.020>.
- 231. Silva LP, Norberg JL. 2003.** Prebióticos na nutrição de não-ruminantes. Ciência rural,33(5):983-993. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782003000500029>
- 232. Sims MD, Dawson KA; Newman KE, Spring P, Hooge DM. 2004.** Effects of dietary mannan oligosaccharide, bacitracin methylene disalicylate, or both on the live performance and intestinal microbiology of turkeys. Poultry Sci 83:1148-1154.
- 233. Slavin J. 2013.** Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. In: Nutrients; 22;5(4):1417-1435. <http://doi:10.3390/nu5041417>.
- 234. Sommer F, Adam N, Johansson MEV, Xia L, Hansson GC, Bäckhed F. 2014.** Altered mucus glycosylation in core 1 O-glycan-deficient mice affects microbiota composition and intestinal architecture. In: PLoS One; 9(1): e85254. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085254>.
- 235. Sousa DC, Oliveira NLA, Santos ET, Guzzi A, Dourado LRB, Ferreira GRB. 2015.** Caracterización morfológica del tracto gastrointestinal de Pollos de engorde Cobb

500®. *Investigación Veterinaria Brasileña*, *Pesq. Vet. Bras.* 35(1): 61-68, dezembro 2015 DOI: 10.1590/S0100-736X2015001300011

**236. Stevens C, Hume I. 1998.** Contributions of Microbes in Vertebrate Gastrointestinal Tract to Production and Conservation of Nutrients. In: *Physiological Review*; 78 (2):393-419. doi: 10.1152/physrev.1998.78.2.393.

**237. Stewart AS, Pratt-Phillips S, Gonzalez LM. 2017.** Alterations in Intestinal Permeability: The Role of the “Leaky Gut” in Health and Disease. In: *J Equine Vet Sci*; 52: 10–22. [https://doi: 10.1016/j.jevs.2017.02.009](https://doi.org/10.1016/j.jevs.2017.02.009).

**238. Sugiharto S. 2016.** "Role of nutraceuticals in gut health and growth performance of poultry". In: *Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences*; 15(2): 99–111. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jssas.2014.06.001>.

**239. Suresh R, Mosser DM. 2013.** Pattern recognition receptors in innate immunity, host defense, and immunopathology. In: *Advances in physiology education*; 37(4): 284–291. <https://doi.org/10.1152/advan.00058.2013>.

**240. Tapie JJC. 2013.** Evaluación del efecto de EMs (*Lactobacillus* spp., y *Sacharomyces* spp.) como aditivos nutricionales en la alimentación de cuyes. Tesis para obtener el título de ingeniero. Tulcán, Ecuador: Universidad Politécnica Estatal de Carchi. 53 p. [INTERNET]. Disponible en: <http://repositorio.upec.edu.ec/bitstream/123456789/30/2/141%20ARTICULO%20CIEN%20TIFICO.pdf>

- 241. Teng, PY, Kim WK. 2018.** Review: Roles of Prebiotics in Intestinal Ecosystem of Broilers. *Frontiers in veterinary science*, 5, 245. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00245>.
- 242. Thakur N, Rokana N, Panwar H. 2016.** Probiotics: Selection criteria, safety and role in health and disease. In: *Journal of Innovative Biology*; 3(1): 259-270. [INTERNET]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/-publication/-2983-67380\\_Probiotics\\_Selection\\_criteria\\_safety\\_and\\_role\\_in\\_health\\_and\\_disease](https://www.researchgate.net/-publication/-2983-67380_Probiotics_Selection_criteria_safety_and_role_in_health_and_disease).
- 243. Torres CT, Carcelén FC, Ara MG, San Martín FH, Jiménez RA, Quevedo WG, Rodríguez JB. 2013.** Efecto de la suplementación de una cepa probiótica sobre los parámetros productivos del cuy (*Cavia porcellus*). In: *Rev Inv Vet Perú*; 24(4):433-440. DOI:10.15381/rivep. v24i4.2729.
- 244. Umu OCO, Rudi K, Diep DB. 2017.** Modulation of the gut microbiota by prebiotic fibres and bacteriocins. In: *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2017; 28(1):1-11. <https://doi:10.1080/16512235.2017.1348886>.
- 245. Uyeno Y, Shigemori S, Shimosato T. 2015.** Effect of probiotics/prebiotics on cattle health and productivity. In: *Microbes Environ*; 30(2):126-132. DOI:10.1264/jsme2.ME14176.
- 246. Valdizán C. 2018.** Efecto de la inclusión de probiótico, prebiótico y simbiótico en la dieta del cuy (*Cavia porcellus*) sobre parámetros productivos. Tesis para obtener el título de Médico Veterinario. Lima, Perú: Universidad Nacional de San Marcos. 66 p. [INTERNET]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/-20.500.12672/8074>

- 247. Valdizán C, Carcelén F, Ara M, Bezada S, Jiménez R, Santillán G, Perales R, Ascencio A, Guevara J. 2019.** Efecto de la inclusión de probiótico, prebiótico y simbiótico en la dieta sobre parámetros productivos del cuy (*Cavia porcellus*). *Rev Inv Perú* 30 (2): 590-597. <https://doi.org/10.15381/rivep-v30i2.16071>.
- 248. Vallejo DP. 2014.** Efecto de la suplementación con butirato de sodio en la dieta de cuyes (*Cavia porcellus*) de engorde sobre el desarrollo de las vellosidades intestinales y criptas de *Lieberküh*. Tesis para obtener el título de Médico Veterinario. Lima-Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 87 p. [INTERNET]. Disponible en: [https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/3930/Vallejos\\_pd.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/3930/Vallejos_pd.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- 249. Vallejos P, Carcelén F, Jiménez R, Perales R, Santillán R, Ara M, Cazorla F. 2015.** Efecto de la Suplementación de Butirato de Sodio en la Dieta de Cuyes (*Cavia porcellus*) de Engorde sobre el Desarrollo de las Vellosidades Intestinales y Criptas de Lieberkühn. In: *Rev Invest Vet Perú*; 26: 395–403. <https://doi.org/10.15381/rivep.v26i3.11186>.
- 250. Van den Abbeele P, Van de Wiele T, Verstraete W, Possemiers S. 2011.** The host selects mucosal and luminal associations of coevolved gut microorganisms: a novel concept. In: *FEMS Microbiology reviews* 35 (4): 681–704. <http://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00270.x>.
- 251. Vancamelbeke M, Vermeire S. 2017.** The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. In: *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*; 11(9): 821–834. doi:

10.1080/17474124.2017.1343143. [INTERNET]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6104804/pdf/emss-77488.-pdf>

**252. Vaziri ND, Goshtasbi N, Yuan J. 2012.** Uremic plasma impairs barrier function and depletes the tight junction protein constituents of intestinal epithelium. In: *Am J Nephrol*; 2012; 36(5): 438–443. doi:10.1159/000343886.

