

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA**

**E.A.P. DE MEDICINA VETERINARIA**

**“COMPARACIÓN DEL RENDIMIENTO  
PRODUCTIVO DE POLLOS DE ENGORDE  
SUPLEMENTADOS CON TYLOSINA FOSFATO  
COMO PROMOTOR DE CRECIMIENTO EN DOSIS  
MÍNIMA Y MÁXIMA”**

**TESIS**

Para optar el Título Profesional de:

**Médico Veterinario**

**AUTOR**

**Jeanette Rosas Chávez**

**LIMA – PERÚ**

**2014**

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios y mi familia por la oportunidad de vivir, y realizar una de las metas más importantes de mi vida.

A la Dra. Eliana Icochea por su asesoría durante este trabajo y su enseñanza a lo largo de la carrera.

A Marilia, Yanira, Sandra, Roxana, Jessy, Lourdes, Marita primero por su sincera amistad y por sostenerme en los momentos difíciles.

A la Dra. Rosa Gonzáles, por el apoyo y consejos durante el desarrollo de este trabajo.

A la Dra. Viviana San Martín por su amistad y preocupación; y a todas las personas que mi cabeza no pudo extraer de mi memoria.

A mi alma máter y toda su plana docente, por ser los mejores y por todo lo inculcado.

**GRACIAS.**

## DEDICATORIA

A mis padres por permitirme seguir mi vocación, respaldarme en las decisiones tomadas, apoyarme en los momentos difíciles, permitir que este trabajo haya sido posible y culminado; y por su amor incondicional.

A mis hermanos Katia y Emerson por su compañía y su apoyo.

A mis abuelitos que desde el cielo guiaron mi camino y me llenaron de voluntad para seguir con mis metas.

A Juan Carlos por su amor, compañía y apoyo durante estos años y sus palabras de aliento cuando todo se veía difícil.

A todo el personal, doctores y administrativos del Laboratorio de Patología Aviar de la FMV-UNMSM.

## ÍNDICE

	Pág.
RESUMEN .....	1
ABSTRACT.....	2
LISTA DE CUADROS.....	3
LISTA DE FIGURAS.....	4
I. INTRODUCCIÓN .....	5-6
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....	7
2.1. Morfología del aparato digestivo del ave .....	7
2.2. Microflora bacteriana del tracto gastrointestinal de las aves .....	8
2.3. Enfermedades entéricas que afectan el rendimiento de pollos de engorde ....	9
2.4. Aditivos promotores del crecimiento .....	9
2.4.1. Antibióticos promotores de crecimiento (APC) .....	10
2.4.1.1. Modos de acción propuestos y sus efectos en la salud del ave .....	11
a. Interacción con la microflora intestinal .....	12
b. Reducción de metabolitos bacterianos .....	13
c. Aumento de la disponibilidad de nutrientes .....	14
d. Menor activación de la respuesta inmune .....	16
2.4.1.2. Ventajas de los APC en la producción.....	18
2.4.1.3. Resistencia bacteriana y prohibición del uso de APC.....	19
2.5. Tilosina.....	24
2.5.1 Estructura y características físico-químicas .....	24
2.5.2 Mecanismo de acción .....	25
2.5.3 Farmacocinética .....	25
2.5.4 Usos en medicina veterinaria .....	26
III. MATERIALES Y MÉTODOS.....	28
3.1. Lugar de estudio .....	28
3.2. Materiales.....	28
3.2.1 Animales.....	28
3.2.2 Alimentación .....	28
3.2.1 Promotores de crecimiento evaluados .....	28

3.2.4 Programa de vacunación .....	29
3.2.5 Equipos y materiales .....	29
3.3. Métodos .....	29
3.3.1 Tamaño muestral .....	29
3.3.2 Diseño experimental .....	30
3.3.3 Manejo de las aves en el galpón experimental .....	30
3.4. Parámetros de evaluación .....	31
3.4.1 Parámetros productivos.....	31
3.5. Análisis de datos .....	32
IV. RESULTADOS .....	33
V.DISCUSIÓN.....	38
VI.CONCLUSIONES.....	41
VII.BIBLIOGRAFÍA CITADA .....	42

## RESUMEN

En el presente estudio se evaluó el rendimiento productivo de pollos de engorde suplementados con tylosina fosfato como promotor de crecimiento en dosis mínima y máxima. Se usaron 525 pollos machos de engorde, divididos en tres tratamientos de 175 animales con siete repeticiones cada uno. El Tratamiento 1, control; dieta sin antibiótico promotor de crecimiento; Tratamiento 2, dieta con antibiótico tylosina fosfato al 25% en dosis mínima de 40 ppm, tanto en el alimento de inicio (0 a 21 días de edad), como el de acabado (21-42 días de edad); Tratamiento 3, dieta con antibiótico tylosina fosfato 25% a dosis máxima de 55 ppm administrado igualmente en el alimento de inicio (0 a 21 días de edad) y de acabado (21-42 días de edad). El diseño experimental usado es el irrestricto al azar. Fueron evaluados los parámetros productivos: peso corporal, consumo de alimento, ganancia de peso, índice de conversión alimenticia (ICA) e índice productivo Europeo (IEPE). A los 42 días de edad, el T2 obtuvo 72 gramos más que el control y 40 gramos más que T3, pero no se encontró diferencias significativas ( $p > 0.05$ ) entre tratamientos. Respecto a la conversión alimenticia, a la sexta semana el T2 presentó 66 gramos menos que el control y 75 gramos menos que T3 no encontrándose diferencias significativas ( $p > 0.05$ ). El mejor índice de eficiencia productiva europeo (IEPE) a los 42 días de edad, fue obtenido por las aves del T2 con una diferencia de 14.76 puntos más sobre el control y 16.39 sobre el T3. Sin embargo no hubo diferencia significativa ( $p > 0.05$ ) entre tratamientos. Los resultados nos permiten concluir que el antibiótico tilosina fosfato mejoró el rendimiento productivo de pollos de engorde, en la dosis mínima de 40 ppm.

**Palabras clave:** Tylosina fosfato, promotor antibiótico de crecimiento, pollos de engorde, parámetros productivos.

## ABSTRACT

In the following research was evaluated the yield of broilers supplemented with tylosin phosphate as growth promoter in minimum and maximum doses. It was used 525 male broilers, divided into three treatments of 175 animals with seven repetitions each one. Treatment 1, the Control; diet without antibiotic growth promoter; Treatment 2, diet with antibiotic tylosin phosphate in 25% minimum dose of 40 ppm, as much in the beginning of feeding (0-21 days old) as in the end (21-42 days old); Treatment 3, antibiotic tylosin phosphate diet in 25% maximum dose of 55 ppm also administered in the beginning of feeding (0-21 days old) and finished (21-42 days old). The experimental design used is an unrestricted random. Were also evaluated the productive parameters: body weight, food intake, weight gain, feed conversion ratio (FCR) and European production efficiency index (EPEI). At 42 days of age, T2 obtained 72 grams more than the Control and 40 grams more than T3, but no significant differences were found between treatments ( $p > 0.05$ ). With regard to feed conversion, in the sixth week the T2 presented 11 points lower than the Control and 79 points lower than T3, no significant differences were found ( $p > 0.05$ ). The best European production efficiency index (EPEI) was obtained at 42 days of age by chickens from T2 with a difference of 14.76 points higher than the Control, and 16.39 points higher than T3. However there was no significant difference between treatments ( $p > 0.05$ ). The results allow us to conclude that the antibiotic tylosin phosphate improved growth performance of broilers in the minimum dose of 40 ppm.

**Keywords:** Tylosin phosphate, antibiotic growth promoter, broilers, productive parameters.

## LISTA DE CUADROS

CUADRO N°1	Actividades metabólicas de bacterias de la microflora intestinal.....15
CUADRO N°2	Ejemplos de antimicrobianos empleados en alimento para animales aprobados para su uso en EE. UU.....21



## LISTA DE FIGURAS

FIGURA N°1	Peso corporal semanal de pollos de engorde por tratamiento hasta la sexta semana de edad.....	31
FIGURA N°2	Ganancia de peso acumulado semanal por tratamientos hasta la sexta semana de edad.....	32
FIGURA N°3	Consumo de alimento acumulado semanal por tratamiento hasta la sexta semana de edad.....	33
FIGURA N°4	Conversión alimenticia semanal por tratamiento hasta la sexta semana de edad.....	34
FIGURA N°5	Índice de Eficiencia Productivo Europeo (IEPE) por tratamiento a la sexta semana de edad.....	35

## I.INTRODUCCION

En Perú, en el año 2011, el consumo de carne de ave fue el 55.75 % del total de consumo per cápita de carnes, alcanzando la cifra record de 37 kilogramos por persona. La carne de ave se ha convertido en uno de los principales insumos de la canasta familiar llegando a colocarse 281' 299,086 unidades de pollos en el primer semestre del 2012.

La producción avícola, en particular la del pollo de engorde, ha ido incrementándose, por ende busca mejorar la eficiencia en la alimentación para reducir los costos por alimento que representan un 70 % de los costos de producción. Dentro del campo de la nutrición avícola, se utiliza desde hace muchos años los promotores de crecimiento, los que son de gran importancia para la obtención de rendimientos productivos óptimos.

La integridad intestinal, es un aspecto primordial que les permite a las aves alcanzar el peso y la conversión alimenticia esperados para la línea genética en cuestión.

Los antibióticos promotores de crecimiento (APC) en los alimentos para animales han sido ampliamente usados para mejorar la productividad y disminuir la incidencia de enfermedades. Desde su descubrimiento en 1961, la tilosina ha sido empleada eficazmente para el control y prevención de la micoplasmosis y últimamente también se ha venido usando para el control de Clostridiosis.

Durante los últimos años el empleo de APC ha sido motivo de polémica no solo en la Unión Europea, sino en todo el mundo, debido a la posibilidad del desarrollo de resistencia microbiana que puede ser transmitida a humanos, motivo por el cual se viene prohibiendo el uso de muchos de ellos desde 2006.

El panorama actual es incierto manteniéndose aun el debate sobre el uso de antibióticos como promotores de crecimiento, esto debido a que los reportes

anteriores presentados por diversos organismos, no han demostrado datos probatorios sobre la resistencia de antibióticos hacia algunos microorganismos.

En los últimos años, debido a la emergencia de nuevas formas de infección sistémica por *Clostridium perfringes* (colangiohepatitis), se viene utilizando la tilosina fosfato, antibiótico tradicionalmente usado con fines terapéuticos en las infecciones por Micoplasmas, como promotor de crecimiento de actividad sistémica.

El presente estudio tuvo como objetivo evaluar el efecto de la tilosina fosfato como promotor de crecimiento sobre el desempeño productivo en pollos de engorde, analizando los beneficios de la suplementación de este antibiótico en dosis mínimas (40 ppm) y máximas (55 ppm) en el alimento.

## II. REVISION BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. Morfología del aparato digestivo del ave

El tracto gastrointestinal (TGI) tiene como principal objetivo la degradación y absorción de nutrientes necesarios para el mantenimiento, crecimiento y reproducción (Koutsos, 2006).

La eficiencia de asimilación de nutrientes depende del desarrollo y del mantenimiento de un entorno favorable del lumen intestinal. Por tanto, la colonización temprana del intestino por especies de bacterias benéficas, capaces de crear estas condiciones, debería ser el punto de partida de cualquier programa de gestión de la salud intestinal (Xavier, 2010).

