



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina Veterinaria

Escuela Profesional de Medicina Veterinaria

**Comparación del rendimiento productivo de pollos de
engorde suplementados con tylosina fosfato versus
enramicina como promotores de crecimiento**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Médico Veterinario

AUTOR

Sandra Julia Elena ESPINOZA CABELLO

ASESOR

María Eliana ICOCHEA D'ARRIGO

Lima, Perú

2017



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

Espinoza S. Comparación del rendimiento productivo de pollos de engorde suplementados con tylosina fosfato versus enramicina como promotores de crecimiento [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria, Escuela Profesional de Medicina Veterinaria; 2017.



**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL
 TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO**

2- (1/10)
 63

En el Auditorio Principal de la Facultad de Medicina Veterinaria, el día miércoles 15 de noviembre de 2017 a las 14:00 horas, se constituyó el Jurado Examinador designado mediante Resolución Directoral N° 0220-EPMV/FMV-2017, integrado por los siguientes profesores:

TERESA ARBAIZA FERNÁNDEZ	Presidente del Jurado
ELIANA ICOCHEA D'ARRIGO	Asesora de la Tesis
SANDRA BEZADA QUINTANA	Miembro del Jurado
NADIA FUENTES NEIRA	Miembro del Jurado

Luego de la instalación del Jurado, a cargo del Presidente del Jurado y bajo la dirección del mismo, la Bachiller Doña: **ESPINOZA CABELLO, Sandra Julia Elena** para optar el Título Profesional de Médico Veterinario, procedió a sustentar públicamente la Tesis:

**“COMPARACIÓN DEL RENDIMIENTO PRODUCTIVO DE POLLOS DE
 ENGORDE SUPLEMENTADOS CON TYLOSINA FOSFATO VERSUS
 ENRAMICINA COMO PROMOTORES DE CRECIMIENTO”**

Luego de absolver las preguntas del Jurado y del público asistente, el Jurado deliberó con la abstención reglamentaria de la Asesora de la Tesis y acordó su **APROBACIÓN** por **UNANIMIDAD**, otorgándole la nota de **DIECISIETE (17)**.

Habiéndose aprobado la sustentación pública de la Tesis, el Presidente en representación del Jurado recomienda que la Escuela Profesional de Medicina Veterinaria proponga la aprobación del **TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO** a la Facultad de Medicina Veterinaria y que ésta proponga al Rectorado el otorgamiento respectivo.

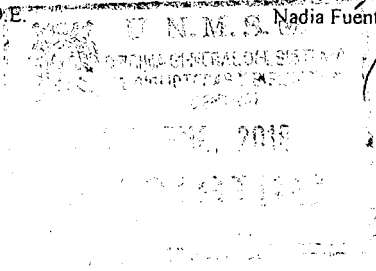
Siendo las 15:00 horas, concluyó el acto académico de sustentación pública de Tesis en fe de lo cual suscriben la presente acta por cuadruplicado los integrantes del Jurado:

Teresa Arbaiza Fernández: Q.F. Mg. Prof. Principal, D.E

Eliana Icochea D'Arrigo: MV Mg. Prof. Principal, T.C.

Sandra Bezada Quintana: MV Mg. Prof. Auxiliar D.E

Nadia Fuentes Neira: MV Prof. Auxiliar, T.C.





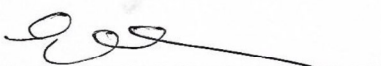
UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA
Facultad de Medicina Veterinaria
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA


Trabajo sustentado y aprobado ante el Jurado designado por la Escuela Profesional de Medicina Veterinaria mediante Resolución Directoral N° 0220-EPMV/FMV-2017


PRESIDENTE :


TERESA ARBAIZA FERNÁNDEZ

MIEMBROS :


ELIANA TCOCHEA D'ARRIGO
Asesora de la Tesis


SANDRA BÉZADA QUINTANA


NADIA FUENTES NEIRA

San Borja, 15 de noviembre de 2017

V° B°

.....
MV Mg. HERMELINDA RIVERA GERÓNIMO
Directora (e) de la Escuela Profesional de
Medicina Veterinaria



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú, Decana de América
Facultad de Medicina Veterinaria
Escuela Profesional de Medicina Veterinaria



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO

En el Auditorio Principal de la Facultad de Medicina Veterinaria, el día **miércoles 15 de noviembre de 2017**, a las **14:00 horas**, se constituyó el Jurado Examinador designado mediante Resolución Directoral N° 0220-EPMV/FMV-2017, integrado por los siguientes profesores:

TERESA ARBAIZA FERNÁNDEZ	Presidente del Jurado
ELIANA ICOCHEA D'ARRIGO	Asesora de la Tesis
SANDRA BEZADA QUINTANA	Miembro del Jurado
NADIA FUENTES NEIRA	Miembro del Jurado

Luego de la instalación del Jurado, a cargo del Presidente del Jurado y bajo la dirección del mismo, la Bachiller Doña: **ESPINOZA CABELLO, Sandra Julia Elena** para optar el Título Profesional de Médico Veterinario, procedió a sustentar públicamente la Tesis:

“COMPARACIÓN DEL RENDIMIENTO PRODUCTIVO DE POLLOS DE ENGORDE SUPLEMENTADOS CON TYLOSINA FOSFATO VERSUS ENRAMICINA COMO PROMOTORES DE CRECIMIENTO”

Luego de absolver las preguntas del Jurado y del público asistente, el Jurado deliberó con la abstención reglamentaria de la Asesora de la Tesis y acordó su **APROBACIÓN** por **UNANIMIDAD**, otorgándole la nota de **DIECISIETE (17)**.

Habiéndose aprobado la sustentación pública de la Tesis, el Presidente en representación del Jurado recomienda que la Escuela Profesional de Medicina Veterinaria proponga la aprobación del **TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO** a la Facultad de Medicina Veterinaria y que ésta proponga al Rectorado el otorgamiento respectivo.

Siendo las **15:00 horas**, concluyó el acto académico de sustentación pública de Tesis en fe de lo cual suscriben la presente acta por cuadruplicado los integrantes del Jurado:

.....
Teresa Arbaiza Fernández: Q.F. Mg. Prof. Principal, D.E.

.....
Eliana Icochea D'Arrigo: MV Mg. Prof. Principal, T.C.

.....
Sandra Bezada Quintana: MV Mg. Prof. Auxiliar D.E.

.....
Nadia Fuentes Neira: MV Prof. Auxiliar, T.C.

AGRADECIMIENTO

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

A Marilia, Yanira, Jeannette, Roxana,
Jessy, Lourdes, Marita por su sincera
Amistad, por todos los años compartidos y
los entrañables recuerdos que quedaran
guardados en mi corazón.

A Alex por su amor, compañía y sobre todo
por su paciencia, durante estos meses y por
ser la luz cuando todo era oscuridad.

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

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

ÍNDICE

	Pág.
RESUMEN.....	vii
ABSTRACT.....	viii
LISTA DE CUADROS.....	ix
LISTA DE FIGURAS.....	x
LISTA DE APENDICE.....	xi
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	3
2.1. Morfología del aparato digestivo del ave	3
2.2. Microflora bacteriana del tracto gastrointestinal de las aves.....	4
2.3. Enfermedades entéricas que afectan el rendimiento de pollos de engorde.....	7
2.4. Aditivos promotores del crecimiento.....	7
2.4.1. Antibióticos promotores de crecimiento (APC).....	8
2.4.1.1. Definición.....	8
2.4.1.2. Historia.....	9
2.4.2. Modos de acción propuestos y sus efectos en la salud del ave.....	10
2.4.2.1. Interacción con la microflora intestinal.....	11
2.4.2.2. Reducción de metabolitos bacterianos.....	13
2.4.2.3. Aumento de la disponibilidad de nutrientes.....	15
2.4.2.4. Menor activación de la respuesta inmune.....	17
2.4.2.5. Ventajas de los APC en la producción.....	19
2.4.2.6. Resistencia bacteriana y prohibición del uso de APC.....	21
2.5. Tilosina.....	25
2.5.1 Estructura y características físico-químicas.....	26
2.5.2 Mecanismo de acción.....	26