**253. Velasco S, Rodríguez M, Alzueta M, Rebolé A, Ortiz L. 2016.** Los prebióticos tipo inulina en alimentación aviar I: características y efectos a nivel intestinal". *Revista Complutense de Ciencias Veterinarias* 2010, 4(2): 87-104. [INTERNET]. Disponible en: <file:///C:/Users/PC/Downloads/23479-Texto%20del%20art%-C3%ADculo-23498-1-10-20110607.PDF>

**254. Vera C, Córdova A, Aburto C, Guerrero C, Suárez S, Illanes A. .2016.** Synthesis and purification of galacto-oligosaccharides: state of the art. In: *World J Microbiol Biotechnol*; 32(12):197. [https://doi: 10.1007/s11274-016-2159-4](https://doi.org/10.1007/s11274-016-2159-4).

**255. Verbeke KA, Boobis AR, Chiodini A, Edwards CA, Franck A, Kleerebezem M, Tuohy KM. 2015.** Towards microbial fermentation metabolites as markers for health benefits of prebiotics. In. *Nutrition research reviews*; 2(1): 42–66. [https://doi.org/10.1017/.](https://doi.org/10.1017/)

**256. Villagrán Z, Nuño K, Vázquez O, Avalos H, Castro J, Gómez C, Angulo C, Ascencio F, Villarruel A. 2019.** Effect of a Synbiotic Mix on Intestinal Structural Changes, and *Salmonella Typhimurium* and *Clostridium Perfringens* Colonization in Broiler Chickens *Animals* 2019, 9, 777. <http://dx.doi.org/10.3390/ani9100777>

257. **Vicente J, Wolfenden A, Torres-Rodriguez A, Torres-Rodriguez, Higgins S, Tellez G, Hargis . 2007.** Effect of a *Lactobacillus* species-based probiotic and dietary lactose prebiotic on turkey poultry performance with or without *Salmonella Enteritidis* challenge. *J Appl Poult Res*; 16:361–364. [INTERNET]. Disponible en: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.900.8241&rep=rep1&type=pdf>
258. **Vyas U y Ranganathan N. 2012.** Probiotics, prebiotics, and synbiotics: Gut and beyond. *Gastroenterology Research and Practice*, p 16. [https://doi: http://dx.doi.org/10.1155/2012/872716](https://doi.org/10.1155/2012/872716).
259. **Walker AW, Ince J, Duncan SH, Webster LM, Holtrop G, Ze X, Brown D, Stares MD, Scott P, Bergerat A. 2011.** Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J*; 5 (2), 220–230. [https://doi: 10.1038/ismej.2010.118](https://doi.org/10.1038/ismej.2010.118).
260. **Wang Y. 2009.** Prebiotics: Present and future in food science and technology. In: *Food Res Int*; 42(1):8–12. [https://doi: 10.1016/j.foodres.2008.09.001](https://doi.org/10.1016/j.foodres.2008.09.001).
261. **Wang W, Chen J, Zhou H, Wang L, Ding S, Wang Y, Song D, Li A. 2018.** Effects of microencapsulated *Lactobacillus plantarum* and fructooligosaccharide on growth performance, blood immune parameters, and intestinal morphology in weaned piglets. *Food and Agricultural Immunology*; 29(1):84-94, DOI: 10.1080/09540105.2017.1360254
262. **Wells JM, Mercenier A. 2008.** Mucosal delivery of therapeutic and prophylactic molecules using lactic acid bacteria. *Nat Rev Microbiol*; 6: 349-362. [https://doi:10.1038/nrmicro1840](https://doi.org/10.1038/nrmicro1840).

- 263. Wen-Shyg Chiou P, Yu B, Chung-Yi Kuo 2000.** Comparison of Digestive Function Among Rabbits, Guinea-Pigs, Rats and Hamsters. I. Performance, Digestibility and Rate of Digesta Passage. In: Asian-Australasian Journal of Animal Sciences;13(11): 1499-1507. <https://doi.org/10.5713/ajas.2000.1499>.
- 264. Williams JM, Duckworth CA, Burkitt MD, Watson AJM, Campbell BJ, Pritchard DM. 2015.** Epithelial Cell Shedding and Barrier Function: A Matter of Life and Death at the Small Intestinal Villus Tip. In: Veterinary Pathology; 52(3) 445-455. <https://doi.org/10.1177/0300985814559404>.
- 265. Wong J, de Souza C, Kendall W, Emam A, Jenkins D. 2006.** Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. In: Journal of Clinical Gastroenterology; 40(3): 235–243. <https://doi.org/10.1097/00004836-200603000-00015>.
- 266. Woof JM, Kerr MA. 2006.** The function of immunoglobulin A in immunity. In: J Pathol; 208(2):270–282. <https://doi.org/10.1002/path.1877>.
- 267. Wu Z, Zhou H, Li F, Zhang N, Zhu Y. 2019.** Effect of dietary fiber levels on bacterial composition with age in the cecum of meat rabbits. In: Microbiology open; 8(5):1-11. <https://doi.org/10.1002/mbo3.708>.
- 268. Xiao J, Metzler-Zebeli B, Zebeli Q. 2015.** Gut function-enhancing properties and metabolic effects of dietary indigestible sugars in rodents and rabbits. In: Nutrients; 7(10): 8348–8365. <https://doi.org/10.3390/nu7105397>.
- 269. Xu C, Chen X, Ji C, Ma Q, Hao K. 2005.** Study of the application of fructooligosaccharides in piglets. In: Asian-Aust J Anim Sci. 18(7):1011-1018. <https://doi.org/10.5713/ajas.2005.1011>.