El intestino delgado de los recién nacidos es inmaduro y está sujeto a cambios morfológicos y bioquímicos que son influenciados por el acceso al alimento y la temperatura ambiente (Uni, 2001). La digestión y la absorción son poco eficaces en el pollito recién eclosionado, desarrollándose rápidamente a medida que comienza su alimentación exógena, produciéndose cambios en la morfología del tubo digestivo (longitud y peso del intestino delgado, crecimiento de enterocitos, vellosidades y criptas), así como en las secreciones enzimáticas intestinales y pancreáticas (Ortiz, 2007).

El retraso de la colocación de los pollitos y/o acceso al alimento y agua supone una mayor mortalidad y un peor rendimiento productivo, debido a que el retraso causa una reducción en el área de la superficie de las vellosidades y profundidad de las criptas, particularmente en el yeyuno; así mismo, causa disminución en el número de enterocitos y perturbación del proceso de síntesis de mucina y secreción en el intestino delgado (Sell, 1997; Uni *et al.*, 1998; Univ *et al.*, 2003; Tona *et al.*, 2005; Smirnov *et al.*, 2006).

## **2.2. Microflora bacteriana del tracto gastrointestinal de las aves:**

La microflora normal es un componente esencial de un tubo gastrointestinal sano, debido a que está muy involucrada en una amplia gama de acontecimientos fisiológicos, nutricionales e inmunológicos que pueden afectar directa o indirectamente la salud y la productividad de las parvadas comerciales (Yegani y Korver, 2010).

Las bacterias beneficiosas pueden proteger a las aves contra patógenos a través de un proceso de exclusión competitiva, que consiste en la inhibición de la colonización de algunos microorganismos (incluyendo patógenos) por otros (Gabriel *et al.*, 2006).

Las bacterias gastrointestinales obtienen la mayor parte de energía para su reproducción y crecimiento a partir de los componentes de la dieta. Además, la comunidad bacteriana en un momento dado, refleja la capacidad de cada grupo bacteriano para competir frente a otros grupos y al sistema de defensa del hospedero en determinadas condiciones físicas y químicas del medio. La habilidad del sistema digestivo para digerir y absorber nutrientes es, en parte, dependiente de la distribución de especies y de la población total de microorganismos residentes. Por ello, los cambios en la composición sobre la población microbiana intestinal, cualquier desbalance de estos influye en la habilidad de los animales para digerir y absorber nutrientes causando deficiencias en su rendimiento (Apajalahti y Kettunen, 2002).

Se calcula que el número de especies bacterianas en el tracto gastrointestinal generalmente varía de 400 a 500. Además el perfil bacteriano, el cual incluye especies y números de cada organismo, es específico a cada segmento del tubo digestivo, el cual puede verse influido por una amplia variedad de factores, tales como el pH del bolo alimenticio, la tasa de paso del mismo, la actividad del sistema inmunológico del intestino y dieta (Yegani y Korver, 2010).

El microambiente intestinal que ejerce influencia sobre la microflora depende en gran medida del pH, del sustrato disponible (proteína más digerida, polisacáridos

no amiláceos, etc.), del potencial de oxidación y reducción, de las toxinas, de los anticuerpos y de la presencia de otras bacterias (Gauthier, 2002).

### **2.3. Enfermedades entéricas que afectan el rendimiento de pollos de engorde:**

La microbiota intestinal es una barrera ecológica frente a los patógenos. En muchos casos los desórdenes gastrointestinales se deben a sus alteraciones, provocadas por mal manejo, ambiente inadecuado, alimentación de baja calidad, enfermedades, estrés, infecciones, alergias, inmunodepresión y micotoxinas (Gedek, 1999). Los microorganismos intestinales asociados a la reducción del crecimiento de las aves y que resultan inhibidos por estos agentes antibacterianos no han sido identificados pero datos experimentales demuestran que el *Clostridium perfringens* es una agente causal (Mateos *et al.*, 2002).

Mateos *et al.*, (2002) indican que la composición de la dieta tiene un efecto marcado sobre el tipo de flora que se desarrolla en el TGI del pollito y en el número total de *C. perfringens* que pueden aislarse. Kaldhusdal (1999), citado por Mateos *et al.*, (2002), indica que una selección adecuada de las materias primas a utilizar en los piensos puede ser una alternativa para controlar la presencia de *Clostridium perfringens* en piensos sin antibióticos.

Ortiz (2007) menciona que debemos ser capaces de controlar la colonización del intestino en el pollito de un día y mantener una “microbiota ideal” para el resto de la vida del ave, ya que, sin duda será beneficioso para la salud y bienestar del pollo y para la producción.

### **2.4. Aditivos promotores del crecimiento:**

En la composición de los piensos, además de las materias primas responsables del aporte energético y proteico, fuentes de vitaminas y minerales, se incluyen otra serie de aditivos, que tratan de mejorar la digestibilidad y absorción de nutrientes

del alimento, estabilizar la microbiota intestinal del animal, etc., lo que en definitiva resulta en una mejora de los parámetros productivos (National Research Council, 1980).

Los promotores de crecimiento se definen como toda sustancia capaz de aumentar la velocidad de crecimiento, mejorar la conversión alimenticia, disminuyendo el consumo de alimento o disminuyendo la morbilidad y mortalidad de una parvada, o incluso producir todos estos efectos (Sumano y Ocampo, 2006).

El mayor beneficio de utilizar promotores de crecimiento podemos basarlo en que son capaces de controlar a la población microbiana del tracto gastrointestinal, fenómeno que se traduce en una mejora en la absorción de nutrientes y en consecuencia, en disminuir el sustrato para la proliferación de microorganismos patógenos (Shiva, 2007).

#### **2.4.1. Antibióticos promotores de crecimiento (APC):**

El beneficio económico del uso de antibióticos que promueven el crecimiento y reducen los requerimientos de alimento en la producción intensiva de animales, ha sido significativo. Conjuntamente con los avances en conocimiento para el mejor confort del animal, el control de enfermedades y en la nutrición, el uso de antibióticos es una de las vías para mejorar la productividad.

El término "promotor del crecimiento" se ha utilizado durante años para describir el uso de niveles sub-terapéuticos de antibióticos para mejorar el desempeño del crecimiento. Promotor del crecimiento es un término inadecuado para describir su uso, ya que no promueven el crecimiento como lo hacen las hormonas anabólicas, tales como la hormona del crecimiento o componentes similares al estrógeno. Esta puede ser la razón por la que el público en general confunde este término con el uso de las hormonas anabólicas. Lo más indicado sería llamarlos "permitidores de crecimiento" (Anderson, 2002; Gauthier, 2002) porque conceden al animal

expresar su potencial genético de crecimiento sin compromiso alguno (Ferket, 2007).

#### **2.4.1.1. Modos de acción propuestos y sus efectos en la salud del ave:**

El principal beneficio atribuido a la microbiota normal es la resistencia a la colonización por patógenos y especies microbianas no nativas, este fenómeno es conocido también como exclusión competitiva.

El segundo beneficio es que la microbiota normal estimula el desarrollo de las defensas del huésped, incluyendo las de la mucosa epitelial y de la *lámina propia* con el sistema de células inmunes subyacentes en el epitelio.

Un tercer beneficio lo constituyen los nutrientes que produce la microbiota y que pueden ser aprovechados por el huésped, entre ellos se mencionan ácidos grasos de cadena corta, aminoácidos y vitaminas del complejo B y vitamina K. los ácidos grasos de cadena corta estimulan la proliferación de las células epiteliales intestinales y el tamaño de las vellosidades, incrementando por consiguiente la superficie absorptiva intestinal.

Los antibióticos como promotores de crecimiento trabajan modificando la microflora bacteriana o su actividad dentro del intestino (Coates, 1955 y 1963; Visek, 1978; Anderson, 2002) ocasionando la reducción del estrés inmunológico y de la carga de patógenos (Ferket, 2007), teniendo como resultado un mejor aprovechamiento de los nutrientes para el crecimiento del animal (Anderson, 2002; Patterson y Burkholder, 2003).

El modo de acción de los agentes antibacterianos promotores del crecimiento ha sido objeto de numerosos estudios y publicaciones científicas, más el mecanismo exacto que regula el efecto promotor del crecimiento de los antimicrobianos aditivos alimentarios no está elucidado (McEwen *et al.*, 2002; Butaye *et al.*, 2003; Anadón, 2007). Algunos de los antibióticos eficaces como promotores del crecimiento se absorben a nivel sistémico en el animal, por el



contrario otros se absorben muy pobremente (Dibner y Richards, 2005). Las diferencias en el grado de absorción no están asociadas con la eficacia de estos antibióticos como promotores de crecimiento, aunque no cabe duda que puedan tener influencia sobre infecciones sistémicas (Anadón, 2007).

Analizando los estudios existentes acerca de los efectos de los antibióticos promotores del crecimiento sobre las poblaciones microbianas en el intestino y su actividad (Visek, 1978; Anderson, 2002; Gauthier, 2002; Romero-Sánchez, 2009), se pueden sugerir los siguientes modos de acción:

**a. Interacción con la microflora intestinal:**

El mecanismo de acción de los antibióticos como promotores de crecimiento agregados en el alimento está relacionado principalmente con su interacción con las poblaciones microbianas de todo el intestino; de acuerdo a lo sostenido por Coates (1963), quien demostró que estos mismos APC administrados oralmente no indujeron crecimiento alguno en animales libres de gérmenes. A su vez, Fullery colaboradores (1983) demostraron que la administración de penicilina en el alimento a pollos libres de gérmenes infectados con *Streptococcus faecium* produjo un aumento en la tasa de crecimiento.

Aunque el mecanismo exacto que promueve el crecimiento no está demostrado, se trata de enfatizar los efectos intrínsecos sobre la microflora, los cuales se basan en la reducción del número de especies bacterianas en el intestino (Visek, 1978; Gaskins, 2001; Collier *et al.*, 2003), así como la inhibición de su crecimiento (Cepero, 2006). La presencia de bacterias gram positivas de la microflora son el blanco principal de la mayoría de los APC en animales convencionales (Knarreborg *et al.*, 2002; Dibner y Richards, 2005; Castanon, 2007).

Los antibióticos promotores de crecimiento actúan previniendo que las bacterias se adhieran al epitelio intestinal manteniendo la brecha entre estos (Gaskins, 2001), lo que significa que las toxinas bacterianas se liberarían dentro del lumen intestinal donde se desnaturalizarían por las enzimas digestivas, evitando un gasto energético para mantener la integridad del epitelio intestinal (Gauthier, 2002;

Anadón, 2007); el efecto neto: incrementar la utilización de nutrientes y reducir los costos de mantenimiento del tracto gastrointestinal (Gaskins, 2001; Dibner y Richards, 2005).

Estos mismo costos se imponen por la competencia de la microflora del intestino delgado con el hospedero por otros nutrientes lo que estimula la rápida reposición de las células del epitelio de absorción, lo que promueve un incremento de la tasa de secreción mucosa por las células caliciformes, y que a su vez desencadena una respuesta inflamatoria (Anderson, 2002; Dibner y Richards, 2005).