2.5.3 Farmacocinética.....	27
2. 5. 4. Usos en Medicina Veterinaria.....	27
2.6. Enramicina.....	28
2.6.1 Estructura y características físico-químicas.....	29
2.6.2. Mecanismo de acción.....	30
2.6.3 Farmacocinética.....	30
2.6.4 Usos en medicina veterinaria	30
III. MATERIALES Y MÉTODOS.....	32
3.1. Lugar de estudio	32
3.2. Materiales.....	32
3.2.1 Animales.....	32
3.2.2 Alimentación.....	32
3.2.3 Promotores de crecimiento evaluados	33
3.2.4 Programa de vacunación	34
3.2.5 Equipos y materiales.....	34
3.3. Métodos.....	34
3.3.1 Tamaño muestral.....	34
3.3.2 Diseño experimental.....	35
3.3.3 Manejo de las aves en el galpón experimental.....	35
3.4. Parámetros de evaluación.....	36
3.4.1 Parámetros productivos.....	36
3.5. Análisis de datos.....	37
IV. RESULTADOS	38
V. DISCUSIÓN.....	43
VI. CONCLUSIONES.....	47
VII. BIBLIOGRAFÍA CITADA	48
VIII. APENDICE.....	61

RESUMEN

En el presente estudio se evaluó el rendimiento productivo de pollos de engorde suplementados con tylosina fosfato y enramicina como promotores de crecimiento. Se usaron 400 pollos machos de engorde de 1 día de edad, divididos en 4 tratamientos de 100 animales con 5 repeticiones cada uno. El tratamiento 1 (T1), control; dieta sin antibiótico promotor de crecimiento; Tratamiento 2 (T2), dieta con antibiótico enramicina al 8% en dosis máxima de 10 ppm; Tratamiento 3 (T3), dieta con antibiótico enramicina al 8% en dosis mínima de 5 ppm; Tratamiento 4 (T4), dieta con antibiótico tilosina fosfato al 25% en dosis máxima de 55 ppm. 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 T4 obtuvo 161 gramos más de peso corporal que el control, 49 gramos más que el T2 y 34 gramos más que el T3, se demostró diferencia estadística significativa sobre los pesos corporales entre el grupo control contra los tratamientos 2, 3, 4 ($p < 0.05$). Respecto a la conversión alimenticia, a la sexta semana el T2 presentó 118 puntos menos que el control, 28 puntos menos que el T3 y 18 puntos menos que el T4. El tratamiento control mostró diferencia significativa con el resto de los tratamientos ($p < 0.05$). El mejor índice de eficiencia productiva europeo (IEPE) a los 42 días de edad, lo obtuvo el T4 con una diferencia de 62.98 puntos más sobre el control, 20.07 sobre el T3 y 17.34 sobre el T2. El tratamiento control mostró diferencia significativa con el resto de los tratamientos ($p < 0.05$). El mejor rendimiento productivo fue obtenido en las aves suplementadas con Tilosina fosfato a la dosis máxima (55 ppm).

Palabras clave: Tilosina fosfato, enramicina, promotor antibiótico de crecimiento, pollos de engorde, parámetros productivos

ABSTRACT

In the following research was evaluated the yield of broilers supplemented with tylosin phosphate and enramycin as growth promoter. It was used 400 male broilers, divided into four treatments of 100 animals one year old with five repetitions each one. Treatment 1 (T1), the control; diet without antibiotic growth promoter; Treatment 2 (T2), diet with antibiotic enramycin in 8% maximum dose of 10 ppm, Treatment 3 (T3), diet with antibiotic enramycin in 8% minimum dose of 5 ppm, Treatment 4 (T4), diet with antibiotic tylosin phosphate in 25% maximum dose of 55 ppm. 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, T4 obtained 161 grams more than the control, 49 grams more than T2 and 34 grams more than T3, significant differences were found between treatment control and treatment 2, 3 and 4 ($p < 0.05$). With regard to feed conversion, in the sixth week the T2 presented 118 points lower than the control, 28 points lower than T3 and 18 points lower than T4. The control treatment revealed significant differences with the rest of treatment ($p < 0.05$). The best European production efficiency index (EPEI) was obtained at 42 days of age by chickens from T4 with a difference of 62.98 points higher than the control, 20.07 points higher than T3 and 17.34 points higher than T2. The control treatment revealed significant differences with the rest of treatment ($p < 0.05$). The best productive performance was obtained in the broilers supplemented with tylosin phosphate maximum dose (55 ppm)

Keywords: Tylosin phosphate, enramycin, antibiotic growth promoter, broilers, productive parameter

LISTA DE CUADROS

	Pág.
Cuadro 1	Efectos fisiológicos, nutricionales y metabólico de los antibióticos promotores del crecimiento.....19
Cuadro 2	Ejemplos de antimicrobianos empleados en alimento para animales aprobados para su uso en EE. UU.....24
Cuadro 3	Tabla de composición y valor nutricional calculado en las dietas experimentales para pollos de engorde.....33
Cuadro 4	Peso corporal semanal de pollos de engorde por tratamiento hasta la sexta semana de edad.....38
Cuadro 5	Ganancia de peso acumulado semanal por tratamientos hasta la sexta semana de edad.....39
Cuadro 6	Consumo de alimento acumulado semanal por tratamiento hasta la sexta semana de edad.....40
Cuadro 7	Conversión alimenticia semanal por tratamiento hasta la sexta semana de edad.....41
Cuadro 8	Mortalidad total de cada tratamiento a los 42 días.....41
Cuadro 9	Índice de Eficiencia Productivo Europeo (IEPE) por tratamiento a la sexta semana de edad.....42

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Estructura química tilosina.....	26
Figura 2. Estructura química de los antibióticos enduracidina A y B.....	29

LISTA DE APENDICE

	Pág.
Figura A.1	62
Figura A.2	62
Figura A.3	63
Figura A.4	63
Figura A.5	63

I. INTRODUCCION

En el Perú el consumo de carne de pollo se ha incrementado considerablemente en los últimos años debido a que en nuestro país es considerada la fuente proteica más accesible para la población humana. La industria avícola, en particular la del pollo de engorde ha considerado necesario la optimización de los recursos usados en la producción, siendo la alimentación un punto importante debido a que representa un 70% de los costos de producción. La integridad intestinal es decir la salud intestinal del pollo es el aspecto primordial que le permite al ave alcanzar el peso y la conversión alimenticia esperados para su línea genética (Ferket, 2007).

En la nutrición avícola, los piensos contienen un gran número de compuestos aditivos y suplementos en donde se incluyen los antibióticos promotores de crecimiento, los cuales han sido ampliamente utilizados para mejorar la productividad y disminuir las incidencias de enfermedades intestinales. Sin embargo, los antibióticos promotores de crecimiento (APC) han sido motivo de polémica debido a la presencia de residuos en la carcasa y a un posible desarrollo de resistencia microbiana que puede ser transmitida al ser humano, motivo por el cual los países de la Unión Europea restringieron el uso de la mayoría de los APC en el año 1980 (Cepero, 2006).

La situación actual es incierta debido a que se mantiene abierto el debate sobre el uso de promotores de crecimiento ya que no se ha establecido claramente una relación directa entre el uso de antibióticos promotores de crecimiento y la resistencia a antibióticos en medicina humana. La tilosina fosfato viene utilizándose eficazmente en la prevención y control de enfermedades tales como clostridiasis y micoplasmosis. La enramicina es considerada sumamente específica contra *Clostridium* y su mecanismo de acción es diferente al de la mayoría de promotores de crecimiento, el cual hace menos probable que las aves desarrollen resistencia (Vargas, 2010).

El presente estudio tuvo como objetivo comparar el efecto promotor de crecimiento de tilosina fosfato y enramicina en pollos de engorde mediante la evaluación de los parámetros productivos de los mismos.

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 Morfología del aparato digestivo del ave

El tracto gastrointestinal (TGI) tiene como función primordial la conversión y digestión del alimento en sus componentes básicos para que el ave los absorba y utilice (Bailey, 2015).

El intestino es un órgano complejo y muy importante que forma parte del tracto gastrointestinal. En él, se da el paso de los nutrientes que sirven de base para el metabolismo, mantenimiento y crecimiento del animal, además de los recursos necesarios para el adecuado funcionamiento y desarrollo del sistema inmune, óseo y nervioso (Ferket, 2000).

El TGI realiza dos funciones básicas: a) adquisición y asimilación de nutrientes; b) mantenimiento de una barrera protectora contra las infecciones microbianas y virales (Croom *et al.*, 2000). Prescindiendo de sus funciones especializadas, cada célula epitelial en el tracto digestivo es parte de una barrera física continua que protege contra la entrada de materiales y organismos extraños hacia el torrente sanguíneo y otros órganos. La integridad de esta barrera protectora se rompe cuando algún organismo o agente tóxico daña las células epiteliales (Anadón, 2007).