- 270. Xu ZR, Hu CH, Xia MS, Zhan XA, Wang MD, 2003.** Effects of dietary fructooligosaccharide on digestive enzyme activities, intestinal microflora and morphology of male broilers. In: Poultry Sci; 82 (6): 1030-1036. <https://doi.org/10.1093/ps/82.6.1030>.
- 271. Yadav S, Jha R. 2019.** Strategies to modulate the intestinal microbiota and their effects on nutrient utilization, performance, and health of poultry. *Journal of animal science and biotechnology*, 10, 2. <https://doi.org/10.1186/s40104-018-0310-9>
- 272. Yamanaka T, Helgeland L, Farstad IN, Fukushima H, Midtvedt T, Brandtzaeg P. 2003.** Microbial colonization drives lymphocyte accumulation and differentiation in the follicle-associated epithelium of Peyer's patches. *The Journal of Immunology*; 170:816-822. <https://doi:10.4049/jimmunol.170.2.816>.
- 273. Yason, C. V., B. A. Summers, and K. A. Schat. 1987.** Pathogenesis of rotavirus infection in various age groups of chickens and turkeys: Pathology. *Am. J. Vet. Res.* 6:927–938.
- 274. Yoo HD, Kim DJ, Paek SH, Oh SE. 2012.** Plant cell wall polysaccharides as potential resources for the development of novel prebiotics. In: *Biomol Ther*; 20 (4): 371–379. <https://doi:10.4062/biomolther.2012.20.4.371>.
- 275. Yu LCh, Wang J, Wei S, Ni Y. 2012.** Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: From physiology to pathology; 3(1): 27-43. <https://doi:10.4291/wjgp.v3.i1.27>.
- 276. Yusrizal Y, Chen TC. 2003.** Effect of adding chicory fructans in feed on broiler growth performance, serum cholesterol and intestinal length. In: *J. Poult Sci.*, 2 (3): 214-219. <https://doi:10.3923/ijps.2003.214.219>.

- 277. Zhang A, Lee B, Lee S, Lee K, Lee C, An G, Sough B. 2005.** Effects of yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) cell components on growth performance, meat quality, and ileal mucosa development of broiler chicks. In: *Poultry Sci*; 84: 1015-1021. <https://doi.org/10.1093/ps/84.7.1015>
- 278. Zeaiter Z, Regonesi M, Cavini S, Labra M, Sello G, Di Gennaro. 2019.** Extraction and characterization of inulin-type fructans from artichoke wastes and their effect on the growth of intestinal bacteria associated with health. *Bio Med Research International*. v. 2019, Article ID 1083952, p.1-8. 2019.
- 279. Zhou M, Tao Y, Lai Ch, Huang C, Zhou Y, Yong Q. 2019.** Effects of Mannan oligosaccharides Supplementation on the Growth Performance, Immunity, and Oxidative Status of Partridge Shank Chickens. In: *Animal MDPI*; 9(10): 817. <https://doi.org/10.3390/ani9100817>.
- 280. Zeuthen LH, Fink LN, Metzdorff SB, Krinstensen MB, Licht TR, Nellmann C, Frokiaer H. 2010.** *Lactobacillus acidophilus* induces a slow but more sustained chemokine and cytokine response in naïve foetal enterocytes compared to commensal *Escherichia coli*. *BMC Immunology*, 11(2). doi: 10.1186/1471-2172-11-2.

## VIII APÉNDICES

**Apéndice 1: Análisis de varianza de los parámetros productivos del efecto de la inclusión de los diversos niveles de probiótico en los cuyes de engorde (*Cavia porcellus*) (Ensayo I)**

|             |                                | <b>Suma de<br/>cuadrados</b> | <b>gl</b> | <b>Media<br/>cuadrática</b> | <b>F</b> | <b>Sig.</b> |
|-------------|--------------------------------|------------------------------|-----------|-----------------------------|----------|-------------|
| <b>GP</b>   | Entre grupos                   | 6882.736                     | 4         | 1720.684                    | 0.789    | 0.539       |
|             | Contraste Lineal               | 3739.551                     | 1         | 3739.551                    | 1.714    | 0.197       |
|             | Contraste cuadrático           | 301.654                      | 1         | 301.654                     | 0.138    | 0.712       |
|             | Contraste APC vs<br>Probiótico | 725.140                      | 1         | 725.140                     | 0.332    | 0.567       |
|             | Dentro de grupos               | 98175.156                    | 45        | 2181.670                    |          |             |
|             | <b>Total</b>                   | <b>105057.892</b>            | <b>49</b> |                             |          |             |
| <b>CTMS</b> | Entre grupos                   | 102389.447                   | 4         | 25597.362                   | 0.684    | 0.607       |
|             | Contraste Lineal               | 1517.850                     | 1         | 1517.850                    | 0.041    | 0.841       |
|             | Contraste cuadrático           | 32122.313                    | 1         | 32122.313                   | 0.858    | 0.359       |
|             | Contraste APC vs<br>Probiótico | 19762.499                    | 1         | 19762.499                   | 0.528    | 0.471       |
|             | Dentro de grupos               | 1684519.136                  | 45        | 37433.759                   |          |             |
|             | <b>Total</b>                   | <b>1786908.583</b>           | <b>49</b> |                             |          |             |
| <b>ICA</b>  | Entre grupos                   | 0.296                        | 4         | 0.074                       | 2.077    | 0.100       |
|             | Contraste Lineal               | 0.198                        | 1         | 0.198                       | 5.544    | 0.023       |
|             | Contraste cuadrático           | 0.016                        | 1         | 0.016                       | 0.455    | 0.503       |
|             | Contraste APC vs<br>Probiótico | 0.144                        | 1         | 0.144                       | 4.026    | 0.051       |
|             | Dentro de grupos               | 1.606                        | 45        | 0.036                       |          |             |
|             | <b>Total</b>                   | <b>1.903</b>                 | <b>49</b> |                             |          |             |

**Apéndice 2: Análisis de varianza del efecto de la inclusión de diferentes niveles de probiótico en cuyes de engorde (*Cavia porcellus*) sobre la morfología intestinal del duodeno (Ensayo II)**