Todos estos efectos son a expensas de la performance del animal. Por ejemplo, la energía requerida para mantener el intestino representa alrededor del 25% de las necesidades basales totales de un animal (Croom *et al.*, 2001), cuando medimos el consumo de oxígeno en el tracto gastrointestinal, éste alcanza entre 20 y 25%, pese a que sólo representa el 6% del peso corporal, incluso el consumo de oxígeno puede llegar a 50% después de la ingestión de alimento (Anderson, 2002). Posteriormente, el 90% de la proteína sintetizada por el tracto gastrointestinal es perdida debido a la secreción de moco y a la remoción y remodelación de las células epiteliales del intestino (Gaskins, 2001). De tal manera, que el mantenimiento de una buena salud a nivel intestinal, juega un papel clave en la reducción de gastos de mantenimiento y en el suministro de nutrientes para todo el sistema (Ferket, 2007; Romero-Sánchez, 2009; Xavier, 2010).

#### **b. Reducción de metabolitos bacterianos:**

La flora bacteriana del intestino está formada por millones de microorganismos por mililitro cuyos productos del metabolismo incrementan el recambio celular de la mucosa intestinal produciendo una alta demanda energética, lo que conduce a una depresión en el crecimiento del ave (Anadón, 2007). Ejemplos de metabolitos de origen bacteriano que producen disminución del crecimiento son: los

compuestos fenólicos/aromáticos, el amonio y la deconjugación de los ácidos biliares (Anderson, 2002).

Vissek (1978) propuso que la reducción de bacterias productoras de amonio es el mecanismo primario de los APC para incrementar el crecimiento. El amonio es un residuo tóxico producto de la desaminación microbiana de los aminoácidos y de la hidrólisis de la urea mediados por la ureasa. Existe evidencia que sugiere que la ureasa de producto microbiano y la resultante de altas concentraciones de amonio aceleran las fases G1 y S del ciclo celular, promoviendo una rápida división de las células del epitelio intestinal, lo que le cuesta un gasto energético para el ave.

La inhibición de diferentes especies de bacterias que pueden suprimir la absorción de lípidos proveniente de la dieta debido a la deconjugación de los ácidos biliares puede explicar esta parte del mecanismo de los APC (Feighner y Dashkevicz, 1987; Anderson, 2002). Muchas bacterias de la microflora llámese *lactobacilos*, *enterococos*, *bifidobacterias*, *clostridium* y *bacteroides*, son capaces de catalizar la deconjugación de los ácidos biliares (Engberg *et al.*, 2000). Es curioso que microorganismos que aparentemente deprimen el crecimiento, llamados Gram positivos facultativos anaerobios, como cepas de *Lactobacillus* y *Enterococcus*, sean utilizados a menudo como aditivos probióticos que promueven la salud y el crecimiento en animales de abasto (Anderson, 2002).

### **c. Aumento de la disponibilidad de nutrientes:**

Estudios basados en cultivos bacterianos han demostrado que la actividad de la población bacteriana en el intestino delgado tiende a ser competitiva con el hospedero por la oferta de energía y aminoácidos (Feighner y Dashkevicz, 1987; Anderson, 2002). La reducción de estas poblaciones competitivas por parte de los APC, es el principal beneficio de los APC, llevando consigo una reducción del consumo de aminoácidos y de energía, lo que permite una mayor cantidad de

nutrientes disponibles para el hospedero (Anadón, 2007), logrando un aumento de la eficiencia y absorción de los mismos (Visek, 1978; Romero-Sánchez, 2009).

Las poblaciones bacterianas que se hallan en el ciego y el colon son denominadas bacterias comensales, pues su actividad es de índole cooperativa para con el hospedero ante la oferta de nutrientes (Hedde y Lindsay, 1986; Barnes *et al.*, 1979; Van der Wielen *et al.*, 2000; Dibner y Richards, 2005); se estima que 5-20% de los requerimientos de energía total en el cerdo es provista por la fermentación bacteriana en el intestino grueso (Cepero, 2006; Romero-Sánchez, 2009), los productos de dicha fermentación son conocidos como ácidos grasos volátiles de cadena corta (acetato, butirato y propionato) (Barnes *et al.*, 1979), los que además juegan un rol importante en la reducción del número de bacterias indeseables en el ciego, (Van der Wielen *et al.*, 2000) sobretodo especies gram negativas (Ferket, 2007), es decir, crean una resistencia a la colonización por patógenos, fenómeno denominado como exclusión competitiva (Gaskins, 2001). Muchas hipótesis han sido propuestas al respecto, la que más credibilidad tiene es que la flora residente suprime la colonización a través de la secreción de compuestos antimicrobiales tales como los ácidos grasos de cadena corta (Dibner y Richards, 2005). Además de eso, estimulan la proliferación del epitelio intestinal y el tamaño de las vellosidades logrando así incrementar su superficie de absorción (Sakata e Inagaki, 2001; Dibner y Richards, 2005).

Sin embargo, el intestino delgado es el principal sitio de absorción de energía y nutrientes atribuyéndosele gran parte del suministro energético para el animal (Anderson, 2002). Adicionalmente, las poblaciones bacterianas en el intestino delgado son mayores en orden de magnitud que las del intestino grueso (Stewart, 1997). Por lo tanto se deduce que los beneficios de los APC resultan de la disminución considerable de la población bacteriana competitiva y la consecuente alteración en las funciones del epitelio del intestino delgado, mientras que los cambios en las poblaciones del intestino grueso producen menos impacto en el crecimiento animal. Para mayor apoyo de esta hipótesis, la mayoría de los APC

tienen como blanco bacterias gram positivas (Cuadro 1), y es precisamente la microflora del intestino delgado predominante en bacterias gram positivas (Stewart, 1997; Anderson, 2002).

**Cuadro 1.** Actividades metabólicas de bacterias de la microflora intestinal

<b>Género y especie de bacteria intestinal</b>	<b>Actividad de la hidrolasa de las sales biliares</b>	<b>Actividad Ureasa</b>	<b>Producción de fenoles aromáticos</b>
<i>Bacteroides vulgatus</i>	Kawamoto <i>et al.</i> , 1989		
<i>Bacteroides fragilis</i>	Stellwag y Hylemon, 1976		Bone <i>et al.</i> , 1975
<i>Bacteroides sp.</i>		Suzuki <i>et al.</i> , 1979	
<i>Bifidobacterium sp.</i>	Grill <i>et al.</i> , 1995	Crociani y Matteuzzi, 1982	Bone <i>et al.</i> , 1975
<i>Clostridium perfringens</i>	Gopal-Srivastava y Hylemon, 1988	Suzuki <i>et al.</i> , 1979	
<i>Enterococcus faecalis</i>			Bone <i>et al.</i> , 1975
<i>Escherichia coli</i>			Bone <i>et al.</i> , 1975
<i>Eubacterium sp.</i>		Suzuki <i>et al.</i> , 1979	
<i>Lactobacillus sp.</i>	Lundeen y Savage, 1990; Christiaens <i>et al.</i> , 1992	Kakimoto <i>et al.</i> , 1990; Suzuki <i>et al.</i> , 1979	Ward <i>et al.</i> , 1987; Yokoyama <i>et al.</i> , 1982
<i>Streptococcus sp.</i>		Varel <i>et al.</i> , 1987	

**(Anderson, 2002)**

\* La ausencia de referencia no indica la falta de actividad metabólica en esos organismos. Además, es probable que otros microorganismos, aún no identificados, posean esas actividades metabólicas. Las técnicas moleculares proporcionarán una mayor comprensión de la magnitud de estas actividades metabólicas de los microbios intestinales.

**d. Menor activación de la respuesta inmune:**

En animales de crecimiento rápido como los pollos de engorde, cualquier disturbio que altere la integridad de la mucosa del epitelio intestinal es una forma común de estrés (Patterson y Burkholder, 2003). Una reacción de estrés se suele manifestar por una disminución del crecimiento y por alteraciones de las necesidades nutricionales (Anderson, 2002).

Una demanda del sistema inmune para poder resolver la invasión de la microflora inmunogénica puede reducir el índice de crecimiento y la eficacia alimenticia (Gaskins, 2001; Ferket, 2007). Diversos estudios han demostrado que la estimulación bacteriana juega un rol importante en el desarrollo del sistema intestinal inmune, crucial para la protección del ave (Coates, 1963; Gaskins, 2001). Sin embargo, un mecanismo potencial por el cual los APC pueden ejercer sus efectos es en la disminución de bacterias inmunogénicas que habitan el intestino delgado. Para limitar el crecimiento bacteriano del intestino delgado, los APC pueden disminuir los costos energéticos asociados con una disminución de la respuesta inflamatoria en el intestino de animales convencionales (Anderson, 2002).

La relación entre las citoquinas, el estrés inmunológico y el crecimiento es compleja. Esta respuesta del sistema inmune es mediada por citoquinas. Las citoquinas inducen varias hormonas que incluyen la hormona liberadora de la corticotrofina, prostaglandinas, glucagón, insulina y corticosteroides (Grunfeld *et al.*, 1996). En este contexto, la liberación de hormona liberadora de la corticotrofina y corticosteroides es de especial interés, ya que tienen un efecto catabólico reduciendo la masa de tejido muscular. La activación del sistema inmune libera citoquinas que median la respuesta del hospedador a la infección y/o inflamación. Las citoquinas tienen efectos directos sobre el cerebro, induciendo una disminución del apetito. La abundancia de células inflamatorias induce una renovación mucho más frecuente de la mucosa, y casi un 20% de su capa proteica superficial es depositada diariamente en el lumen intestinal (Walton, 1988a). El grado de la respuesta inmune en los animales puede estar afectado por los

aditivos alimentarios con actividad antimicrobiana interfiriendo por tanto con el crecimiento del animal principalmente por acciones sobre las hormonas liberadas centralmente del sistema endocrino y por las citoquinas leucocíticas circulantes (Patterson y Burkholder, 2003; Anadón, 2007). Las citoquinas liberadas como una consecuencia de una activación del sistema inmune tienen capacidad, como se ha indicado, para reducir la masa muscular corporal a través de un efecto catabolizante de las proteínas (Anadón, 2007).

#### **2.4.1.2. Ventajas de los APC en la producción:**

La respuesta o eficacia de los APC para mejorar la productividad animal puede depender de diversos factores como el tipo de dieta empleada y las condiciones de higiene en las cuales son mantenidos los animales (Bedford, 2000; Ferket, 2007). La actividad terapéutica de un antibiótico promotor de crecimiento es muy baja o nula, por lo que poco sirven si se declaran en la manada las enfermedades infecciosas o parasitarias más clásicas en patología aviar. Por esta razón está claro que juegan un papel en patologías intestinales, en particular de enteritis necrótica (Cepero, 2006).