El intestino delgado de los pollos 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 la 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 periodo inmediato a la eclosión está caracterizado por una transición nutricional. Esta transición está acompañada del rápido desarrollo físico y funcional del tracto gastrointestinal. El pollo recién nacido pasa del uso de la yema rica en lípidos, al alimento exógeno rico en carbohidratos y proteínas (Uni *et al.*, 2003).

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; Uni *et al.*, 2003; Tona *et al.*, 2005; Smirnov *et al.*, 2006).

La maduración inmune completa se obtiene al final de la segunda semana de vida, lo cual se demostró por la expresión de genes de citoquinas y producción de anticuerpos. Por lo tanto, la inmunidad adaptativa en el pollo parece madurar hacia la segunda semana de vida (Bar-shira *et al.*, 2003; Gómez *et al.*, 2010).

2.2 Microflora bacteriana del tracto gastrointestinal de las aves

El tracto gastrointestinal es un área por el cual el hospedero está en contacto con su medio ambiente. El componente más importante del tracto gastrointestinal es la población de microorganismos, la cual representa entre 1 y 2% del peso corporal (Pedroso *et al.*, 2006). La

microflora del tracto gastrointestinal está constituida por una diversa población compuesta principalmente por bacterias (Dibner y Richards, 2005)

La microflora normal es un componente esencial de un tubo gastrointestinal sano, debido a que está muy involucrada en la 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).

Después de la eclosión del pollito se inicia un periodo de colonización de bacterias del tracto digestivo, que concluirá con el establecimiento de una abundante carga microbiana. Las bacterias se distribuyen por todo el intestino y la mayor concentración y actividad metabólica se encuentra en el intestino grueso (Apajalahti y Kettunen, 2002; Pan y Yu, 2014). Barnes et al. (1979) reportaron que *Streptococcus*, *Lactobacillus* y *E. coli* son las bacterias más encontradas en el duodeno e íleon en pollitos de 2 semanas de edad.

La microflora intestinal está compuesta de 10^7 a 10^{11} bacterias por gramo de contenido intestinal (Lu *et al.*, 2003; Apajalahti, 2004; Albazaz y Büyükunalbal, 2014). Se calcula que el número de especies bacterianas en el tracto gastrointestinal generalmente varía de 400 a 500; al menos 38 cepas de bacterias anaerobias han sido aisladas en el ciego del pollo (Barnes *et al.*, 1979; Lu *et al.*, 2003). 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).

En los pollos, los principales sitios de actividad bacteriana son el buche y el ciego, y en menor escala, el intestino delgado. Una larga proporción de estas bacterias son gram positivas y principalmente incluyen anaerobios facultativos del buche hasta el íleon terminal, mientras que en el ciego adicionalmente contiene anaerobios estrictos que son los dominantes (Markovic *et al.*, 2009; Albazaz y Büyükunalbal, 2014).

La flora del buche esta principalmente compuesta de lactobacilos adheridos al epitelio así como enterococos, coliformes y levaduras. En la molleja y el proventrículo el bajo pH es el responsable de la reducción de la población bacteriana (Alpajalahti *et al.*, 2004). La flora bacteriana del íleon es más abundante, 10^5 a 10^8 UFC/g del contenido intestinal, existiendo predominio de las especies anaerobias estrictas, principalmente bacteroides, identificándose de modo habitual, estreptococos y enterobacterias (Alpajalahti, 2005).

El perfil microbiano intestinal puede ser alterado por diversos factores. Los cambios en la composición de dieta, la microflora y a su vez, la interacción entre ambas puede afectar el desarrollo intestinal, la arquitectura de la mucosa y la composición del moco del intestino (Apajalahti, 2004). 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).

Dada que las diferentes especies de bacterias tienen variadas preferencias por los sustratos y diferentes requerimientos nutricionales, la composición química del alimento determina la composición de la microflora intestinal (Apajalahti, 2004)

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 microorganismo 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 crecimiento (Apajalahti y Kettunen, 2002).

2.3 Enfermedades entéricas que afectan el rendimiento de pollos de engorde

Hoy en día se sabe que la microflora intestinal juega un rol importante en la mantención de la homeostasis intestinal, la cual es crítica para el mantenimiento óptimo de la salud aviar (Lee *et al.*, 2010). 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).

Clostridium perfringens es reconocido como un patógeno entérico en humanos y animales domésticos. La enteritis necrótica es una enfermedad aviar causada por estos organismos, lleva al desarrollo de lesiones necróticas en la pared intestinal (Craven, 2000).

Ortiz (2007) menciona que debemos ser capaces de controlar la colonización del intestino en el pollito de un día de edad 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 reproducción.

2.4 Aditivos promotores de crecimiento

Los promotores de crecimiento son las sustancias químicas y biológicas que son añadidas al alimento de ganadería (Perić *et al.*, 2009) capaces de aumentar la velocidad de crecimiento, mejorar la conversión alimenticia, disminuyendo el consumo de alimentos, 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).

Los antibióticos que son añadidos como promotores de crecimiento en el alimento en la avicultura, ayudan con la reparación de la microflora intestinal y mejoran el funcionamiento general del ave, mientras que protegen del establecimiento de alguna bacteria patógena específica del intestino (Dabiri *et al.*, 2009).

Rosen (1995) concluyó que de sus 12,153 revisiones en estudios alimenticios, los antibióticos promotores de crecimiento dieron una respuesta positiva en el 72 % del tiempo.

2.4.1. Antibióticos promotores de crecimiento (APC)

2.4.1.1. Definición

El término “promotor de crecimiento” se ha utilizado durante años para describir el uso de niveles sub-terapéuticos de antibióticos para mejorar el desempeño del crecimiento. Promotor de crecimiento es un término inadecuado para describir su uso, ya que no promueven el crecimiento como si 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 permiten al animal expresar su potencial genético de crecimiento sin compromiso alguno (Ferket, 2007).

Los antibióticos son los productos químicos obtenidos de ciertas cepas de microorganismos que en concentraciones bajas que pueden inhibir el crecimiento de otros microorganismos, pueden incluso causar su muerte (Visek *et al.*, 1978 y Shane, 2005, Mokhtari *et al.*, 2015)

En la avicultura, los antibióticos forman parte de la composición del pienso animal, para lo cual pueden actuar con dos fines claramente diferenciados: como terapéuticos o curativos y

como profilácticos o promotores para la mejora en el crecimiento y la eficiencia productiva del animal (Cancho *et al.*, 2000; McEwen, 2002; Jones y Ricket, 2003; Dibner y Richards, 2005; Landers *et al.*, 2012; Maritz, 2016).

2.4.1.2. Historia

Los primeros antibióticos fueron descubiertos por Alexander Fleming en 1928. Sin embargo, no fue hasta 20 años más tarde, en 1949, que los científicos descubrieron que los pollos y cerdos que consumían alimentos fermentados estimulaban su crecimiento (Cromwell, 2005).

El uso de antibióticos como promotores de crecimiento en la alimentación animal ha sido permitido en los países de la unión europea durante los últimos 50 años. El efecto de los antibióticos promotores de crecimiento fue descubierto en 1940, cuando se observó que los animales alimentados con micelios secos de *Streptomyces aureofaciens* conteniendo residuos de clortetraciclina mejoraron su crecimiento (Torres y Zarazaga, 2002; Castanon, 2007).

Moore *et al.*, (1946) y Jukes *et al.*, (1950), confirmaron que los antibióticos administrados en el pienso de pollos suplementados a pequeñas dosis causaban un incremento en la ganancia de peso. (Jones y Ricket, 2003; Dibner y Richards, 2005; Anadón, 2007).

En 1950, el FDA (Food and Droug administration) de los Estados Unidos aprobó el uso de los antibióticos como aditivos en la alimentación animal sin prescripción veterinaria (Jones y Ricket, 2003), el mismo caso ocurrió en Europa entre los años 50 y 60, donde cada estado estableció sus propias regulaciones acerca del uso de antibióticos en la alimentación animal (Feighner *et al.*, 1987; Castanon, 2007).

A partir del año 1970, el uso de antibióticos promotores de crecimiento fue incrementándose conforme se fue desarrollando la producción animal intensiva. Se han usado diferentes antibióticos como promotores del crecimiento observándose una mejora de la

conversión en los animales y una reducción de la morbilidad y mortalidad debidas a las enfermedades subclínicas y clínicas (Anadón, 2007).