|               |                             | <b>Suma de<br/>cuadrados</b> | <b>gl</b> | <b>Media<br/>cuadrática</b> | <b>F</b> | <b>Sig.</b> |
|---------------|-----------------------------|------------------------------|-----------|-----------------------------|----------|-------------|
| <b>LV</b>     | Entre grupos                | 37831.361                    | 4         | 9457.840                    | 1.274    | 0.294       |
|               | Contraste Lineal            | 11812.229                    | 1         | 11812.229                   | 1.591    | 0.214       |
|               | Contraste cuadrático        | 7730.151                     | 1         | 7730.151                    | 1.041    | 0.313       |
|               | Contraste APC vs Probiótico | 14530.848                    | 1         | 14530.848                   | 1.957    | 0.169       |
|               | Dentro de grupos            | 334149.848                   | 45        | 7425.552                    |          |             |
|               | <b>Total</b>                | <b>371981.208</b>            | <b>49</b> |                             |          |             |
| <b>AV</b>     | Entre grupos                | 778.899                      | 4         | 194.725                     | 0.689    | 0.604       |
|               | Contraste Lineal            | 36.078                       | 1         | 36.078                      | 0.128    | 0.723       |
|               | Contraste cuadrático        | 11.802                       | 1         | 11.802                      | 0.042    | 0.839       |
|               | Contraste APC vs Probiótico | 406.846                      | 1         | 406.846                     | 1.439    | 0.237       |
|               | Dentro de grupos            | 12725.996                    | 45        | 282.800                     |          |             |
|               | <b>Total</b>                | <b>13504.895</b>             | <b>49</b> |                             |          |             |
| <b>PCL</b>    | Entre grupos                | 7569.870                     | 4         | 1892.468                    | 1.953    | 0.118       |
|               | Contraste Lineal            | 1025.203                     | 1         | 1025.203                    | 1.058    | 0.309       |
|               | Contraste cuadrático        | 6495.464                     | 1         | 6495.464                    | 6.703    | 0.013       |
|               | Contraste APC vs Probiótico | 211.235                      | 1         | 211.235                     | 0.218    | 0.643       |
|               | Dentro de grupos            | 43604.758                    | 45        | 968.995                     |          |             |
|               | <b>Total</b>                | <b>51174.628</b>             | <b>49</b> |                             |          |             |
| <b>LV/PCL</b> | Entre grupos                | 0.385                        | 4         | 0.096                       | 0.826    | 0.516       |
|               | Contraste Lineal            | 0.000                        | 1         | 0.000                       | 0.004    | 0.950       |
|               | Contraste cuadrático        | 0.099                        | 1         | 0.099                       | 0.851    | 0.361       |
|               | Contraste APC vs Probiótico | 0.093                        | 1         | 0.093                       | 0.796    | 0.377       |
|               | Dentro de grupos            | 5.241                        | 45        | 0.116                       |          |             |
|               | <b>Total</b>                | <b>5.625</b>                 | <b>49</b> |                             |          |             |

**Apéndice 3: Análisis de varianza del efecto de la inclusión de diferentes niveles de probiótico en cuyes de engorde (*Cavia porcellus*) sobre la morfología intestinal del yeyuno (Ensayo I)**

|               |                             | Suma de<br>cuadrados | gl        | Media<br>cuadrática | F     | Sig.  |
|---------------|-----------------------------|----------------------|-----------|---------------------|-------|-------|
| <b>LV</b>     | Entre grupos                | 0.000                | 4         | 0.000               | 0.417 | 0.796 |
|               | Contraste Lineal            | 0.000                | 1         | 0.000               | 1.262 | 0.267 |
|               | Contraste cuadrático        | 0.000                | 1         | 0.000               | 0.322 | 0.573 |
|               | Contraste APC vs Probiótico | 0.000                | 1         | 0.000               | 0.058 | 0.810 |
|               | Dentro de grupos            | 0.000                | 45        | 0.000               |       |       |
|               | <b>Total</b>                | <b>0.000</b>         | <b>49</b> |                     |       |       |
| <b>AV</b>     | Entre grupos                | 0.000                | 4         | 0.000               | 0.738 | 0.571 |
|               | Contraste Lineal            | 0.000                | 1         | 0.000               | 0.001 | 0.971 |
|               | Contraste cuadrático        | 0.000                | 1         | 0.000               | 0.003 | 0.953 |
|               | Contraste APC vs Probiótico | 0.000                | 1         | 0.000               | 2.629 | 0.112 |
|               | Dentro de grupos            | 0.000                | 45        | 0.000               |       |       |
|               | <b>Total</b>                | <b>0.000</b>         | <b>49</b> |                     |       |       |
| <b>PCL</b>    | Entre grupos                | 0.000                | 4         | 0.000               | 1.458 | 0.231 |
|               | Contraste Lineal            | 0.000                | 1         | 0.000               | 1.176 | 0.284 |
|               | Contraste cuadrático        | 0.000                | 1         | 0.000               | 0.966 | 0.331 |
|               | Contraste APC vs Probiótico | 0.000                | 1         | 0.000               | 0.154 | 0.697 |
|               | Dentro de grupos            | 0.000                | 45        | 0.000               |       |       |
|               | <b>Total</b>                | <b>0.000</b>         | <b>49</b> |                     |       |       |
| <b>LV/PCL</b> | Entre grupos                | 0.419                | 4         | 0.105               | 1.047 | 0.394 |
|               | Contraste Lineal            | 0.001                | 1         | 0.001               | 0.005 | 0.943 |
|               | Contraste cuadrático        | 0.220                | 1         | 0.220               | 2.198 | 0.145 |
|               | Contraste APC vs Probiótico | 0.066                | 1         | 0.066               | 0.663 | 0.420 |
|               | Dentro de grupos            | 4.506                | 45        | 0.100               |       |       |
|               | <b>Total</b>                | <b>4.925</b>         | <b>49</b> |                     |       |       |

**Apéndice 4: Análisis de varianza del efecto de la inclusión de diferentes niveles de probiótico en cuyes de engorde (*Cavia porcellus*) sobre la morfología intestinal del íleon (Ensayo 1)**

|               |                                | Suma de<br>cuadrados | gl        | Media<br>cuadrática | F     | Sig.  |
|---------------|--------------------------------|----------------------|-----------|---------------------|-------|-------|
| <b>LV</b>     | Entre grupos                   | 0.152                | 4         | 0.038               | 1.234 | 0.310 |
|               | Contraste Lineal               | 0.015                | 1         | 0.015               | 0.483 | 0.490 |
|               | Contraste cuadrático           | 0.068                | 1         | 0.068               | 2.208 | 0.144 |
|               | Contraste APC vs<br>Probiótico | 0.088                | 1         | 0.088               | 2.869 | 0.097 |
|               | Dentro de grupos               | 1.383                | 45        | 0.031               |       |       |
|               | <b>Total</b>                   | <b>1.534</b>         | <b>49</b> |                     |       |       |
| <b>AV</b>     | Entre grupos                   | 0.000                | 4         | 0.000               | 1.357 | 0.264 |
|               | Contraste Lineal               | 0.000                | 1         | 0.000               | 1.946 | 0.170 |
|               | Contraste cuadrático           | 0.000                | 1         | 0.000               | 2.064 | 0.158 |
|               | Contraste APC vs<br>Probiótico | 0.000                | 1         | 0.000               | 0.018 | 0.895 |
|               | Dentro de grupos               | 0.000                | 45        | 0.000               |       |       |
|               | <b>Total</b>                   | <b>0.000</b>         | <b>49</b> |                     |       |       |
| <b>PCL</b>    | Entre grupos                   | 6838.062             | 4         | 1709.516            | 1.642 | 0.180 |
|               | Contraste Lineal               | 97.589               | 1         | 97.589              | 0.094 | 0.761 |
|               | Contraste cuadrático           | 5942.415             | 1         | 5942.415            | 5.708 | 0.021 |
|               | Contraste APC vs<br>Probiótico | 178.795              | 1         | 178.795             | 0.172 | 0.681 |
|               | Dentro de grupos               | 46844.642            | 45        | 1040.992            |       |       |
|               | <b>Total</b>                   | <b>53682.704</b>     | <b>49</b> |                     |       |       |
| <b>LV/PCL</b> | Entre grupos                   | 0.430                | 4         | 0.107               | 1.818 | 0.142 |
|               | Contraste Lineal               | 0.000                | 1         | 0.000               | 0.000 | 0.999 |
|               | Contraste cuadrático           | 0.070                | 1         | 0.070               | 1.189 | 0.281 |
|               | Contraste APC vs<br>Probiótico | 0.295                | 1         | 0.295               | 4.984 | 0.031 |
|               | Dentro de grupos               | 2.661                | 45        | 0.059               |       |       |
|               | <b>Total</b>                   | <b>3.091</b>         | <b>49</b> |                     |       |       |