El uso de antibióticos en el pienso animal tiene muchos beneficios porque proveen bienestar en la salud y permiten la reducción de ciertos patógenos (Coates, 1963; Anderson, 2002; Knarreborg *et al.*, 2002; Dibner y Richards, 2005). El resultado se refleja en la reducción de los costos en producción animal y los beneficios económicos son distribuidos a través de la cadena alimentaria incluyendo la industria de alimentos, la producción agrícola, procesadores de alimento, minoristas y consumidores. La mayoría de este ahorro de costos atribuido a los APC son consecuencia de la mejora de la conversión alimenticia, y su respuesta en un aumento rápido del crecimiento al potencial genético en sistemas de producción intensiva (Feighner y Dashkevicz, 1987). Otros ahorros en el costo provienen de una tasa rápida de crecimiento, una reducción de la mortalidad, resistencia a desafíos, aumenta la performance reproductiva, mejora la pigmentación, y mejor calidad del estiércol. Rosen (1995), citado por Barug *et al.*, 2006, mediante sus revisiones en 12,153 estudios en alimentos con antibióticos

promotores de crecimiento concluyó que el 72% de estos tuvieron una respuesta positiva. La magnitud de la respuesta dependió del tipo de manejo animal, a los procesos de desinfección, la antigüedad de las instalaciones de la granja, y la calidad del alimento. Finalmente, el uso de APC tiene dos importantes impactos en la agricultura animal: el bienestar animal y el manejo ambiental. El bienestar animal es definitivamente aprovechado en animales que gozan de buena salud debido a la supresión de infecciones gracias al efecto antibiótico (Anadón, 2007). La mejora en la utilización de los nutrientes de la dieta por la suplementación con antibióticos causa una reducción significativa en la excreción de nitrógeno, fósforo y otros nutrientes en el medio ambiente (Cromwell, 1999; Carro y Ranilla, 2002; Ferket, 2007).

Resumiendo lo anterior, tenemos que los principales beneficios de los APC en la industria avícola son (Walton, 1996b; Cepero, 2006; Ferket, 2007):

- Mejoran el índice de conversión (-2-3%), y ahorran energía metabolizable.
- Tienen una relación eficacia/coste positiva.
- Mejoran el bienestar físico y de salud en las aves.
- Acercan la tasa de crecimiento al potencial genético.
- Prevención de enfermedades subclínicas (disbacteriosis, Enteritis necrótica).

#### **2.4.1.3. Resistencia bacteriana y prohibición del uso de APC:**

A partir del descubrimiento de los agentes antimicrobianos, incluido los APC, la eficacia terapéutica de las drogas ha sido comprometida grandemente por el desarrollo de resistencia a los antibióticos tanto en el hombre como en los animales (Cancho *et al.*, 2000; Cevallos *et al.*, 2005). El aumento de la resistencia a los antimicrobianos en bacterias que causan importantes afecciones animales y



su presencia en otros entornos generan una sensación de amenaza para la producción pecuaria, la salud pública y sobre todo, la medicina humana (Acar y Rostel, 2003). Clásicamente la presencia de residuos de antibióticos en los alimentos de origen animal lleva consigo problemas que van desde problemas alérgicos, tóxicos hasta los asociados a resistencias bacterianas, más en nuestro campo debemos reconocer que el principal riesgo para la salud humana es la presencia de resistencias bacterianas (FAO, 2004).

La resistencia a los antimicrobianos se define como la capacidad de una bacteria a sobrevivir a exposiciones de una concentración definida y adecuada de un antibiótico. Desde el punto de vista microbiológico la definición se basa en que la bacteria tiene uno o más mecanismos con los cuales prevalece una alta concentración inhibitoria mínima (CIM) en comparación con la bacteria original (Acar y Rostel, 2003).

En los últimos años la resistencia a antibacterianos ha tomado una importancia crucial y es un tema prioritario de las principales organizaciones internacionales de salud como la OMS, y en organismos asociados como el Comité del Código Alimentarius. En la Unión Europea este tema ha obligado a la prohibición de la utilización de ciertos antibióticos. La Comisión Europea en 1997 prohibió el uso de la avoparcina para no correr el riesgo de disminuir la eficacia de un antibiótico que la medicina humana tiene de reserva (Cepero, 2006). Ese mismo año estableció un programa de vigilancia sobre la aparición de bacterias resistentes a antibióticos usados como aditivos alimentarios en cerdos y pollos de engorde en mataderos de seis estados miembros de la Unión Europea (Casewell *et al.*, 2003).

Por otra parte, en la opinión pública existe una tendencia generalizada al rechazo de todo lo que no sea "natural". Las últimas crisis provocadas por la aparición de la encefalopatía espongiforme bovina en el Reino Unido, la contaminación por dioxinas en Bélgica y el escándalo asociado al uso de lodos procedentes de aguas residuales en Francia (Cepero, 2006), han sensibilizado a los consumidores europeos con el mensaje de que la seguridad de los alimentos de origen animal empieza por la seguridad de los alimentos para los animales,

incluidos los aditivos. Desde un punto de vista científico, la definición de "calidad y seguridad" de un alimento de origen animal se fundamenta en el conocimiento de los procesos nutritivos e higiénico-toxicológicos en los que se basa su producción, aunque también pueden intervenir otros aspectos como son la ética y el bienestar de los animales y la protección del medio ambiente. Sin embargo, en el consumidor influye más el criterio de que el alimento sea "natural" y completamente aceptado por la opinión pública y los medios de comunicación. En este sentido, los medios de comunicación y las decisiones políticas juegan un gran papel en la aceptación que puede tener un determinado alimento (o aditivo) en el mercado (Carro y Ranilla, 2002).

Contrariamente a la Unión Europea, muchos antimicrobianos están en calidad de aprobados para su uso tanto como para terapéutico como para promotor de crecimiento en los EE.UU. (Tabla 2) (McEwen *et al.*, 2002). En ese país, las recomendaciones para reducir o eliminar el uso de antimicrobianos en el alimento fueron hechas en 2 reportes del Instituto de Medicina (1980, 1989), un reporte del Council for Agricultural Science and Technology (1981), y otro del Committee on Drug Use in Food Animals (1998). Los reportes no presentaron datos exactos que microorganismos resistentes seleccionados durante el uso de antibióticos promotores de crecimiento en alimento causan resistencia a antibióticos en procesos infecciosos en humanos. De hecho, tal asociación todavía se encuentra bajo vigoroso debate (Dawe, 2004, Phillips *et al.*, 2004). Reuniones recientes entre la Poultry Science Association y la Western Poultry Disease Conference (WPDC) incluyen ésta temática entre sus sesiones, sus reportes y otros procedimientos discutiendo el significado de la existencia de evidencia científica que asocie la resistencia a antibióticos en alimento animal con infecciones resistentes en humanos (Cervantes, 2004). Los datos de la WPDC contienen reportes que presentan información científica y política de ambos lados del debate (Dibner y Richards, 2005).

Es claro que existen bacterias resistentes a los antimicrobianos en medicina veterinaria pero su contribución a la existencia o variedad de microbios resistentes en humanos sigue siendo muy controvertida (Cepero, 2006). Mas su aparición es una consecuencia inevitable de su venta sin prescripción, falta de conocimiento de la población y una mala dosificación de estos productos en medicina humana (Acar y Rostel, 2003). Más allá de la falta de una base científica que atribuya una posible selección de bacterias resistentes a los antibióticos, y en la transmisión de los genes que determinan dichas resistencias, a otras bacterias, la polémica persistirá mientras no se establezca claramente una relación directa (Cepero, 2006; Anadón, 2007).

**Cuadro 2.** Ejemplos de antimicrobianos empleados en alimento para animales aprobados para su uso en EE. UU.

<b>Propósito</b>	<b>Bovino</b>	<b>Cerdos</b>	<b>Aves</b>
Tratamiento de infecciones	Amoxicilina	Amoxicilina	Eritromicina
	Cefapirina	Ampicilina	Fluoroquinolona
	Eritromicina	Clortetraciclina	Gentamicina
	Fluoroquinolona	Gentamicina	Neomicina
	Gentamicina	Lincomicina	Penicilina
	Novobiocina	Sulfametazina	Espectinomicina
	Penicilina	Tiamulina	Tetraciclinas
	Sulfonamidas	Tilosina	Tilosina
	Tilmicosina		Virginiamicina
	Tilosina		
Crecimiento y eficiencia productiva	Bacitracina	Ácido Asanílico	Bambermicina
	Clortetraciclina	Bacitracina	Bacitracina
	Lasalocid	Bambermicina	Clortetraciclina
	Monensina	Clortetraciclina	Penicilina
	Oxitetraciclina	Eritromicina	Tilosina

		Penicilina	Virginiamicina
		Tiamulina	
		Tilosina	
		Virginiamicina	

**(National Academy of Sciences Committee on Drug Use in Food Animals, 1999).**

## 2.5. Tilosina:

La tilosina es un antibiótico del grupo de los macrólidos, obtenida por primera vez en el año 1959 por McGuire y colaboradores, producto de la fermentación del hongo *Streptomyces fradiae*, el cual se aisló de una muestra de tierra en Tailandia; fue patentado por primera vez en 1965 (Trolldenier, 1980; Sumano y Gutiérrez, 2010).

Su espectro de acción se limita activamente contra microorganismos gram positivos; siendo su uso destinado exclusivamente a la medicina veterinaria (Lewicki, 2006).

La forma de presentación comercial es en sales de tartrato y de sales fosfato. En la avicultura, la sal tartrato muestra una rápida y mejor absorción en intestino cuando se administra vía agua de bebida. Mientras que la sal fosfato se prefiere usar en premezclas pues resulta ser bastante estable al ser mezclado con el pienso (Lewicki, 2006; Sumano y Ocampo, 2006).

Los agentes susceptibles a la tilosina son:

Aves: *Mycoplasma gallisepticum* y *meleagridis*, y *Coccidia* (*E. tenella*). Además actúa sobre *Diplococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Crynobacterium diphtheriae*, los géneros *Clostridium* sp., *Neisseria* sp., *Haemophilus* sp., *Treponema* sp., *Rickettsia* sp., virus y *Entamoeba histolytica*.

Cerdos: *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Staphylococcus aureus* y *Erysipelothrix rhusiopathiae*, entre otras.

### 2.5.1 Estructura y características físico-químicas:

Tilosina es una mezcla de cuatro antibióticos macrólidos: el principal componente de la mezcla es tilosina A (factor A, conforma más del 80% de la mezcla), Tilosina B (desmycosina), tilosina C (macrocina) y tilosina D (relomicina)

todos ellos productos del metabolismo de *Streptomyces fradiae*. La presencia de estos cuatro componentes contribuye al poder bacteriostático de la tilosina (Lewicki, 2006).

La tilosina posee un anillo lactona macrocíclico de 16 átomos, su fórmula empírica es  $C_{46}H_{77}NO_{17}$ . Es un polvo de color blanco amarillo opaco, tiene un pKa de 7.73 y un peso molecular de 916,14 Da. Es soluble en agua, insoluble a metanol, etanol, acetona, cloroformo y éter. Se combina con minerales o ácidos orgánicos para producir sales más solubles como el tartrato y el fosfato (Lewicki, 2006; Sumano y Gutiérrez, 2010).

### **2.5.2 Mecanismo de acción:**

Tilosina es un agente de poder bacteriostático cuyo mecanismo de acción es inhibir la síntesis proteica bacteriana (Gaynor *et al.*, 2003). Actúan inhibiendo la translocación durante la síntesis proteica bacteriana ubicándose a la salida del túnel por donde el péptido naciente escapa del ribosoma, como consecuencia de la ubicación de la molécula, se bloquea el pasaje de la cadena peptídica que está atravesando la fase de elongación (Lucas *et al.*, 2007).