Sin embargo a finales de los sesenta surgieron las primeras voces de preocupación sobre el incremento de la resistencia y la posible relación con el consumo de los antibióticos como APC. En 1970 se publicó que solamente podrían ser empleados como APC aquellos antibióticos que tuvieran efecto demostrado sobre el crecimiento animal, que fueran activos frente a las bacterias gram positivas y que no presentaran absorción intestinal para prevenir la presencia de residuos en la carne (Gaskins, 2001).

2.4.2. Modos de acción propuestos y sus efectos en la salud del ave

Considerables evidencias sugieren que los antibióticos como promotores de crecimiento modifican la microflora bacteriana o su actividad dentro del intestino, debido a que los antibióticos no mejoran los parámetros productivos en aves libres de gérmenes es una clara indicación de que su mecanismo de acción estaba ligado a sus efectos sobre la microflora intestinal (Coates, 1955 y 1963; Visek, 1978; Anderson, 2002).

Por lo tanto los antibióticos pueden reducir los efectos adversos del estrés inmunológico y 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 objetivo de numerosos estudios y publicaciones científicas. Sin embargo, el mecanismo exacto que regula el efecto promotor de crecimiento de los antimicrobianos aditivos alimentarios no está elucidado (McEwen *et al.*, 2002; Butaye *et al.*, 2003; Sarica *et al.*, 2005; Anadón, 2007).

Algunos de los antibióticos eficaces como promotores de crecimiento se absorben a nivel sistémico en el animal, por el contrario otros se absorben muy pobremente (Dibner y Richards, 2005; Anadón, 2007). 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).

Todos los antibióticos controlan el crecimiento y la proliferación de microorganismos; sin embargo, todos los antibióticos no logran este control por el mismo mecanismo (Ferket, 2007). Por consiguiente, los antibióticos se diferencian con respecto a su capacidad de influir en ciertos estados de enfermedad o promoviendo el crecimiento y eficacia del alimento (Engberg *et al.*, 2000; Miles *et al.*, 2006).

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; Anadón, 2007; Romero-Sánchez, 2009). Se pueden sugerir los siguientes modos de acción:

2.4.2.1. Interacción con la microflora intestinal

El mecanismo de los antibióticos promotores de crecimiento puede ayudar a entender el rol de las poblaciones microbianas en la salud del intestino y la productividad. Considerables evidencias sugieren que los promotores modifican la población microbiana intestinal y su actividad (Visek, 1978; Anderson, 2002). Por ejemplo, la alimentación con antibióticos no indujo crecimiento en animales libres de gérmenes (Coates *et al.*, 1963; Anderson, 2002). Fuller y col. (1984) 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.

Estudios previos han demostrado que la administración oral de antibióticos causa cambios en la población microbiana del intestino, los cuales se basan en la reducción del número de especies bacterianas intestinales (Visek, 1978; Gaskins, 2001; Collier *et al.*, 2003), y en la inhibición del crecimiento bacteriano (Cepero, 2006). Las bacterias Gram positivas de la microflora intestinal son el blanco principal de los antibióticos promotores de crecimiento, esta

bacteria compite con el hospedero por los nutrientes (Knarreborg *et al.*, 2002; Dibner y Richards, 2005, Castanon, 2007).

Existe una diferencia marcada entre la estructura de las vellosidades intestinales de los animales libres de gérmenes y de los animales convencionales, lo que demuestra que la mucosa sufre un daño continuo dependiente de la variabilidad de la flora intestinal y afecta adversamente a la absorción de los nutrientes (Solomon *et al.*, 1991; Anadón, 2007).

Muchos de los antibióticos promotores de crecimiento actúan previniendo que las bacterias se adhieran al epitelio intestinal, lo que significa que las toxinas bacterianas se liberarían dentro del lumen intestinal donde se desnaturalizarían por las enzimas digestivas; el efecto neto es que se desperdicia menos alimento para mantener la integridad intestinal (Anadón, 2007).

Ha sido supuesto que la microflora intestinal disminuye la absorción de nutrientes por un incremento en el grosor del tracto gastrointestinal, la tasa de asimilación y también un incremento exigencias nutricionales del anfitrión por el incremento en la renovación de la mucosa intestinal y por la competencia con el anfitrión por una parte de energía dietética y proteína (Apajalahti, 2004; Miles *et al.*, 2006)

A pesar de los beneficios que se le atribuyen a la microbiota intestinal, también implica un costo para el animal. Este incluye una competencia por los nutrientes y la producción de tóxicos, producto del catabolismo de los aminoácidos, el decremento de la digestibilidad, y la necesidad de incrementar la secreción de moco y de la renovación del epitelio intestinal, estos procesos evidentemente le requieren al animal una gran demanda energética que provoca un desbalance al organismo. Las bacterias también compiten por aminoácidos, reduciendo en consecuencia, la utilización de nitrógeno. Adicionalmente, ciertas bacterias que fermentan aminoácidos, producen sustancias que limitan la renovación celular intestinal y el crecimiento del animal (Jones y Rickett, 2003).

La competencia de la microflora del intestino delgado con el hospedero por otros nutrientes, 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).

Los antibióticos promotores de crecimiento trabajan en parte disminuyendo la carga microbiana en el intestino, causando una reducción de energía y proteína necesarias para el mantenimiento y nutrición de los tejidos intestinales. La energía requerida para mantener los intestinos representa aproximadamente 25% de las necesidades básicas metabólicas totales de un animal (Croom *et al.*, 2000; Ferket, 2007)

El 90% de 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). Por esta razón, el mantenimiento de una buena salud a nivel intestinal juega un papel clave en la reducción de gastos de mantenimiento y en el suministro para todo el sistema (Ferket, 2007; Romero-Sánchez, 2009).

2.4.2.2. Reducción de metabolitos bacterianos

Cada antibiótico tiene su modo de acción, lo que puede producir cambios en la composición, distribución topográfica y metabolismo de la flora entérica; así el antibiótico puede reducir la fermentación microbiana de glucosa y disminuir la producción de ácido láctico, ácidos grasos volátiles y amonio, conduciendo a una ganancia neta de energía por el animal (Anadón, 2007).

La fermentación bacteriana de los aminoácidos, produce catabólicos tóxicos que pueden impactar sobre la renovación de células intestinales y el crecimiento de la performance animal (Gaskins, 2001; Dibner y Richards, 2005). Ejemplos de estos catabólicos incluyen amoníaco, una variedad de aminas, fenoles e índoles. Todas impactan negativamente en la salud y performance del animal (Dibner y Richards, 2005).

Los compuestos fenólicos / aromáticos altamente tóxicos tales como el 4-metilfenol (p-cresol), 4-etilfenol, indol y el 3-metilindol (skatol) son productos de la degradación de la tirosina y el triptófano en el intestino y excretados en la orina; existiendo una correlación negativa entre la concentración urinaria de estos y la ganancia de peso en lechones destetados (Anderson, 2002). Innumerables especies bacterianas median estas reacciones: bacteroides, clostridium, enterobacterium, lactobacillus y Streptococcus (Dibner y Richards, 2005).

Visek (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 diseminación microbiana de los aminoácidos y de la hidrólisis de la urea mediados por la ureasa. Existe evidencia que sugiere que las altas concentraciones de amoniaco deprime el crecimiento. Esto se debe en parte al incremento en la renovación de células epiteliales en altos niveles de amoniaco (Visek, 1978; Dibner y Richards, 2005).

La reducción de los catabólicos de los aminoácidos y la prevención del catabolismo de la bilis son los mecanismos primarios por los cuales los antibióticos mejoran la performance animal (Visek, 1978; Feighner y Dashkevich, 1987; Anderson, 2002; Dibner y Richards, 2005; Lin, 2014). La desconjugación microbiana y descarboxilación de la bilis perjudica la absorción de lípidos por el animal y produce la degradación de productos tóxicos que pueden perjudicar el crecimiento (Anderson, 2002).

Muchas bacterias de la microflora incluyendo lactobacilos, enterococos, bifidobacterias, clostridium y bacteroides, son capaces de catalizar la desconjugación de los ácidos biliares (Engberg *et al.*, 2000) y dentro de estas bacterias intestinales, Lactobacillus (Dibner y Richards, 2005).

Entre las bacterias intestinales, *Streptococcus faecium* así como *C. perfringens* han sido sospechosas de ser responsables de la depresión del crecimiento en el pollo (Fuller *et al.*, 1979; Engberg *et al.*, 2000; Knarreborg *et al.*, 2002).