**Apéndice 5: Análisis de varianza de los parámetros productivos de efecto de la  
inclusión de los diferentes niveles de prebiótico en cuyes de engorde  
(Cavia porcellus) sobre los parámetros productivos (Ensayo II)**

|             |                                | <b>Suma de<br/>cuadrados</b> | <b>gl</b> | <b>Media<br/>cuadrática</b> | <b>F</b> | <b>Sig.</b> |
|-------------|--------------------------------|------------------------------|-----------|-----------------------------|----------|-------------|
| <b>GP</b>   | Entre grupos                   | 21148.898                    | 4         | 5287.224                    | 0.925    | 0.458       |
|             | Contraste Lineal               | 13063.547                    | 1         | 13063.547                   | 2.285    | 0.138       |
|             | Contraste cuadrático           | 638.487                      | 1         | 638.487                     | 0.112    | 0.740       |
|             | Contraste APC vs<br>Prebiótico | 614.993                      | 1         | 614.993                     | 0.108    | 0.744       |
|             | Dentro de grupos               | 257250.578                   | 45        | 5716.680                    |          |             |
|             | <b>Total</b>                   | <b>278399.475</b>            | <b>49</b> |                             |          |             |
| <b>CTMS</b> | Entre grupos                   | 491578.363                   | 4         | 122894.591                  | 1.082    | 0.377       |
|             | Contraste Lineal               | 166979.388                   | 1         | 166979.388                  | 1.470    | 0.232       |
|             | Contraste cuadrático           | 23765.833                    | 1         | 23765.833                   | 0.209    | 0.650       |
|             | Contraste APC vs<br>Prebiótico | 32489.114                    | 1         | 32489.114                   | 0.286    | 0.595       |
|             | Dentro de grupos               | 5112099.846                  | 45        | 113602.219                  |          |             |
|             | <b>Total</b>                   | <b>5603678.209</b>           | <b>49</b> |                             |          |             |
| <b>ICA</b>  | Entre grupos                   | 3.155                        | 4         | 0.789                       | 2.193    | 0.085       |
|             | Contraste Lineal               | 2.971                        | 1         | 2.971                       | 8.261    | 0.006       |
|             | Contraste cuadrático           | 0.001                        | 1         | 0.001                       | 0.002    | 0.967       |
|             | Contraste APC vs<br>Prebiótico | 0.012                        | 1         | 0.012                       | 0.033    | 0.858       |
|             | Dentro de grupos               | 16.187                       | 45        | 0.360                       |          |             |
|             | <b>Total</b>                   | <b>19.342</b>                | <b>49</b> |                             |          |             |

**Apéndice 6: Análisis de varianza del efecto de la inclusión de diferentes niveles de prebiótico en cuyes de engorde (*Cavia porcellus*) sobre la morfología intestinal del duodeno (EnsayoII)**

|               |                                | <b>Suma de<br/>cuadrados</b> | <b>gl</b> | <b>Media<br/>cuadrática</b> | <b>F</b> | <b>Sig.</b> |
|---------------|--------------------------------|------------------------------|-----------|-----------------------------|----------|-------------|
| <b>LV</b>     | Entre grupos                   | 135709.078                   | 4         | 33927.269                   | 4.417    | 0.004       |
|               | Contraste Lineal               | 106575.695                   | 1         | 106575.695                  | 13.876   | 0.001       |
|               | Contraste cuadrático           | 4622.794                     | 1         | 4622.794                    | 0.602    | 0.442       |
|               | Contraste APC vs<br>Prebiótico | 3928.547                     | 1         | 3928.547                    | 0.511    | 0.478       |
|               | Dentro de grupos               | 345630.042                   | 45        | 7680.668                    |          |             |
|               | <b>Total</b>                   | <b>481339.120</b>            | <b>49</b> |                             |          |             |
| <b>AV</b>     | Entre grupos                   | 7753.949                     | 4         | 1938.487                    | 15.545   | 0.000       |
|               | Contraste Lineal               | 5608.694                     | 1         | 5608.694                    | 44.976   | 0.000       |
|               | Contraste cuadrático           | 123.153                      | 1         | 123.153                     | 0.988    | 0.326       |
|               | Contraste APC vs<br>Prebiótico | 549.297                      | 1         | 549.297                     | 4.405    | 0.041       |
|               | Dentro de grupos               | 5611.732                     | 45        | 124.705                     |          |             |
|               | <b>Total</b>                   | <b>13365.680</b>             | <b>49</b> |                             |          |             |
| <b>PCL</b>    | Entre grupos                   | 28166.014                    | 4         | 7041.504                    | 2.036    | 0.105       |
|               | Contraste Lineal               | 12584.690                    | 1         | 12584.690                   | 3.639    | 0.063       |
|               | Contraste cuadrático           | 6439.709                     | 1         | 6439.709                    | 1.862    | 0.179       |
|               | Contraste APC vs<br>Prebiótico | 5344.919                     | 1         | 5344.919                    | 1.546    | 0.220       |
|               | Dentro de grupos               | 155613.426                   | 45        | 3458.076                    |          |             |
|               | <b>Total</b>                   | <b>183779.440</b>            | <b>49</b> |                             |          |             |
| <b>LV/PCL</b> | Entre grupos                   | 5.616                        | 4         | 1.404                       | 6.123    | 0.001       |
|               | Contraste Lineal               | 3.858                        | 1         | 3.858                       | 16.828   | 0.000       |
|               | Contraste cuadrático           | 0.479                        | 1         | 0.479                       | 2.087    | 0.155       |
|               | Contraste APC vs<br>Prebiótico | 0.765                        | 1         | 0.765                       | 3.337    | 0.074       |
|               | Dentro de grupos               | 10.317                       | 45        | 0.229                       |          |             |
|               | <b>Total</b>                   | <b>15.933</b>                | <b>49</b> |                             |          |             |