### **2.5.3 Farmacocinética:**

El tartrato de tilosina se absorbe mejor en el tracto gastrointestinal de pollos, pavos y cerdos, a diferencia de la sal fosfato, sin embargo, los efectos sistémicos de esta última dependen del aumento considerable de su concentración cuando se administra oralmente (Sumano y Gutiérrez, 2010). La tilosina base cuando es inyectada de manera subcutánea o intramuscular tiene un mayor poder de absorción (Lewicki, 2006; Plumb, 2008). Igual que la eritromicina, la tilosina es bien distribuida en el organismo después de su absorción sistémica llegando rápidamente al hígado, pulmones, tráquea, sacos aéreos, ovario, músculo y riñones, no teniendo buena penetración en el LCR (Sumano y Gutiérrez, 2010). Se ha reportado un volumen de distribución de 1.7 L/kg, excretándose en grandes cantidades a través de la bilis, lo cual provoca una alta concentración en el ciego, el recto y las heces (Plumb, 2008; Sumano y Gutiérrez, 2010).

#### **2.5.4 Usos en medicina veterinaria:**

Tilosina y sus sales tartrato y fosfato son usados en porcicultura, ganado bovino y aves para el tratamiento de infecciones causadas por organismos sensibles a estas (Sumano y Ocampo, 2006).

Las estrategias para el control y prevención de clostridios y micoplasmas tanto en la avicultura como la porcicultura (Sumano y Gutiérrez, 2010; Cerdá, 2011) han tomado la forma de antibióticos promotores de crecimiento y continúan siendo en la actualidad una de las principales medidas para disminuir las pérdidas ocasionadas por estos agentes. Los antibióticos de mayor uso para los tratamientos preventivos y curativos en campo son la tilosina, la tiamulina y la asociación lincomicina-espectinomicina (Cerdá, 2011).

Investigadores demostraron la efectividad de tilosina fosfato en la disminución de la colonización de *Clostridium perfringens* pudiendo minimizar la ocurrencia temprana de enteritis necrótica en pollos de engorde (Collier *et al.*, 2003; Martel *et al.*, 2004).

Durante los últimos años viene siendo comúnmente observada en pollos de engorde una forma subclínica de infección que ocasiona una marcada reducción en el rendimiento productivo y es conocida como “Clostridiasis”; en otras ocasiones también es observada una forma sistémica que compromete al hígado y al intestino y es conocida como “colangiohepatitis” (Løvland, 1999; Sasaki *et al.*, 2003). El control de colangiohepatitis y de enteritis subclínica en granjas recurrentes requiere de la administración de APC en el alimento (Kaldhusdal *et al.*, 2001) no sólo eficaces contra dicha bacteria sino que tengan un mecanismo de acción sistémica a nivel del hígado tal como lo es tilosina fosfato (E. Icochea, Lima, comunicación personal).

Los APC como tilosina fosfato son utilizados eficientemente para prevenir dichas enfermedades, que curiosamente han ido incrementándose a medida que los antibióticos han sido prohibidos en Europa (Cepero, 2006), sin duda, es

esperable que a consecuencia de estas patologías digestivas (Craven, 2000), la tasa de mortalidad vaya en aumento, sobre todo para el propósito al que están dispuestas estas aves, cuya rápida velocidad de crecimiento puede verse perjudicada debido a cualquier insulto que le genere estrés y un retraso en su crecimiento.



### **III. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1. Lugar de estudio:**

La crianza de los pollos de engorde se realizó en el galpón experimental del Laboratorio de Producción Avícola de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, ubicada en el distrito de San Borja, provincia de Lima. La fase experimental se llevó a cabo entre los meses de Julio y Agosto del año 2012.

#### **3.2. Materiales:**

##### **3.2.1 Animales**

Se utilizaron 525 pollos de engorde, machos, de la línea Cobb Vantress 500, de un día de edad; divididos en tres tratamientos de 175 aves cada uno.

##### **3.2.2 Alimentación**

El alimento fue en base a una dieta estándar maíz-soya, para pollos de engorde conteniendo el antibiótico promotor de crecimiento de acuerdo a lo especificado para cada tratamiento. Las aves recibieron agua de bebida *ad libitum* y, el alimento administrado siguiendo las pautas comerciales de engorde de acuerdo a cada etapa de crianza:

Alimento iniciador: 0 a 21 días de edad.

Alimento crecimiento: 22 a 42 días de edad.

##### **3.2.3 Promotores de crecimiento evaluados**

Como promotor de crecimiento se utilizó la Tilosina fosfato a dosis mínima y máxima, ambas aplicadas siguiendo el siguiente programa:

Tratamiento 1 (T1): Grupo Control (sin promotor).

Tratamiento 2 (T2): Tilosina fosfato A al 25%, administrada con la dosis mínima de 40 ppm vía alimento.

Tratamiento 3 (T3): Tilosina fosfato B al 25%, administrada con la dosis máxima de 55 ppm vía alimento.

#### **3.2.4 Programa de vacunación**

Las aves recibieron el siguiente programa de vacunación:

Día 12: Contra la Enfermedad de Newcastle (Clon 30)

Día 21: Contra la Enfermedad de Gumboro (cepa 2512).

#### **3.2.5 Equipos y materiales**

Se usaron comederos tipo tolva, bebederos tipo tongo, campanas de calefacción a gas, cama de viruta, mangueras y válvulas de gas, separadores de madera y alambre, nórdex plásticos de separación, termómetros ambientales digitales, balanza digital.

### **3.3. Métodos:**

#### **3.3.1 Tamaño muestral**

Se usaron 525 aves. El criterio logístico fue lo que primó para el desarrollo del tamaño muestral y del número de repeticiones por tratamiento, ya que el tamaño de muestra para el estudio fue calculado en función de varios factores: el primero la capacidad de crianza del galpón experimental, cuyas dimensiones fueron de 48 m<sup>2</sup> aproximadamente, lo que limitó que la población de aves a utilizar sea mayor; el segundo factor fue calcular la densidad de aves por metro cuadrado para dicha

área evitándose sobrepoblar los corrales; por último se tuvo en cuenta la disposición de materiales básicos disponibles para realizar una crianza de acuerdo al presupuesto tasado.

### **3.3.2 Diseño experimental**

Las aves fueron distribuidas en un diseño completamente aleatorio de 3 grupos experimentales de 175 aves por grupo con 7 repeticiones de 25 aves cada una en un área de 1.5 m x 1.5 m por cada corral (11 ave/m<sup>2</sup>). El estudio comprendió el seguimiento de los parámetros productivos del T3, comparado con los del T2 y el tratamiento control. Los tratamientos fueron los siguientes:

**Tratamiento 1 (T1):** Aves control negativo sin ningún tipo de aditivo promotor en el alimento.

**Tratamiento 2 (T2):** Aves control positivo que recibieron el antibiótico Tilosina Fosfato “A” en el alimento, a una dosis de 40 ppm tanto en el alimento iniciador (0 - 21 días) como el de crecimiento (22 - 42 días).

**Tratamiento 3 (T3):** Aves control positivo que recibieron el antibiótico Tilosina Fosfato “B” en el alimento, a una dosis de 55 ppm tanto en el alimento iniciador (0 - 21 días) como el de crecimiento (22 - 42 días).

### **3.3.3 Manejo de las aves en el galpón experimental**

Las aves fueron criadas a galpón abierto, en un mismo ambiente sobre piso de cemento, con cama de viruta de madera y cortinas externas para controlar la temperatura ambiental además de un “cielo raso” como microclima. Para dividir los corrales se usó mallas de polietileno.

A la recepción, los pollitos se colocaron dentro de un círculo protector de nórdex en el interior de cada corral hasta los 12 días de edad en promedio en los

cuales se les mantuvo con luz constante las 24 horas, utilizando para su alimentación bebederos automáticos tipo plasson y comederos tipo tolva.

Las condiciones ambientales durante el experimento se manejaron de acuerdo a la edad de las aves. Durante el día el control de la temperatura ambiental se realizó mediante el manejo diario de cortinas externas en especial en las horas de mayor calor.

Durante toda la campaña constantemente se realizó la limpieza interior del galpón, además de hacer una inspección diaria de los animales en sus respectivos corrales (3-4 veces por día).

### **3.4. Parámetros de evaluación:**

#### **3.4.1 Parámetros productivos**

**a. Peso corporal promedio y ganancia de peso:** Se pesaron el 100% de las aves de cada corral y por tratamiento desde el primer día y luego semanalmente hasta el fin del estudio.

**b. Consumo del alimento:** Fue registrado semanalmente por tratamiento y por corral hasta el final del experimento.

**c. Índice de conversión alimenticia (ICA):** Evaluado semanalmente y acumulado para cada tratamiento al término del estudio.

$$\text{ICA} = \frac{\text{Alimento consumido}}{\text{Peso vivo}}$$

**d. Índice de eficiencia productivo europeo (IEPE):** Evaluado para cada tratamiento al término del estudio.

$$\text{IEPE} = \frac{\text{Viabilidad} \times \text{Ganancia diaria de peso}}{\text{ICA}} \times 100$$

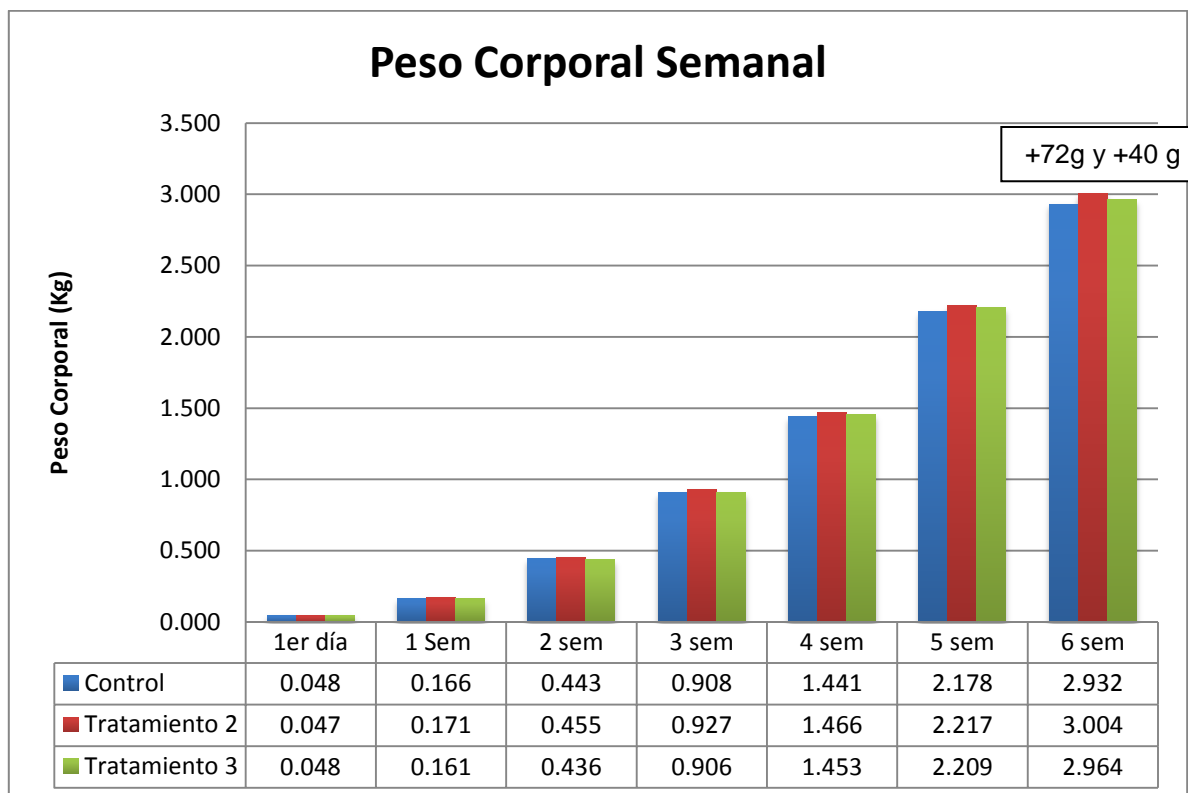
### **3.5. Análisis de datos:**

La ganancia de peso, el consumo de alimento, la conversión alimenticia y la eficiencia productiva fueron evaluados aplicando la prueba de ajuste de bondad de Kolmogorov Smirnov para indicar si las frecuencias de los datos siguen una distribución normal. Posteriormente, estos parámetros fueron evaluados mediante la prueba de U de Mann Whitney para determinar diferencias significativas entre los grupos experimentales.