2.4.2.3. Aumento disponibilidad de nutrientes

Estudios basados en cultivos han demostrado que la actividad microbiana en el intestino delgado tiende a ser competitiva con el hospedero por la energía y los aminoácidos (Hedde y Lindsey, 1986; Feighner y Dashkevich, 1987; Anderson, 2002)

Ha sido comprobado que los antibióticos mejoran la salud intestinal y realzan la productividad por la modificación de las poblaciones microbianas intestinales (Anderson, 2002), llevando consigo una reducción del consumo de aminoácidos y de energía, lo que permite una mayor cantidad de nutrientes disponibles para el hospedero. Los antibióticos también reducen el peso y el espesor de la pared intestinal, aumentando la renovación de las células mucosales, efectos que están ligados a una mejora en la absorción de nutrientes (Visek 1978; Anadón, 2007).

Por ejemplo, la utilización bacteriana de glucosa para producir ácido láctico reduce la energía disponible para el hospedero (Visek, 1978; Anderson, 2002; Anadón, 2007). Casi el 6% de la energía neta en la dieta del cerdo puede perderse debido a la utilización de glucosa en el intestino delgado (Vervaeke *et al.*, 1979; Anderson, 2002).

El ácido láctico también aumenta la perístasis, debido al incremento de la tasa de tránsito de los nutrientes en el intestino (Saunders and Sillery, 1982; Gaskins, 2002; Anderson, 2002).

La actividad microbiana en el ciego y el colon tiende a ser cooperativa con el anfitrión (Hedde y Lindsey, 1986; Barnes *et al.*, 1979; Van der wielen *et al.*, 2000; Anderson, 2002; Dibner y Richards, 2005), se estima que 5 – 20% de la energía total del cerdo proviene de las fermentaciones bacterianas en la parte distal del intestino (Friend *et al.*, 1963). Dichas fermentaciones son producidas por bacterias anaerobias predominantes en ciego y colon que producen ácidos grasos volátiles (Barnes *et al.*, 1979).

Estos ácidos grasos contribuyen significativamente al suministro de energía de los animales. Además, las formas indisociadas de ácidos grasos de cadenas cortas juegan un papel importante en reducir el número de especies de bacterias “indeseables” en el ciego (Van der Wielen *et al.*, 2000; Snel *et al.*, 2002; Dibner, 2005), sobretodo especies gram negativas (Ferket, 2007) es decir crean una resistencia a la colonización por patógenos, fenómeno denominado exclusión competitiva (Gaskins, 2001).

Los ácidos grasos de cadenas cortas también estimulan la proliferación de células epiteliales del intestino y el tamaño de las vellosidades para así aumentar la superficie de absorción de nutrientes (Sakata y Inagaki, 2001; Dibner, 2005).

Las poblaciones bacterianas en el intestino delgado son mayores en orden de magnitud que las del intestino grueso (Stewart, 1997; Anderson, 2002) y es el intestino delgado, el principal sitio de absorción de nutrientes y energía (Anderson, 2002).

Por lo tanto se propone que las ventajas de los antibióticos promotores de crecimiento son resultado de la disminución sustancial en la población bacteriana y la consecuente alteración en las funciones del epitelio del intestino delgado, mientras que los cambios en las poblaciones microbianas del intestino grueso producen menos impacto en el crecimiento animal. En apoyo de esta hipótesis la mayoría de los antibióticos promotores de crecimiento tienen como blanco bacterias Gram positivas y es precisamente la microflora del intestino delgado predominante en bacterias Gram positivas (Stewart, 1997; Anderson, 2002).

Indudablemente la presencia de antibióticos en la digestión del estómago y del intestino delgado tiene efectos significativos sobre el tejido epitelial con una posible implicancia en la disminución del costo de energía del cuerpo para el mantenimiento de este tejido muy activo y también una mejora de la absorción de nutrientes (Parker and Armstrong, 1987).

2.4.2.4. Menor activación de la respuesta inmune

Las bacterias intestinales juegan un rol importante en el desarrollo del sistema inmune intestinal (Gaskins, 1996; Anderson, 2002). El estímulo bacteriano del sistema inmune intestinal es crucial para la inmunidad protectora (Coates, 1963; Gaskins, 2001). Sin embargo, un mecanismo potencial por el cual los antibióticos promotores de crecimiento ejercen sus efectos es disminuyendo las bacterias inmunogénicas que habitan en el intestino delgado (Anderson, 2002), es decir disminuyendo la carga microbiana entérica. El sobrestímulo del sistema inmunológico del anfitrión por la microflora residente podría perjudicar el crecimiento óptimo y el performance del ave (Cook, 2000; Ferket, 2007).

Roura et al. (1992) estudiaron la relación del estado de activación inmune en pollos de engorde y la habilidad de los antibióticos para permitir su crecimiento. Ellos también presentaron datos consistentes con el postulado que los antibióticos en el alimento podían permitir el crecimiento previniendo el estrés inmunogénico, asociados a cambios metabólicos causado por citoquinas (Anderson 2002; Allen *et al.*, 2013). El aumento de mediadores inmune como la Interleucina – 1 inducida por las bacterias entéricas han demostrado reducir la conversión alimenticia en animales con una microflora convencional (Kim, 2012).

El estrés también tiene efectos perjudiciales sobre el sistema inmune y el epitelio intestinal. Y el sistema neuroendocrino está implicado íntimamente en la respuesta del sistema inmune y epitelial en estrés. (Patterson y Burkholder, 2003).

En los animales en crecimiento cualquier proceso infeccioso es una forma común de estrés. Una reacción de estrés se suele manifestar por una disminución del crecimiento y por alteraciones de las necesidades nutricionales (Anadón, 2007).

La relación entre las citoquinas, el estrés inmunológico y el crecimiento es compleja. Una demanda del sistema inmune puede reducir el índice de crecimiento y la eficacia alimenticia. Esta respuesta del sistema inmune es mediada por citoquinas. Las citoquinas

inducen varias hormonas que incluyen la hormona liberadora de la corticotropina, prostaglandinas, glucagón, insulina y corticosteroides (Grunfeld *et al.*, 1996; Anadón, 2007).

En este contexto, la liberación de hormona liberadora de la corticotropina 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 median la respuesta 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, 1988).

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).

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)(Cuadro1).

Cuadro 1. Efectos fisiológicos, nutricionales y metabólicos atribuidos a los APC
(modificado de Rosen, 1995)

EFECTOS FISIOLÓGICOS		EFECTOS NUTRICIONALES		EFECTOS METABÓLICOS	
Tiempo de tránsito intestinal de alimento	↘	Retención energía	↗	Producción de amino	↘
Diámetro de pared intestinal	↘	Pérdida de energía intestinal	↘	Producción de aminas tóxicas	↘
Longitud de pared intestinal	↘	Retención de nitrógeno	↗	Producción de aflatoxinas	↘
Peso de pared intestinal	↘	Limitación del suministro de aminoácidos	↗	Oxidación de ácidos grasos	↘
Capacidad absorbiva intestinal	↗	Absorción de vitaminas	↗	Excreción de grasas en heces	↘
Humedad de heces	↘	Síntesis de vitaminas	↘	Síntesis de proteínas del hígado	↗
Estrés	↘	Absorción de elementos traza	↗	Fosfatasa alcalina intestinal	↗
Consumo de alimento	↗	Absorción de ácidos grasos	↗	Ureasa intestinal	↘
Renovación de células de la mucosa	↘	Absorción de glucosa	↗		
		Absorción de calcio	↗		
		Nutrientes en plasma	↗		

↗ indica incremento; ↘ indica reducción; → indica que no hay cambios

2.4.2.5. Ventajas de los APC en la producción

Desde el punto de vista de la producción, no hay duda de los beneficios de los APC: Aumentan la productividad, evitan pérdidas en el valor nutritivo del pienso y contribuyen a la prevención de infecciones subclínicas y a reducir la mortalidad. Todo ello tiene importantes repercusiones económicas (Cepero, 2006).

Aunque hay ciertas diferencias entre las distintas sustancias, desde el punto de vista nutricional las acciones de todos los APC se basan en la inhibición del crecimiento bacteriano

En el ámbito intestinal. La actividad antimicrobiana de los APC implica que las aves sanas no alcanzan la totalidad de su potencial genético a causa de la microbiota normal que puede usar para su proliferación componentes de la dieta, degradar las enzimas digestivas, adherirse a la pared intestinal, reduciendo la absorción de nutrientes (en particular de los lípidos), e incluso llegar a causar inflamación y colonización invadiendo la mucosa dañada. (Taylor, 2001; Cepero, 2006).