**Apéndice 7: Análisis de varianza del efecto de la inclusión significativa de los diferentes niveles de prebiótico en los cuyes de engorde (*Cavia porcellus*) sobre la morfología intestinal del yeyuno (Ensayo 2)**

|               |                                | <b>Suma de<br/>cuadrados</b> | <b>gl</b> | <b>Media<br/>cuadrática</b> | <b>F</b> | <b>Sig.</b> |
|---------------|--------------------------------|------------------------------|-----------|-----------------------------|----------|-------------|
| <b>LV</b>     | Entre grupos                   | 16761.729                    | 4         | 4190.432                    | 0.681    | 0.609       |
|               | Contraste Lineal               | 16484.474                    | 1         | 16484.474                   | 2.678    | 0.109       |
|               | Contraste cuadrático           | 6.248                        | 1         | 6.248                       | 0.001    | 0.975       |
|               | Contraste APC vs<br>Prebiótico | 800.365                      | 1         | 800.365                     | 0.130    | 0.720       |
|               | Dentro de grupos               | 276966.562                   | 45        | 6154.812                    |          |             |
|               | <b>Total</b>                   | <b>293728.291</b>            | <b>49</b> |                             |          |             |
| <b>AV</b>     | Entre grupos                   | 0.000                        | 4         | 0.000                       | 1.991    | 0.112       |
|               | Contraste Lineal               | 0.000                        | 1         | 0.000                       | 6.711    | 0.013       |
|               | Contraste cuadrático           | 0.000                        | 1         | 0.000                       | 0.020    | 0.887       |
|               | Contraste APC vs<br>Prebiótico | 0.000                        | 1         | 0.000                       | 0.004    | 0.953       |
|               | Dentro de grupos               | 0.000                        | 45        | 0.000                       |          |             |
|               | <b>Total</b>                   | <b>0.000</b>                 | <b>49</b> |                             |          |             |
| <b>PCL</b>    | Entre grupos                   | 4378.591                     | 4         | 1094.648                    | 0.721    | 0.582       |
|               | Contraste Lineal               | 1834.641                     | 1         | 1834.641                    | 1.209    | 0.277       |
|               | Contraste cuadrático           | 2087.234                     | 1         | 2087.234                    | 1.375    | 0.247       |
|               | Contraste APC vs<br>Prebiótico | 73.280                       | 1         | 73.280                      | 0.048    | 0.827       |
|               | Dentro de grupos               | 68302.216                    | 45        | 1517.827                    |          |             |
|               | <b>Total</b>                   | <b>72680.806</b>             | <b>49</b> |                             |          |             |
| <b>LV/PCL</b> | Entre grupos                   | 0.172                        | 4         | 0.043                       | 0.297    | 0.879       |
|               | Contraste Lineal               | 0.007                        | 1         | 0.007                       | 0.049    | 0.826       |
|               | Contraste cuadrático           | 0.116                        | 1         | 0.116                       | 0.803    | 0.375       |
|               | Contraste APC vs<br>Prebiótico | 0.000                        | 1         | 0.000                       | 0.000    | 0.996       |
|               | Dentro de grupos               | 6.519                        | 45        | 0.145                       |          |             |
|               | <b>Total</b>                   | <b>6.691</b>                 | <b>49</b> |                             |          |             |

**Apéndice 8: Análisis de varianza del efecto de la inclusión de diferentes niveles de prebiótico en cuyes de engorde (*Cavia porcellus*) sobre la morfología intestinal del íleon (Ensayo 2)**

|               |                                | Suma de<br>cuadrados | gl        | Media<br>cuadrática | F      | Sig.  |
|---------------|--------------------------------|----------------------|-----------|---------------------|--------|-------|
| <b>LV</b>     | Entre grupos                   | 0.000                | 4         | 0.000               | 3.195  | 0.022 |
|               | Contraste Lineal               | 0.000                | 1         | 0.000               | 5.291  | 0.026 |
|               | Contraste cuadrático           | 0.000                | 1         | 0.000               | 0.020  | 0.888 |
|               | Contraste APC vs<br>Prebiótico | 0.000                | 1         | 0.000               | 0.307  | 0.582 |
|               | Dentro de grupos               | 0.000                | 45        | 0.000               |        |       |
|               | <b>Total</b>                   | <b>0.000</b>         | <b>49</b> |                     |        |       |
| <b>AV</b>     | Entre grupos                   | 0.000                | 4         | 0.000               | 3.498  | 0.014 |
|               | Contraste Lineal               | 0.000                | 1         | 0.000               | 0.650  | 0.424 |
|               | Contraste cuadrático           | 0.000                | 1         | 0.000               | 0.213  | 0.647 |
|               | Contraste APC vs<br>Prebiótico | 0.000                | 1         | 0.000               | 12.398 | 0.001 |
|               | Dentro de grupos               | 0.000                | 45        | 0.000               |        |       |
|               | <b>Total</b>                   | <b>0.000</b>         | <b>49</b> |                     |        |       |
| <b>PCL</b>    | Entre grupos                   | 3132.566             | 4         | 783.142             | 0.624  | 0.648 |
|               | Contraste Lineal               | 2387.775             | 1         | 2387.775            | 1.902  | 0.175 |
|               | Contraste cuadrático           | 134.469              | 1         | 134.469             | 0.107  | 0.745 |
|               | Contraste APC vs<br>Prebiótico | 116.707              | 1         | 116.707             | 0.093  | 0.762 |
|               | Dentro de grupos               | 56490.279            | 45        | 1255.340            |        |       |
|               | <b>Total</b>                   | <b>59622.845</b>     | <b>49</b> |                     |        |       |
| <b>LV/PCL</b> | Entre grupos                   | 0.046                | 4         | 0.011               | 0.255  | 0.905 |
|               | Contraste Lineal               | 0.023                | 1         | 0.023               | 0.500  | 0.483 |
|               | Contraste cuadrático           | 0.022                | 1         | 0.022               | 0.481  | 0.492 |
|               | Contraste APC vs<br>Prebiótico | 0.001                | 1         | 0.001               | 0.011  | 0.915 |
|               | Dentro de grupos               | 2.030                | 45        | 0.045               |        |       |
|               | <b>Total</b>                   | <b>2.076</b>         | <b>49</b> |                     |        |       |