## IV. RESULTADOS

### 4.1. Peso corporal:

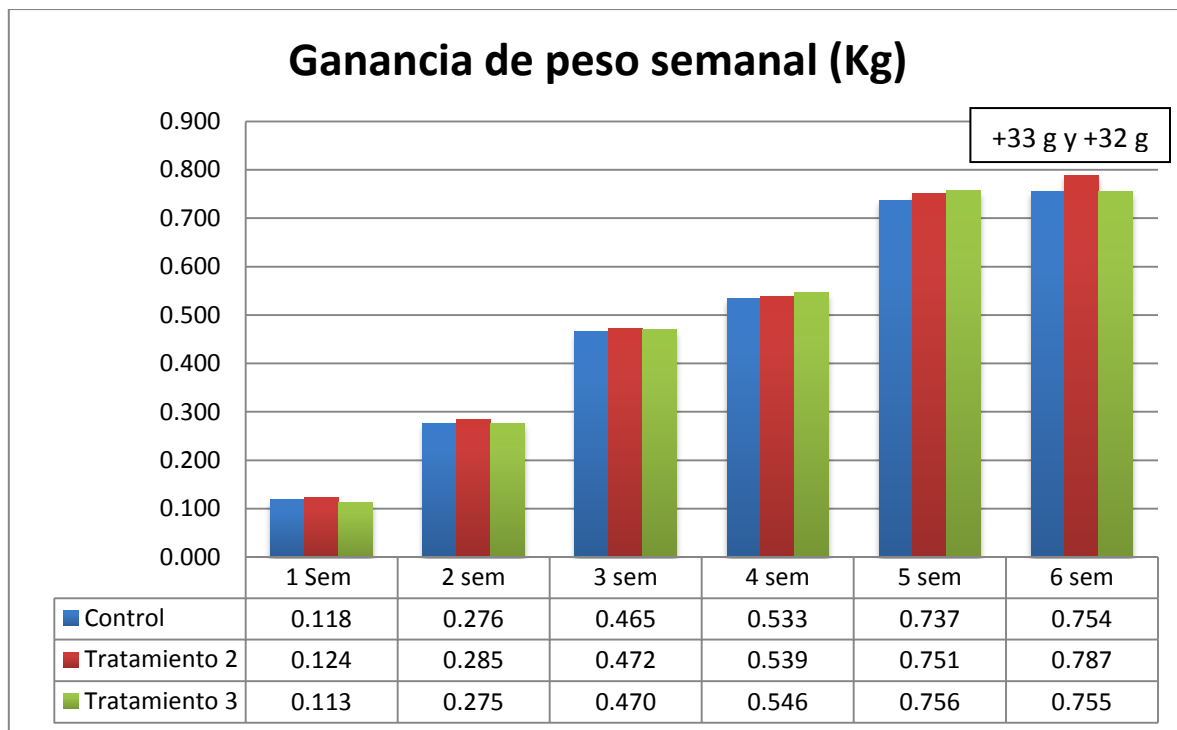
Los resultados de peso corporal son presentados en detalle en la (Figura 1). El peso promedio del primer día de edad fue similar en los tres grupos de tratamientos, observándose una ligera ventaja del T2 con respecto a los otros tratamientos desde la primera semana; luego el T3 en la quinta semana tuvo una cercanía con los datos del T2, pero durante las seis semanas el T2 evidenció una ligera ventaja con respecto a los otros tratamientos. El T2 obtuvo un peso final a los 42 días de 72 gramos más que el control y 40 gramos más que T3, pero no se encontró diferencias significativas ( $p>0.05$ ) entre los tratamientos desde el inicio hasta el término del experimento.



**Figura 1. Peso corporal semanal de pollos de engorde por tratamiento hasta la sexta semana de edad.**

## 4.2. Ganancia de peso:

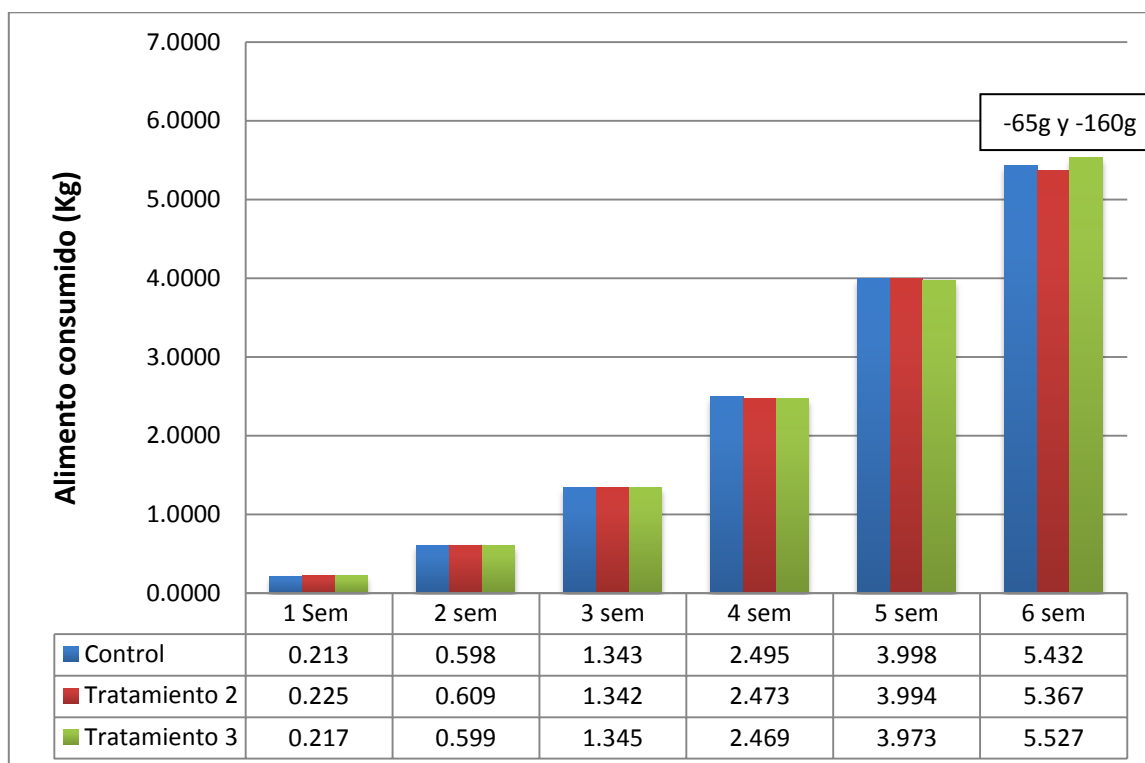
Durante la primera y segunda semana de edad, el T2 obtuvo mejores valores de ganancia de peso que el control y T3. Para la tercera semana el T2 y T3 obtuvieron ligeras diferencias en comparación con el control que se encontraba por debajo, sin embargo, en la cuarta y quinta semana el T3 presentó mayores valores que los otros tratamientos. En la sexta semana el T2 fue quien logró una mayor velocidad de crecimiento que los otros dos grupos con 33 gramos más de ganancia de peso que el control y 32 gramos más de diferencia en relación al T3. A pesar de lo anterior, no se encontró diferencias significativas ( $p > 0.05$ ) entre los tratamientos durante todo el estudio (Figura 2).



**Figura 2. Ganancia de peso acumulado semanal por tratamientos hasta la sexta semana de edad.**

### 4.3. Consumo de alimento acumulado:

Al final del estudio, el T2 consumió 0.065 g/ave menos de alimento que el control y 0.16 g/ave menos que el T3, a su vez, el control consumió 0.095 g/ave menos que T3. Sin embargo, no se encontró diferencias significativas ( $p>0.05$ ) entre los tratamientos en el consumo de alimento durante los 42 días que duro el estudio (Figura 3).



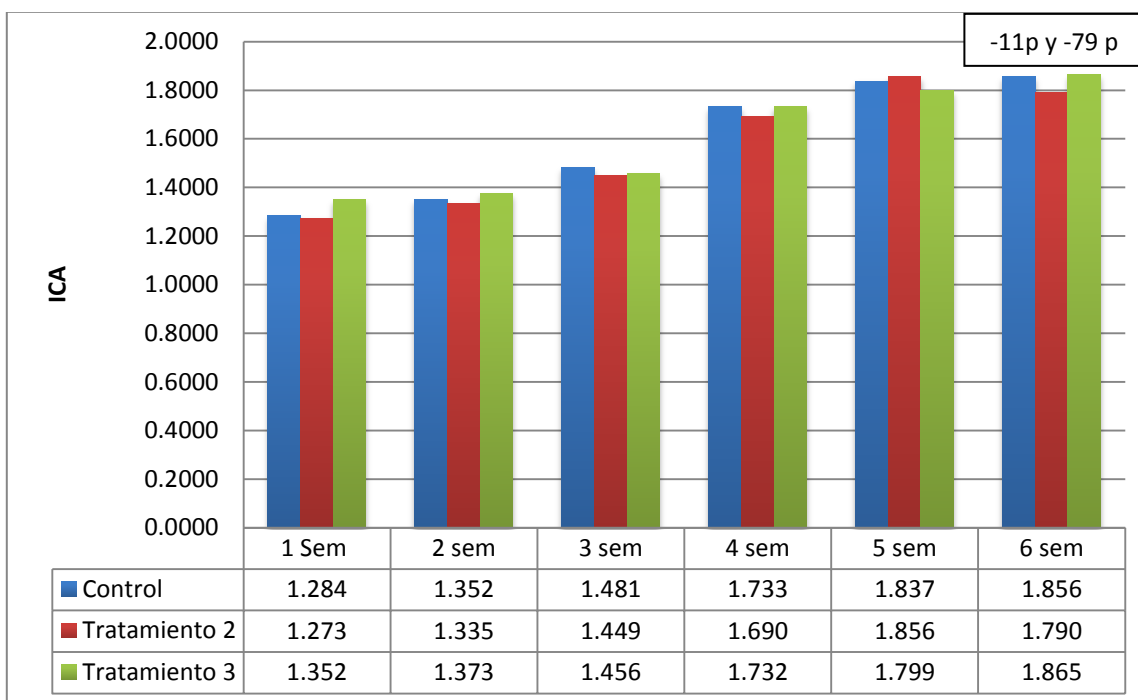
**Figura 3. Consumo de alimento acumulado semanal por tratamiento hasta la sexta semana de edad.**

### 4.4. Conversión alimenticia:

El T2 presento la más favorable conversión alimenticia a la sexta semana teniendo un consumo de alimento de 0.011 puntos de alimento menos que el control y