La magnitud de respuesta a los APC depende del tipo de crianza, de los procedimientos de desinfección, la edad de la granja y la calidad del alimento (Bedford, 2000; Ferket, 2007). Ha sido demostrado que los antibióticos mejoran la salud intestinal y realzan la productividad por la modificación de poblaciones microbianas intestinales (Anderson, 2002; Knarreborg *et al.*, 2002; Dibner y Richards, 2005)

La mayoría de ahorro de costos atribuido a los APC son consecuencia de una mejora de la conversión alimenticia y esta respuesta en crecimiento rápido es la más alta en animales genéticamente mejorados criados en sistemas de producción intensivos. 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 (Ferket, 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, fosforo y otros nutrientes en el medio ambiente (Cromwell, 1999; Carro y Ranilla, 2002; Ferket, 2007).

Los principales beneficios de los APC en la industria avícola son (Cepero, 2006; Ferket, 2007):

- Acercan la tasa de crecimiento al potencial genético.
- Mejoran el crecimiento en aves jóvenes en un 5-10%.
- Mejoran el índice de conversión (2-3%), y ahorran energía metabolizable.

- Tienen una relación eficacia/coste positiva
- Mejoran el bienestar físico de las aves.

Estos efectos, disminuyen con la edad, son más pequeños en aves que poseen un alto estatus sanitario. Por lo tanto, la magnitud de los efectos de los antibióticos promotores de crecimiento depende de la calidad del ambiente y del manejo. La actividad terapéutica de los antibióticos promotores de crecimiento es baja o nula, por lo que de poco sirven si se declaran en la manada las enfermedades infecciosas o parasitarias más clásicas en patología aviar; su acción se dirige especialmente a las bacterias Gram positivas, entre ellas *Clostridium spp.* Por esta razón juegan un papel en la prevención de patologías intestinales, en particular de la enteritis necrótica (Cepero, 2006).

Los promotores de crecimiento son usados para estimular el crecimiento, proteger la salud del ave y mantener al máximo el potencial y son añadidos a la dieta de aves (Adams, 1999; Mokhtari *et al.*, 2015).

2.4.2.6. Resistencia bacteriana y prohibición del uso de APC

En los últimos años, el uso veterinario de antibióticos, especialmente los empleados como promotores de crecimiento animal, está siendo objeto de duras críticas y presiones legales. La razón se debe a que, al parecer, estos agentes podrían ser los causantes directos del incremento de casos de resistencia a los medicamentos antimicrobianos administrados en la medicina humana (Cancho, 2000; Cevallos *et al.*, 2005)

El incremento de resistencia los antimicrobianos en bacterias que son importantes patógenos para el ser humano y animales es percibido como una amenaza para la salud pública (Acar y Rostel, 2003). La presencia de residuos antimicrobianos en los alimentos se ha asociados a distintos problemas: alérgicos, tóxicos y asociados a resistencias. La resistencia ha sido asociada largamente a la presencia de residuos de antibióticos en alimentos y es el riesgo más grande para la salud pública (FAO, 2004).

Uno de los primeros reportes de resistencia en alimentación animal fue hecho por Starr y Reynolds (1951) después de la alimentación experimental con estreptomicina en pavos. Otros investigadores han reportado una asociación entre la resistencia a tetraciclina cuando los antibióticos promotores de crecimiento se dan a los pollos (Dibner y Richards, 2005).

En 1969 se reportó al Parlamento Británico, un informe elaborado por un comité científico presidido por el Profesor Swann que, si bien reconocía la escasez en aquel momento de datos científicos para evaluar dichos riesgos, recomendó abandonar el uso en piensos de los antimicrobianos susceptibles de uso terapéutico, o con análogos empleados en medicina humana (Dibner y Richards, 2005; Cepero, 2006; Cervantes, 2007).

Países europeos como Suecia, Finlandia, Dinamarca y Alemania son los que más han estudiado las resistencias bacterianas a los antibióticos promotores del crecimiento. En 1986, el parlamento Sueco prohibió el uso de los antibióticos promotores del crecimiento (Anadón, 2007). La polémica, centrada principalmente en la posible selección de bacterias resistentes a los antibióticos y en la transmisión de genes que determinan dichas resistencias, aumento tras la publicación de trabajos científicos que apoyaban esta hipótesis. En la Unión Europea se han restringido los APC cada vez más desde 1997, comenzando con la avoparcina (Cepero, 2006).

La comisión Europea en 1997 indicó que se llevara a cabo un programa de vigilancia sobre la aparición de bacterias resistentes a antibióticos usados como aditivos alimentarios en bacterias aisladas a partir de cerdos y pollos de engorde en mataderos de seis estados miembros de la Unión Europea (Casewell *et al.*, 2003). Esta obligación de vigilancia de la resistencias en bacterias de animales se reconfirme con el Reglamento (CE) n° 2821/98 del Consejo del 17 de diciembre de 1998 suspendiendo el uso de otros cuatro antibióticos (Zinc bacitracina, virginiacina, tilosina fosfato y espiramicina) como promotores de crecimiento y en alimento animal, dado que se habían detectado genes de resistencia para macrólidos (tilosina y espiramicina), por lo tanto existía el riesgo de que se pudiera presentar resistencia cruzada en el hombre para los macrólidos: eritromicina, azitromicina, claritromicina, entre otros, o bien con

lincosamidas y estreptograminas. Al final, los antibióticos como promotores de crecimiento han sido prohibidos a partir del 31 de diciembre del 2005, a pesar de que su uso es defendido o demandado (Cevallos *et al.*, 2005; Anadón, 2007).

Tras las crisis registradas en Inglaterra por el mal de las vacas locas y en Bélgica por la identificación de dioxinas en pollo, la sanidad y la nutrición animal son puntos de control primordiales dentro de la Unión Europea. Estos puntos son el origen de la seguridad alimentaria que tanto exigen y reclaman los consumidores de productos de origen animal (Cancho *et al.*, 2000; Carro y Ranilla, 2002) 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 (Carro y Ranilla, 2002).

A diferencia de la Unión Europea hubo poca actividad regulatoria en cuanto al empleo de APC en los Estados Unidos. Sin embargo el uso de APC está bajo escrutinio (Angulo, 2004) y es la presión del consumidor la que afecta el comercio para remover los APC del alimento (Dibner y Richards, 2005).

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 (Cuadro 2) (McEwen *et al.*, 2002). En este 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; Dibner y Richards, 2005).

Reuniones recientes entre la Poultry Science Association y la Western Poultry Disease Conference (WPDC) incluyen esta temática entre sus sesiones, sus reportes y otros procedimientos discutiendo la existencia de evidencia científica significativa que asocie la resistencia a antibióticos en alimento animal con infecciones resistentes en humanos (Dibner y Richards, 2005; Cervantes, 2007).

Es claro que hay bacterias resistentes a los antimicrobianos, y que están presentes en los animales, pero su contribución a la existencia o variedad de microbios resistentes en humanos sigue siendo muy controvertida (Cepero, 2006).

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

Propósito	Bovino	Cerdos	Aves
Tratamiento de infecciones	Amoxicilina	Amoxicilina	Eritromicina
	Cefapirina	Ampicilina	Fluoroquinolona
	Eritromicina	Clortetraciclina	Gentamicina
	Fluoroquinolona	Gentamicina	Neomicina
	Gentamicina	Lincomicina	Penicilina
	Novobiocina	Sulfametazina	Espectinomina
	Penicilina	Tiamulina	Tetraciclinas
	Sulfonamidas	Tilosina	Tilosina
	Tilmicosina		
	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		

Hay una fuerte campaña para desterrar el uso de antimicrobianos en la producción animal, basada en la idea de que las moléculas de algunos aditivos presentan semejanza con antibióticos

utilizados en terapias en medicina humana y que a través del uso indiscriminado y continuo pueden inducir multirresistencias a estas drogas (Araujo, 2007).

En realidad hasta hoy no se ha establecido claramente una relación directa entre el uso de APC y el aumento de resistencias bacterianas a los antibióticos, la mayoría de estudios que propugnan esta tesis se basan en evidencias circunstanciales (Cepero, 2006).

A lo largo de los años, varios grupos de investigación han estudiado los problemas de seguridad de los antibióticos y han concluido básicamente que no existe una relación directa entre los antibióticos usados en animales y en la salud humana (Cromwell, 1999; Maritz, 2016).

2.5. Tilosina

La tilosina es un antibiótico del grupo de los macrólidos, producto de fermentación de *Streptomyces fradiae* cuyos estudios sobre su origen lo ubican en el suelo de Tailandia y patentado por primera vez en 1965 (Sumano y Gutiérrez, 2010).