**Apéndice 9: Análisis de varianza de los parámetros productivos de efecto de la suplementación del prebiótico, probiótico y simbiótico en la dieta de cuyes de engorde (*Cavia porcellus*) (Ensayo III)**

|             |                    | <b>Suma de<br/>cuadrados</b> | <b>gl</b> | <b>Media<br/>cuadrática</b> | <b>F</b> | <b>Sig.</b> |
|-------------|--------------------|------------------------------|-----------|-----------------------------|----------|-------------|
| <b>GP</b>   | Entre grupos       | 34669.315                    | 4         | 8667.329                    | 2.681    | 0.043       |
|             | Adición prebiótica | 8191.044                     | 1         | 8191.044                    | 2.533    | 0.118       |
|             | Adición probiótica | 23833.924                    | 1         | 23833.924                   | 7.371    | 0.009       |
|             | Interacción        | 218.089                      | 1         | 218.089                     | 0.067    | 0.796       |
|             | APC vs Control     | 14463.428                    | 1         | 14463.428                   | 4.473    | 0.040       |
|             | Dentro de grupos   | 145499.339                   | 45        | 3233.319                    |          |             |
|             | <b>Total</b>       | <b>180168.654</b>            | <b>49</b> |                             |          |             |
| <b>CTMS</b> | Entre grupos       | 314289.687                   | 4         | 78572.422                   | 1.874    | 0.132       |
|             | Adición prebiótica | 94187.025                    | 1         | 94187.025                   | 2.246    | 0.141       |
|             | Adición probiótica | 45819.361                    | 1         | 45819.361                   | 1.093    | 0.301       |
|             | Interacción        | 39062.500                    | 1         | 39062.500                   | 0.932    | 0.340       |
|             | APC vs Control     | 164159.810                   | 1         | 164159.810                  | 3.915    | 0.054       |
|             | Dentro de grupos   | 1886940.183                  | 45        | 41932.004                   |          |             |
|             | <b>Total</b>       | <b>2201229.870</b>           | <b>49</b> |                             |          |             |
| <b>ICA</b>  | Entre grupos       | 3.911                        | 4         | 0.978                       | 7.666    | 0.000       |
|             | Adición prebiótica | 0.992                        | 1         | 0.992                       | 7.779    | 0.008       |
|             | Adición probiótica | 1.980                        | 1         | 1.980                       | 15.525   | 0.000       |
|             | Interacción        | 0.132                        | 1         | 0.132                       | 1.037    | 0.314       |
|             | APC vs Control     | 2.048                        | 1         | 2.048                       | 16.056   | 0.000       |
|             | Dentro de grupos   | 5.740                        | 45        | 0.128                       |          |             |
|             | <b>Total</b>       | <b>9.651</b>                 | <b>49</b> |                             |          |             |

**Apéndice 10: Análisis de varianza del efecto de la suplementación del prebiótico, probiótico y simbiótico en la dieta de cuyes de engorde (*Cavia porcellus*) sobre la morfología intestinal del duodeno (Ensayo III)**

|               |                    | <b>Suma de<br/>cuadrados</b> | <b>gl</b> | <b>Media<br/>cuadrática</b> | <b>F</b> | <b>Sig.</b> |
|---------------|--------------------|------------------------------|-----------|-----------------------------|----------|-------------|
| <b>LV</b>     | Entre grupos       | 18300.705                    | 4         | 4575.176                    | 1.039    | 0.398       |
|               | Adición prebiótica | 210.823                      | 1         | 210.823                     | 0.048    | 0.828       |
|               | Adición probiótica | 13493.757                    | 1         | 13493.757                   | 3.063    | 0.087       |
|               | Interacción        | 155.658                      | 1         | 155.658                     | 0.035    | 0.852       |
|               | APC vs Control     | 8904.186                     | 1         | 8904.186                    | 2.021    | 0.162       |
|               | Dentro de grupos   | 198232.648                   | 45        | 4405.170                    |          |             |
|               | <b>Total</b>       | <b>216533.352</b>            | <b>49</b> |                             |          |             |
| <b>AV</b>     | Entre grupos       | 622.769                      | 4         | 155.692                     | 0.621    | 0.650       |
|               | Adición prebiótica | 118.137                      | 1         | 118.137                     | 0.471    | 0.496       |
|               | Adición probiótica | 353.668                      | 1         | 353.668                     | 1.410    | 0.241       |
|               | Interacción        | 49.342                       | 1         | 49.342                      | 0.197    | 0.659       |
|               | APC vs Control     | 255.673                      | 1         | 255.673                     | 1.020    | 0.318       |
|               | Dentro de grupos   | 11283.510                    | 45        | 250.745                     |          |             |
|               | <b>Total</b>       | <b>11906.279</b>             | <b>49</b> |                             |          |             |
| <b>PCL</b>    | Entre grupos       | 13607.263                    | 4         | 3401.816                    | 2.120    | 0.094       |
|               | Adición prebiótica | 2499.387                     | 1         | 2499.387                    | 1.557    | 0.219       |
|               | Adición probiótica | 2586.420                     | 1         | 2586.420                    | 1.612    | 0.211       |
|               | Interacción        | 2319.361                     | 1         | 2319.361                    | 1.445    | 0.236       |
|               | APC vs Control     | 6570.721                     | 1         | 6570.721                    | 4.094    | 0.049       |
|               | Dentro de grupos   | 72223.662                    | 45        | 1604.970                    |          |             |
|               | <b>Total</b>       | <b>85830.926</b>             | <b>49</b> |                             |          |             |
| <b>LV/PCL</b> | Entre grupos       | 0.051                        | 4         | 0.013                       | 3.687    | 0.011       |
|               | Adición prebiótica | 0.004                        | 1         | 0.004                       | 1.065    | 0.308       |
|               | Adición probiótica | 0.018                        | 1         | 0.018                       | 5.316    | 0.026       |
|               | Interacción        | 0.007                        | 1         | 0.007                       | 1.964    | 0.168       |
|               | APC vs Control     | 0.025                        | 1         | 0.025                       | 7.234    | 0.010       |
|               | Dentro de grupos   | 0.155                        | 45        | 0.003                       |          |             |
|               | <b>Total</b>       | <b>0.206</b>                 | <b>49</b> |                             |          |             |