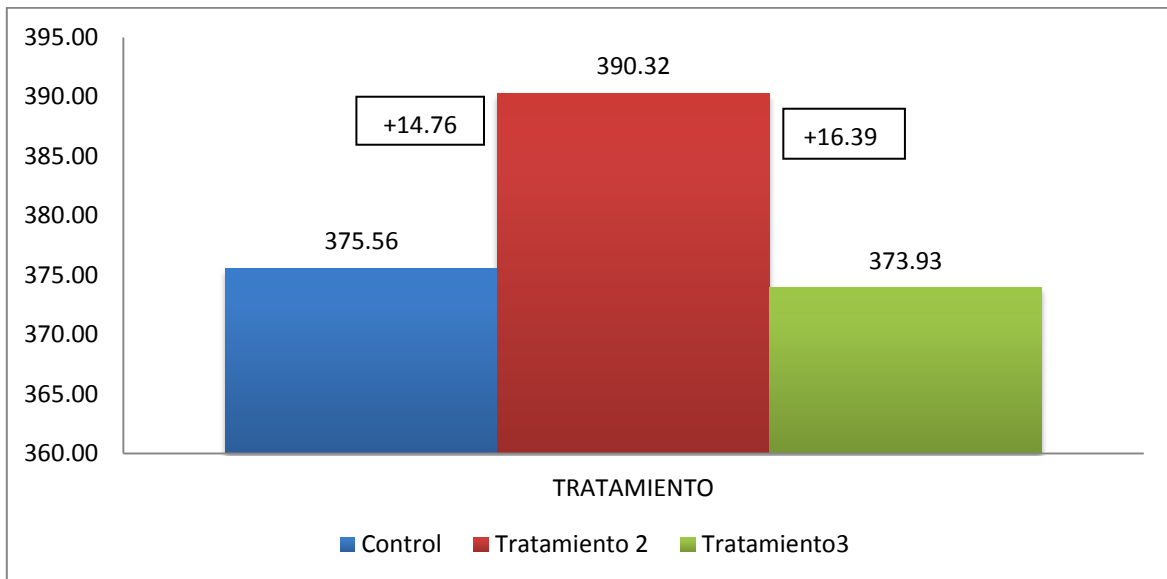
0.079 puntos menos que T3. Sin embargo, no se encontró diferencias significativas ( $p>0.05$ ) entre los tres tratamientos (Figura 4).



**Figura 4. Conversión alimenticia semanal por tratamiento hasta la sexta semana de edad.**

#### 4.5. Índice de Eficiencia Productiva Europea (IEPE):

El Índice de Eficiencia Productiva Europea evalúa el desempeño integral de las aves experimentales. Según la gráfica (Figura 5), el T2 presentó el mejor índice de eficiencia (390.32 puntos). Obteniendo una diferencia de 14.76 puntos más sobre el control y 16.39 puntos más que el T3. Así mismo, el control obtuvo una diferencia de 1.63 puntos más que el T3. Sin embargo, no hubo diferencia significativa ( $p>0.05$ ) entre todos los tratamientos al final del estudio (Figura 5).



**Figura 5. Índice de Eficiencia Productivo Europeo (IEPE) por tratamiento a la sexta semana de edad.**

## V.DISCUSIÓN

Para obtener las principales metas en la industria de producción de pollos de engorde, se debe tener una mayor velocidad de ganancia de peso y crecimiento diario y esto se logra manteniendo la salud intestinal del ave. Para ello la opción más utilizada ha sido el empleo de antibióticos promotores de crecimiento de acción únicamente intestinal. En estos últimos años, debido a la emergencia de nuevas formas de infección sistémica por *Clostridium perfringes*, bacteria que compromete además del intestino al hígado, ocasionando la enfermedad conocida como colangiohepatitis; se viene utilizando la tilosina fosfato como promotor de crecimiento. Este antibiótico además de actuar localmente en el intestino, se absorbe por la luz intestinal actuando sistémicamente; por ello, es tradicionalmente usado con fines terapéuticos en diversas infecciones por *Mycoplasma* en aves y cerdos.

En el presente trabajo se evaluó el efecto de la suplementación de tilosina fosfato en dosis mínima (40 ppm) y máxima (55 ppm) sobre los parámetros productivos de pollos de engorde.

Con respecto al peso corporal se observó que a la sexta semana, los pollos del T2 obtuvieron mejor peso corporal con una diferencia de 0.072 gramos más que el del control y 0.04 gramos más que el T3, diferencias que no fueron significativas ( $p>0.05$ ). De manera similar en la ganancia de peso las aves del T2 obtuvieron resultados superiores comparado con las del control y T3, sin embargo tampoco se encontraron diferencias significativas ( $p>0.05$ ) entre tratamientos hasta los 42 días de edad. Estos resultados coinciden con los trabajos realizados por Osorio (2008) y González (2011) en un experimento similar realizado en pollos de engorde, quienes no encontraron diferencias significativas en cuanto a peso corporal y ganancia de peso diario al administrar Zinc-bacitracina como promotor de crecimiento comparado con el grupo control. Según diferentes autores, los APC han proporcionado en la industria aviar a los largo de los años evidencia de beneficio sobre el peso corporal y la ganancia de peso con respecto a otros

aditivos (Walton, 1996b; Anderson, 2002; Dibner y Richards, 2005; Cepero, 2006), sin embargo el mecanismo específico aún intenta ser definido por muchas hipótesis (Dibner y Richards, 2005).

El consumo de alimento fue menor en el T2, consumiendo 65 gramos menos que el grupo control y 160 gramos menos que el T3; pero en este aspecto tampoco se encontraron diferencias significativas ( $p > 0.05$ ) entre tratamientos. Este resultado difiere con los obtenidos por Gunal *et al.*, 2006, quien probó el efecto de varios promotores de crecimiento (flavomicina, probióticos, ácidos orgánicos y sales minerales) en la alimentación de pollos, encontrando que el grupo control consumió menor cantidad de alimento que los otros grupos, argumentando que la falta de efectividad está relacionada a las condiciones del ambiente del experimento en donde se criaron a las aves.

Con respecto al índice de conversión alimenticia, el T2 obtuvo un resultado favorable con 0.066 puntos menos que el control y 0.075 menos que el T3. Sin embargo, como en los parámetros anteriores no hubo diferencia significativa ( $p > 0.05$ ) entre los tratamientos.

Finalmente, con relación al IEPE, las aves del T2 obtuvieron la mejor eficiencia productiva (390.32 puntos) lo que indica que las aves de este grupo fueron 3.78% más eficientes que el control y 4.19% más eficiente que la aves del T3, sin embargo tampoco se encontraron diferencias significativas ( $p > 0.05$ ) al final del experimento. Este resultado coincide con el de Osorio (2008) quien encontrando diferencias numéricas no encontró diferencias significativas ( $p > 0.05$ ) entre tratamientos en el IEPE de pollos de carne suplementados con Zinc bacitracina en el alimento en comparación con un probiótico.

Es tarea pendiente realizar un estudio acerca de la microflora intestinal, pues para su manipulación debemos identificar los microorganismos que la conforman durante cada etapa de la vida del ave, el papel que desempeña cada uno de los microorganismos que la componen y el aporte en el crecimiento de las aves, con el fin de facilitar la colonización de bacterias benéficas a nivel intestinal. Además

es necesario promover el desarrollo de nuevas alternativas de suplementación al alimento para una producción sustentable (Torok *et al.*, 2011).

## VI.CONCLUSIONES

- Los resultados del presente estudio mostraron que el mejor rendimiento productivo (peso corporal, ganancia de peso e índice de eficiencia productiva) fue obtenido en las aves suplementadas con Tilosina fosfato a la dosis mínima (40 ppm), siendo 4.19% más eficientes que con la dosis máxima (55 ppm), y 3.78% más eficientes que el control, sin embargo no hubo diferencias significativas ( $p>0.05$ ).
- Se puede concluir que el antibiótico tilosina fosfato mejoró el rendimiento productivo de pollos de engorde, en la dosis mínima de 40 ppm.

## VII.BIBLIOGRAFÍA CITADA

1. **Acar J, Rostel B. 2003.** Antimicrobial resistance, an overview. In OIE Standard on Antimicrobials Resistance. Paris France. 2003. 45-68 p.
2. **Anadón AR. 2007.** Antibióticos De Uso Veterinario Y Su Relación Con La Seguridad Alimentaria Y Salud Pública. ISBN: 978-84-690-3480-4. 134 p.
3. **Anderson DB. 2002.** Intestinal Microbes: When does normality change into a health and performance insult? The Elanco Global Enteritis Symposium. Julio 2002. 18 p.
4. **Apajalahti J y Kettunen A. 2002.** Efecto de la dieta sobre la flora microbiana en el tracto gastrointestinal de aves. En: XVIII Curso de Especialización FEDNA. "Avances en nutrición y alimentación animal". Fundación Española para el desarrollo de la nutrición animal. Rebolar, P.; C. de Blas; G. Mateos (eds). España. 39-51 p.
5. **Barnes EM, Impey CS, Stevens BJ. 1979.** Factors affecting the incidence and anti-salmonella activity of the anaerobic caecal flora of the young chick. J. Hyg. 82:263–283 p.
6. **Bedford MR. 2000.** Removal of antibiotic growth promoters from poultry diets: Implications and strategies to minimize subsequent problems. W. Poult. Sci J. 56:347-365 p.
7. **Butaye P, Devriese LA, Haesebrouck F. 2003.** Antimicrobial Growth Promoters Used in Animal Feed: Effects of Less Well Known Antibiotics on Gram-Positive Bacteria. Clinical Microbiology Reviews, Apr. 2003, Vol. 16, No. 2. 175–188 p.

8. **Cancho G, García F, Simail G. 2000.** El uso de los antibióticos en la alimentación animal: perspectiva actual. *Cienc. Tecnol. Aliment.* Vol. 3, No. 1, 39-47 p.
9. **Carro MD, Ranilla MJ. 2002.** Aditivos antibióticos promotores de crecimiento de los animales: situación actual y posibles alternativas. *Exopol. circular 90:* 7 p.
10. **Casewell M, Friis C, Marco E, McMullin P, Phillips I. 2003.** The European ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health. *J. Antimicrob. Chemother.* 52:159–161 p.
11. **Castanon JI. 2007.** History of the Use of Antibiotic as Growth Promoters in European Poultry Feeds. *2007 PoultryScience* 86:2466–2471 p.
12. **Cepero R. 2006.** Retirada De Los Antibióticos Promotores De Crecimiento En La Unión Europea: Causas Y Consecuencias. XII Congreso Bienal Asociación Mexicana de Especialistas en Nutrición Avícola (AMENA). Octubre 2005. 46 p.
13. **Cerdá R. 2011.** Control de Micoplasmas mediante el uso de Antibióticos. ¿Por qué fallan tan frecuentemente? [Internet], [4 septiembre 2011]. Disponible en: <http://www.engormix.com/MA-avicultura/sanidad/articulos/micoplasmosis-aviar-t3649/165-p0.htm>.
14. **Cevallos MB, Álvarez R, Aleman L, López R, Cruz M. 2005.** Reporte de resistencia a antimicrobianos en aislamientos bacterianos de muestras aviares. Memorias en: X Congreso de avicultura, AMEVEA 2005. Quito-Ecuador.
15. **Coates ME, Davies MK, Kon SK. 1955.** The effect of antibiotics on the intestine of the chick. *Br. J. Nutr.* 9:110–119 p.