La tilosina es activa contra Grampositivos, y en especial sobre *Mycoplasma gallisepticum* pero también actúa sobre algunos Gramnegativos. En muchos países se encuentra registrados para el uso exclusivo en veterinaria mientras que en algunos países también está registrado para su uso como promotor de crecimiento en aves, cerdos y ganado (Lewicki, 2006).

Este antibiótico tiene dos sales de uso en avicultura: el tartrato y el fosfato. El tartrato es la sal utilizada en el agua de bebida; muestra una rápida y mejor absorción en intestino. Para la pre mezcla se prefiere el fosfato, que es más estable en el alimento, pero la absorción es menor (Lewicki, 2006; Sumano y Ocampo, 2006; Sumano y Gutiérrez, 2010).

2.5.1. Estructura y características físico-químicas

La tilosina es la combinación de cuatro antibióticos macrólidos. El principal componente de la combinación es Tilosina A (>80%). La tilosina B (desmicosina), tilosina C (macrocina) y tilosina D (relomicina) también pueden estar presentes. Estos cuatro componentes contribuyen a potenciar la tilosina (Lewicki, 2006).

La tilosina posee un anillo lactonamacrocíclico de 16 átomos, su fórmula condensada es C₄₆H₂₂NO₁₇. Es un polvo de color blanco a amarillo opaco con pKa de 7.1 y peso molecular de 916.14 Da. Es soluble en agua e insoluble en metanol, etanol, acetona, cloroformo y éter. Se combina con minerales o ácidos orgánicos para producir sales más solubles (algunos ejemplos son el tartrato y el fosfato) con lo que se modifican algunas propiedades (Lewicki, 2006; Sumano y Ocampo, 2006; Sumano y Gutiérrez, 2010) (Figura 1).

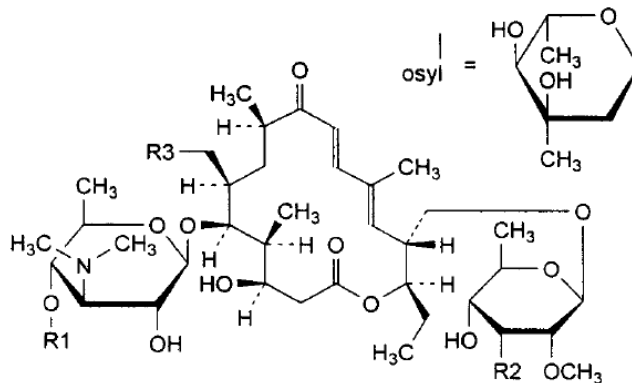


Figura 1. Estructura química de tilosina (Lewicki, 2006)

2.5.2. Mecanismo de acción

La tilosina es un agente bacteriostático cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de proteínas (Lewicki, 2006). El mecanismo preciso por el cual los macrólidos inhiben la síntesis de proteínas depende de la estructura química de la molécula (Gaynor *et al.*, 2003).

Los macrólidos se unen en forma reversible al sitio P, que se encuentra cerca del dominio V del componente 23S de la subunidad 50S. Actúan inhibiendo la translocación durante la síntesis

proteica bacteriana. Finalmente, los macrólidos se ubican 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, 2007).

2.5.3. Farmacocinética

La tilosina tartrato se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal, sobre todo a nivel de duodeno; el fosfato de tilosina presenta una menor absorción (Sumano y Gutiérrez, 2010). La tilosina base se absorbe con rapidez por vía SC o IM (Lewiki, 2006; Plumb, 2008). La tilosina tiene una buena distribución en tejidos y llega con velocidad a hígado, pulmones, tráquea, sacos aéreos, ovario, musculo y riñones, no tiene buena distribución a líquido cefalorraquídeo (Sumano y Gutiérrez, 2010). Se excreta en grandes cantidades a través de la bilis y la orina; además se concentra mucho en ciego, recto y heces (Sumano y Ocampo, 2006; Plumb, 2008; Sumano y Gutiérrez, 2010).

2.5.4. Usos en Medicina Veterinaria

La tilosina es un macrólido utilizado amplia y exclusivamente en medicina veterinaria y está indicado como promotor del crecimiento en forma de sal fosfato en la premezcla para animales de producción (Sumano y Ocampo, 2006).

El control y prevención de clostridios y micoplasma en la avicultura (Sumano y Gutiérrez, 2010; Cerdá, 2011) mediante el uso de antibióticos sigue siendo en la actualidad una de las principales medidas para disminuir las pérdidas ocasionadas por estos agentes. Los antibióticos de mayor uso para tratamientos preventivos y curativos en campo son la tilosina, la tiamulina y la asociación lincomicina-espectinomicina (Cerdá, 2011; Kim *et al.*, 2012). En diversas investigaciones se ha podido demostrar el efecto de la tilosina, disminuyendo la colonización temprana de *C. perfringens* en el desarrollo del polluelo y así disminuir la presentación de enteritis necrótica (Collier *et al.*, 2003; Martel *et al.*, 2004).

La enteritis necrótica puede surgir como un problema en países en los que el empleo de compuestos antimicrobianos en el alimento ha sido restringido. La forma subclínica de esta enfermedad ocasiona una marcada reducción en el rendimiento productivo y es conocida como “clostridiasis”; otra condición subclínica conocida es la “hepatitis” o “colangiohepatitis” (Lovland y Kaldhasdal, 1999; Sasaki *et al.*, 2003). El control de colangiohepatitis y de enteritis subclínica en granjas recurrentes requiere la administración de APC en el alimento (Kaldhusdal *et al.*, 2001).

Entre los antibióticos promotores de crecimiento más activos y eficaces para prevenir dichas enfermedades se encuentra la tilosina. Estos problemas se han ido incrementando en los últimos años en toda la Unión Europea como consecuencia de la prohibición del uso de antibióticos (Cepero, 2006).

2.6. Enramicina

La enramicina es un antibiótico polipéptidico, obtenida por primera vez en el año 1968 por Higashide y colaboradores producto de la fermentación de *Streptomyces fungicidicus*, la cual se aisló de una muestra de tierra en Nishinomiya (Higashide *et al.*, 1968; Sumano y Gutiérrez, 2010; FAMIC, 2014). Tiene una actividad bactericida principalmente sobre las bacterias Gram positivas y un efecto promotor de crecimiento en pollos y cerdos (Kawakami *et al.*, 1971; Sumano y Gutiérrez, 2010; FAMIC, 2014). En condiciones aeróbicas y anaeróbicas posee una buena actividad contra *Clostridium perfringens*, responsable de la enteritis necrótica en aves (Sumano y Gutiérrez, 2010).

La enramicina, llamada también enduracidina, enradin, enduracidinhydrochloride, debido al gran tamaño de su molécula (2355.30 g/mol) no es absorbido en el tracto intestinal, permanece en el lumen donde inhibe a las bacterias patogénicas favoreciendo el crecimiento de una microflora intestinal balanceada (MSD, 2015).

2.6.1. Estructura y características físico-químicas

La estructura de la enramicina está compuesta de 17 aminoácidos, 16 de los cuales forman un péptido lactonamacrocíclico, complementada por diferentes ácidos grasos (Hatano, 1984; Castiglione *et al.*, 2005, Yin *et al.*, 2010; MSD, 2015).

La enramicina se encuentra formado por dos moléculas: la enramicina A (enduracin A) y la B (enduracin B) (Sumano y Gutiérrez, 2010), las cuales se diferencian por un carbono unido a la cadena lipídica (Hatano *et al.*, 1984; Castiglione *et al.*, 2005).

Producido como un líquido gris - marrón, fácilmente soluble en ácido clorhídrico diluido y en dimetilformamida pero ligeramente soluble en agua y metanol y muy ligeramente soluble en acetona, etanol, cloroformo y bencina (FAMIC, 2014) (Figura 2).

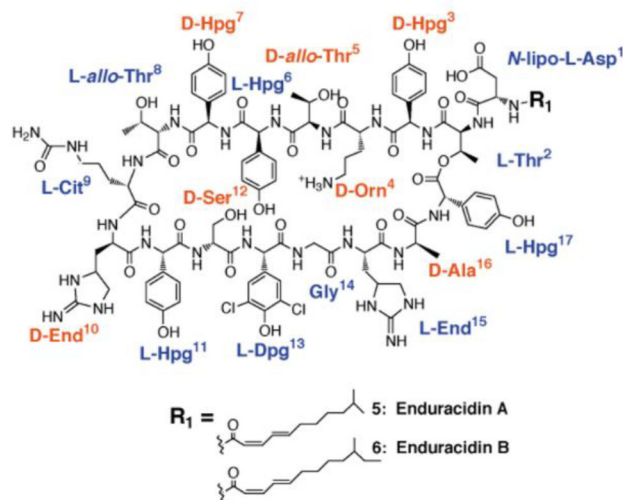


Figura 2. Estructura química de los antibióticos enduracina A y B

2.6.2. Mecanismo de acción

La enduracidina y la ramoplanina comparten una serie similares estructuras que apuntan a un farmacoforo antibiótico bioactivo en común (Cudic *et al.*, 2002).