**Apéndice 11: Análisis de varianza del efecto de la suplementación del prebiótico, probiótico y simbiótico en la dieta de cuyes de engorde (*Cavia porcellus*) sobre la morfología intestinal del yeyuno (Ensayo III)**

|               |                    | <b>Suma de<br/>cuadrados</b> | <b>gl</b> | <b>Media<br/>cuadrática</b> | <b>F</b> | <b>Sig.</b> |
|---------------|--------------------|------------------------------|-----------|-----------------------------|----------|-------------|
| <b>LV</b>     | Entre grupos       | 4179.841                     | 4         | 1044.960                    | 0.332    | 0.855       |
|               | Adición prebiótica | 673.967                      | 1         | 673.967                     | 0.214    | 0.646       |
|               | Adición probiótica | 1938.513                     | 1         | 1938.513                    | 0.616    | 0.437       |
|               | Interacción        | 7.464                        | 1         | 7.464                       | 0.002    | 0.961       |
|               | APC vs Control     | 30.500                       | 1         | 30.500                      | 0.010    | 0.922       |
|               | Dentro de grupos   | 141561.431                   | 45        | 3145.810                    |          |             |
|               | <b>Total</b>       | <b>145741.272</b>            | <b>49</b> |                             |          |             |
| <b>AV</b>     | Entre grupos       | 0.000                        | 4         | 0.000                       | 2.220    | 0.082       |
|               | Adición prebiótica | 0.000                        | 1         | 0.000                       | 0.136    | 0.714       |
|               | Adición probiótica | 0.000                        | 1         | 0.000                       | 0.230    | 0.634       |
|               | Interacción        | 0.000                        | 1         | 0.000                       | 0.022    | 0.882       |
|               | APC vs Control     | 0.000                        | 1         | 0.000                       | 6.538    | 0.014       |
|               | Dentro de grupos   | 0.000                        | 45        | 0.000                       |          |             |
|               | <b>Total</b>       | <b>0.000</b>                 | <b>49</b> |                             |          |             |
| <b>PCL</b>    | Entre grupos       | 3541.946                     | 4         | 885.487                     | 0.928    | 0.456       |
|               | Adición prebiótica | 64.105                       | 1         | 64.105                      | 0.067    | 0.797       |
|               | Adición probiótica | 889.475                      | 1         | 889.475                     | 0.932    | 0.340       |
|               | Interacción        | 109.680                      | 1         | 109.680                     | 0.115    | 0.736       |
|               | APC vs Control     | 2582.200                     | 1         | 2582.200                    | 2.705    | 0.107       |
|               | Dentro de grupos   | 42956.372                    | 45        | 954.586                     |          |             |
|               | <b>Total</b>       | <b>46498.318</b>             | <b>49</b> |                             |          |             |
| <b>LV/PCL</b> | Entre grupos       | 0.320                        | 4         | 0.080                       | 0.700    | 0.596       |
|               | Adición prebiótica | 0.000                        | 1         | 0.000                       | 0.000    | 0.993       |
|               | Adición probiótica | 0.188                        | 1         | 0.188                       | 1.641    | 0.207       |
|               | Interacción        | 0.001                        | 1         | 0.001                       | 0.013    | 0.910       |
|               | APC vs Control     | 0.204                        | 1         | 0.204                       | 1.787    | 0.188       |
|               | Dentro de grupos   | 5.148                        | 45        | 0.114                       |          |             |
|               | <b>Total</b>       | <b>5.468</b>                 | <b>49</b> |                             |          |             |

**Apéndice 12: Análisis de varianza del efecto de la suplementación del prebiótico, probiótico y simbiótico en la dieta de cuyes de engorde (*Cavia porcellus*) sobre la morfología intestinal del ileón (Ensayo III)**

|               |                    | Suma de<br>cuadrados | gl        | Media<br>cuadrática | F      | Sig.  |
|---------------|--------------------|----------------------|-----------|---------------------|--------|-------|
| <b>LV</b>     | Entre grupos       | 11115.690            | 4         | 2778.922            | 2.497  | 0.056 |
|               | Adición prebiótica | 3424.276             | 1         | 3424.276            | 3.077  | 0.086 |
|               | Adición probiótica | 2055.180             | 1         | 2055.180            | 1.847  | 0.181 |
|               | Interacción        | 450.174              | 1         | 450.174             | 0.405  | 0.528 |
|               | APC vs Control     | 7445.288             | 1         | 7445.288            | 6.690  | 0.013 |
|               | Dentro de grupos   | 50079.207            | 45        | 1112.871            |        |       |
|               | <b>Total</b>       | <b>61194.897</b>     | <b>49</b> |                     |        |       |
| <b>AV</b>     | Entre grupos       | 0.000                | 4         | 0.000               | 6.317  | 0.000 |
|               | Adición prebiótica | 0.000                | 1         | 0.000               | 2.120  | 0.152 |
|               | Adición probiótica | 0.000                | 1         | 0.000               | 22.989 | 0.000 |
|               | Interacción        | 0.000                | 1         | 0.000               | 0.159  | 0.692 |
|               | APC vs Control     | 0.000                | 1         | 0.000               | 4.294  | 0.044 |
|               | Dentro de grupos   | 0.000                | 45        | 0.000               |        |       |
|               | <b>Total</b>       | <b>0.000</b>         | <b>49</b> |                     |        |       |
| <b>PCL</b>    | Entre grupos       | 9036.681             | 4         | 2259.170            | 1.946  | 0.119 |
|               | Adición prebiótica | 68.437               | 1         | 68.437              | 0.059  | 0.809 |
|               | Adición probiótica | 6957.329             | 1         | 6957.329            | 5.992  | 0.018 |
|               | Interacción        | 1090.928             | 1         | 1090.928            | 0.940  | 0.338 |
|               | APC vs Control     | 10.405               | 1         | 10.405              | 0.009  | 0.925 |
|               | Dentro de grupos   | 52248.600            | 45        | 1161.080            |        |       |
|               | <b>Total</b>       | <b>61285.281</b>     | <b>49</b> |                     |        |       |
| <b>LV/PCL</b> | Entre grupos       | 1.889                | 4         | 0.472               | 4.665  | 0.003 |
|               | Adición prebiótica | 0.545                | 1         | 0.545               | 5.386  | 0.025 |
|               | Adición probiótica | 1.093                | 1         | 1.093               | 10.798 | 0.002 |
|               | Interacción        | 0.206                | 1         | 0.206               | 2.033  | 0.161 |
|               | APC vs Control     | 0.371                | 1         | 0.371               | 3.667  | 0.062 |
|               | Dentro de grupos   | 4.454                | 44        | 0.101               |        |       |
|               | <b>Total</b>       | <b>6.343</b>         | <b>48</b> |                     |        |       |