16. **Coates ME, Fuller R, Harrison GF, Lev M, Suffolk SF. 1963.** Comparison of the growth of chicks in the Gustafsson germ-free apparatus and in a conventional environment, with and without dietary supplements of penicillin. *Br. J. Nutr.* 17:141–151 p.
17. **Collier CT, Van der Klis JD, Deplancke B, Anderson DB, Gaskins HR. 2003.** Effects of Tylosin on Bacterial Mucolysis, *Clostridium perfringens* Colonization, and Intestinal Barrier Function in a Chick Model of Necrotic Enteritis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, Oct. 2003, 3311–3317 p.
18. **Craven SE. 2000.** Colonization of the Intestinal Tract by *Clostridium perfringens* and Fecal Shedding in Diet-Stressed and Unstressed Broiler Chickens. *2000 Poultry Science* 79:843–849 p.
19. **Cromwell GL. 1999.** Safety issues, performance benefits of antibiotics for swine examined. *Feedstuffs*, 7 June 1999, 18 p.
20. **Croom J, Edens FW, Ferket PR. 2000.** The impact of nutrient digestion and absorption on poultry performance and Health. *Proc. 27th Ann. Carolina Poultry Nutrition Conference, Carolina Feed Industry Association, Research Triangle Park, November 16, 65-73 p.*
21. **Dawe JF. 2004.** The relationship between poultry health and food safety. *Proceedings of the 53rd Western Poultry Disease Conference, Sacramento, CA. 24-27 p.*
22. **Dibner JJ, Richards JD. 2005.** Antibiotics growth promoters in agriculture: History and mode of action. *Journal of Poultry Science* 84:634-643 p.
23. **Engberg RM, Hedemann MS, Leser TD, Jensen BB. 2000.** Effect of Zinc Bacitracin and Salinomycin on Intestinal Microflora and Performance of broilers. *Denmark Poultry Science* 79:1311–1319 p

24. **FAO. 2004.** Uso de antimicrobianos en animales de consumo. Incidencia del desarrollo de resistencias en salud pública. ISBN 92-5-305150-7. 67p.
25. **Feighner SD, Dashkevicz MP. 1987.** Subtherapeutic levels of antibiotics in poultry feeds and their effects on weight gain, feed efficiency and bacterial cholytaurine hydrolase activity. *Appl. Environ. Microbiol.* 53:331–336 p.
26. **Ferket PR. 2007.** Controlling Gut Health without the Use of Antibiotics. Department of Poultry Science, College of Agriculture and Life Sciences, North Carolina State University, Raleigh, North Carolina, USA. March, 2007. 12 p.
27. **Gabriel I, Lessire M, Mallet S, Guillot JF. 2006.** Microflora of the digestive tract: critical factors and consequences for poultry. *World's Poultry Science Journal* 62: 449-511 p.
28. **Gaskins HR. 2001.** Intestinal bacteria and their influence on swine growth. *Swine Nutrition*. 2nd ed. A. J. Lewis and L. L. Southern, ed. CRC Press, Boca Raton, FL. 585–608 p.
29. **Gauthier R. 2002.** La salud intestinal: Clave de la productividad - El caso de los Ácidos Orgánicos. Jefe Nutrition Inc., Quebec Canadá.
30. **Gaynor M, Mankin AS. 2003.** Macrolide Antibiotics: Binding Site, Mechanism of Action, Resistance. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2003, 3, 949-961 p.
31. **Gedek BR. 1999.** Mode of actions of probiotics in chickens. En: *Proc. XII Eur. Symp. On Poultry Nutrition*, Veldhoven, The Netherlands. 83-90 p.
32. **Hedde RD, Lindsey TO. 1986.** Virginiamycin: a nutritional tool for swine production. *Agri-practice* 7:3-4 p.

33. **Kaldhusdal M, Schneitz C, Hofshagen M, Skjerve E. 2001.** Reduced incidence of *C. perfringens* associated a lesions and improved performance in broiler chickens treated with normal intestinal bacteria from adult fowl. Avian Diseases, 45,149-156 p.
34. **Kaldhusdal M, Schneitz C, Hofshagen M, Skjerve E. 2001.** Reduced incidence of *C. perfringens* associated a lesions and improved performance in broiler chickens treated with normal intestinal bacteria from adult fowl. Avian Diseases, 45,149-156 p.
35. **Koutsos E. 2006.** Nutrition and gut-associated inmunity. En: 33rd Annual Carolina Poultry Nutrition Conference. Sheraton Imperial Hotel, RTP, NC.
36. **Lewicki J. 2006.** Tylosin. A review of pharmacokinetics, residues in food animals and analytical methods. Tylosin Residue Review FAO 2006. 39 p.
37. **Løvland A, Kaldhusdal M. 1999.** Liver lesions seen at slaughter as an indicator of necrotic enteritis in broiler flocks. FEMS Immunology and Medical Microbiology, 24, 345-351 p.
38. **Lucas MF, Mestorino N, Errecalde JO. 2007.** Macrólidos: Novedades De Un Clásico Grupo De Antimicrobianos. Analecta Veterinaria 2007; 27 (1): 36-45 p.
39. **Martel A, Devriese LA, Cauwerts K, De Gussem K, Decostere A, Haesebrouck F. 2004.** Susceptibility of Clostridium perfringens strains from broiler chickens to antibiotics and anticoccidials. AvianPathology (February 2004) 33(1), 3-7 p.
40. **Mateos GG, Lázaro R y Gracia MI. 2002.** Modificaciones nutricionales y problemática digestiva en aves. En: XVIII Curso de especialización FEDNA "Avances en nutrición y alimentación animal". Fundación Española para el

desarrollo de la nutrición y alimentación animal. Rebollar, P.; C.de Blas; G. Mateos (eds). España.

41. **McEwen SA, Fedorka-Cray PJ. 2002.** Antimicrobial use and resistance in animals. *Clin. Infect. Dis.* 34:S93–S106 p.
42. **National Research Council. 1980.** The effects on human health of subtherapeutic use of antimicrobials in animal feeds. *Natl. Acad. Press, Washintong, Dc.*
43. **Ortiz A. 2007.** Salud intestinal-Ajuste de dietas. *Actualidad Avipecuaria* 1(3): 43-50 p.
44. **Patterson JA, Burkholder KM. 2003.** Application of Prebiotics and Probiotics in Poultry Production. *2003 Poultry Science* 82:627–631 p.
45. **Phillips I, Casewell M, Cox T, De Groot B, Friis C, Jones R, Nightingale C, Preston R, Waddell J. 2004.** Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? A critical review of published data. *J. Antimicrob. Chemother.* 53:28–52 p.
46. **Plumb DC. 2008.** *Plumb's Veterinary Drug Handbook.* Distributed by Blackwell Publishing. Sixth edition. ISBN: 978-0-8138-1097-3. 913-915 p.
47. **Romero-Sánchez H. 2009.** Factores que afectan el desarrollo, la absorción y la calidad intestinal. *Manual de Avicultura.* [Internet], [19 mayo 2009]. Disponible en: <http://manualdeavicultura.blogspot.com/2009/05/factores-que-afectan-el-desarrollo-la.html>.
48. **Sakata T, Inagaki A. 2001.** Organic acid production in the large intestine: Implication for epithelial cell proliferation and cell death. *Gut Environment of Pigs.* A. Piva, K. E. Bach Knudsen, and J. E. Lindberg, ed. Nottingham University Press, Nottingham, UK. 85–94 p.

49. **Sasaki J, Goryo M, Makara M, Nakamura K, Okada K. 2003.** Necrotic hepatitis due to *Clostridium perfringens* infection in newly hatched broiler chicks. J Vet Med Sci. 2003 Nov; 65(11):1249-51 p.
50. **Sell J. 1997.** Últimos avances en nutrición de aves. XIII Curso de especialización FEDNA "Avances en nutrición y alimentación animal". Fundación Española para el Desarrollo de la Nutrición y Alimentación Animal. 267-279p. Rebollar, P.; C. de Blas; G. Mateos (eds). España.
51. **Shiva CM. 2007.** Estudio de la actividad microbiana de extractos naturales y ácidos orgánicos. Posible alternativa a los antibióticos promotores de crecimiento. Tesis doctoral. Facultad de Veterinaria. Universidad Autónoma de Barcelona. 173 p.
52. **SmirnovA, Tako E, Ferket PR, Uni Z. 2006.** Mucin gene expression and mucin content in the chicken intestinal goblet cells are affected by in ovo feeding of carbohydrates. Poultry Science 85 (4): 669-673 p.
53. **Stewart CS. 1997.** Microorganisms in hindgut fermentors. Gastrointestinal Microbiology. Vol. 2. R. I. Mackie, B. A. White and R. E. Isaacson, ed. Chapman and Hall, New York. 142-186 p.
54. **Sumano HL, Ocampo CL. 2006.** Farmacología veterinaria. 3º ed. México: McGraw-Hill Interamericana. 1082 p.
55. **Sumano HS, Gutiérrez L. 2010.** Farmacología clínica en aves comerciales. 4a edición México: McGraw-Hill Interamericana. 703 p.
56. **Tona K, Bruggeman V, Onagbesan O, Bamelis F, Gbeassor M, Mertens K, Decuypere E. 2005.** Day-old chick quality: relationship to hatching egg

quality, adequate incubation practice and prediction of broiler performance. Avian and Poultry Biology Reviews 16 (2): 109-119 p.

57. **Torok VA, Allison GE, Percy NJ, Ophel-Keller K, Hughes RJ. 2011.** Influence of Antimicrobial Feed Additives on Broiler Commensal Posthatch Gut Microbiota Development and Performance. Applied And Environmental Microbiology, May 2011, Vol. 77, 3380–3390 p.
58. **Trolldenier H. 1980.** Antibióticos en Medicina Veterinaria. Editorial Acribia Zaragoza-España. 275 p.
59. **Uni Z, Ganot S, Sklan D. 1998** .Posthatch development of mucosal function in the broiler small intestine. Poultry Science 78: 215-222 p.
60. **Uni Z, Smirnov A, Sklan D. 2003.** Pre and posthatch development of goblet cells in the broiler small intestine: Effect of delayed access to feed. Poultry Science 82 (2): 320-327 p.
61. **Uni Z. 2001.** Base fisiológica y molecular gastrointestinal durante o periodo pre y post eclosao. Conferencia Apino-Facta. 109-115 p.
62. **Van der Wielen PWJJ, Biesterveld S, Notermans S, Hofstra H, Urlings BAP, Van Knapen F. 2000.** Role of volatile fatty acids in development of the caecal microflora in broiler chickens during growth. Appl. Environ. Microbiol. 66:2536–2540 p.
63. **Visek WJ. 1978.** The mode of growth promotion by antibiotics. J. Anim. Sci. 46:1447–1469.
64. **Walton JR. 1988.** The modes of action and safety aspects of growth promoting agents. Proc. Maryland Nutr. Conf., 92-97 p.

65. **Walton JR. 1996.** Benefits of antibiotics in animal feed. En: Recent advances in animal nutrition, Gainswothy, P.C. & Wiseman, J. (eds.), Nottingham University Press, UK, 19-46 p.
66. **Xavier JA. 2010.** Salud intestinal en avicultura. MAP la revista del mundo avicultor y porcino 3 (6): 52-63 p.
67. **Yegani M y Korver D. 2010.** Manipulación de la microflora intestinal de las aves. Industria avícola 5 (57): 23-25 p.