Al igual que la ramoplanina, la enramicina inhibe la biosíntesis de peptidoglucano bacterial por la unión a intermediarios lipídicos I y II. La captura física de los lípidos I y II ocluye estos sustratos para la utilización apropiada de la enzima MurG y las transglicosilasas en la última etapa de la biosíntesis de peptidoglucano (Cudic *et al.*, 2002). La enramicina actúa inhibiendo la síntesis de peptidoglucano evitando así formación de la pared celular (Tsuchiya, 1968; Matsubishi, 1969; Sumano y Gutierrez, 2010).

2.6.3. Farmacocinética

Dado que no es absorbida en el tubo gastrointestinal, no hay riesgos de encontrar residuos en tejidos, se excreta en las heces y entre el 83 al 97% del principio activo se puede recuperar después de 72 horas de la ingestión (MSD, 2015). Por lo general, la enramicina se utiliza en la forma monohidroclorada. No se ha reportado resistencia cruzada con otros agentes antibacterianos (Sumano y Gutierrez, 2010).

2.6.4. Usos en Medicina Veterinaria

La enramicina fue evaluada como un agente terapéutico en los seres humanos poco tiempo después de su descubrimiento (Tanayama *et al.*, 1968; Kawakami *et al.*, 1971). Debido a que es un péptido de gran peso, la enramicina no tiene biodisponibilidad oral por esta razón se evaluó como inyectable vía intravenosa (Tanayama *et al.*, 1968; IPEXL. 1972). La baja solubilidad en el plasma sanguíneo de la enramicina llevo a realizar pruebas de inyección intramuscular en forma de suspensión en detergentes iónicos, los resultados indicaron un inaceptable efecto acumulado se estaba produciendo como resultado de la precipitación (Matsuzawa, 1969). En 1980 se designó su uso como aditivo para piensos.

La enramicina como aditivo en los alimentos posee un fuerte efecto inhibitorio sobre *Clostridium perfringens* en pollo (SPHA, 2006), el cual es una de las principales bacterias que encontramos en el intestino de los pollos, incluso cuando están sanos pero cuando las aves sufren el estrés por una enfermedad o por cualquier otra causa, se generan desequilibrios entre los diferentes integrantes de la microflora bacteriana natural del intestino y esto puede generar retraso en la ganancia de peso y el crecimiento, y aumentar la conversión alimenticia (Zavala, 2007).

La enramicina actúa inhibiendo a las enzimas que utiliza *Clostridium* para penetrar en la pared del intestino. La manera como la enramicina se une a los microorganismos, es único entre los promotores del crecimiento, lo que hace menos probable que las aves desarrollen resistencia a la enramicina, lo que representa una ventaja significativa sobre los demás promotores (Vargas, 2010). Kamran et al. (2013) y EI-Husseiny et al. (2008) demostraron que las dietas suplementadas con enramicina (120g/tonelada) evidencia un incremento en la ganancia de peso y una mejora en la conversión alimenticia (Wang et al., 2016).

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Lugar de estudio:

La crianza de las aves se realizó en el galpón experimental del Laboratorio de Patología Aviar 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 Enero, Febrero y Marzo del año 2013.

3.2. Materiales:

3.2.1 Animales

Se utilizaron 400 pollos de engorde, machos, de la línea Cobb Vantress 500, de un día de edad; divididos en cuatro tratamientos de 100 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 (Cuadro3). 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.

Cuadro 3. Tabla de composición y valor nutricional calculado en las dietas experimentales para pollos de engorde.

INGREDIENTE	DIETA	
	INICIO (%)	CRECIMIENTO (%)
Maíz Amarillo	49.804	50.094
Torta de soya	37.440	30.866
Aceite de soya	6.215	7.962
Afrecho de trigo	0.000	5.000
Harina de pescado 67	2.500	2.500
FOSBIC	1.746	1.552
Carbonato de calcio	0.734	0.494
DL Metionina	0.333	0.276
Sal común	0.303	0.228
Bicarbonato de sodio	0.120	0.230
Lisina HCl	0.215	0.209
PreMezcla VM Pollos	0.120	0.120
Cloruro colina 60	0.100	0.100
Secuestrante	0.100	0.100
ANTIBIOTICO*	0.100	0.100
Treonina-L	0.070	0.069
Antihongo	0.050	0.050
Antioxidante	0.050	0.050
Total	100.000	100.000
Nutrientes (Calculado)		
E. Metabolizable, Kcal/kg	3100.00	3200.00
Proteína cruda, %	24.26	21.85
Lisina total, %	1.54	1.37
Met+Cis total, %	1.10	0.98
Treonina total, %	1.00	0.90
Triptofano total, %	0.28	0.25
Calcio, %	0.95	0.80
Fósforo disponible, %	0.47	0.44
Sodio, %	0.20	0.20

*Promotor de crecimiento de tipo antibiótico proporcionado por ilender.

3.2.3 Promotores de crecimiento evaluados

Como promotores de crecimiento se utilizó la Tilosina fosfato a dosis máxima, enramicina a dosis mínima y enramicina a dosis máxima, administrados en la dieta durante toda la campaña, excepto el periodo de retiro, siguiendo el siguiente programa:

Tratamiento 1: control sin promotor

Tratamiento 2: Enramicina al 8% Dosis máxima: 10 ppm vía alimento.

Tratamiento 3: Enramicina al 8% Dosis mínima: 5 ppm vía alimento.

Tratamiento 4: Tilosina fosfato al 25% Dosis máxima: 55 ppm vía alimento.

3.2.4 Programa de vacunación

Las aves recibieron el siguiente programa de vacunación:

Día 1: Enfermedad de Marek, Bronquitis Infecciosa y Enfermedad de Newcastle.

Día 10: Contra la Enfermedad de Newcastle (La sota clonada)

3.2.5 Equipos y materiales

Se usaron comederos tipo tolva, bebederos tipo tongo y tipo campana, como fuente de calor se usaron campanas a gas, cama de viruta, mangueras y válvulas de gas, nórdex plásticos de separación, mallas divisoras y cercos de plástico para corrales experimentales, termómetros ambientales digitales, balanza digital.

3.3. Métodos:

3.3.1 Tamaño muestral

Se calculó el tamaño muestral para una diferencia de medias en muestras independientes mediante al paquete estadístico R Versión 3.3.1 con un poder de la prueba de 80% y un nivel de significancia de 5%, obteniéndose al menos 4 unidades experimentales (repeticiones) por tratamiento para una diferencia esperada de 50 gramos entre grupos con una desviación estándar de 20 gramos, sin embargo, por razones de logística se implementaron 5 unidades experimentales de 20 pollos cada una.

3.3.2 Diseño experimental

Las aves fueron distribuidas en un diseño completamente al azar con el fin de evitar que cualquier alteración medioambiental afecte a un solo grupo. Los grupos estuvieron compuestos de 4 tratamientos de 100 aves por grupo, con 5 repeticiones de 20 pollos cada una, en un área de 2.25 m² por cada corral, haciendo una densidad 24 Kg/m².

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 Enramicina en el alimento, a una dosis de 10 ppm tanto en el alimento iniciador como el de crecimiento.

Tratamiento 3 (T3): Aves control positivo que recibieron el antibiótico Enramicina en el alimento, a una dosis de 5 ppm tanto en el alimento iniciador como el de crecimiento.

Tratamiento 4 (T4): Aves control positivo que recibieron el antibiótico Tilosina fosfato en el alimento, a una dosis de 55 ppm tanto en el alimento iniciador como el de crecimiento.

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, cortinas internas y 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 de los pollitos, el galpón fue previamente temperado y se colocaron dentro de los corrales previamente recubiertos con un nordex protector hasta los 12 días de edad en promedio. Se implementó un programa de luz que duro hasta los 21 días de edad.

La alimentación fue *ad libitum* se utilizaron bebederos tipo tongo y bebederos automáticos tipo campana 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. Porcentaje de mortalidad: Registrados diariamente por cada tratamiento hasta el término del estudio.

$$\text{Mortalidad total: } \frac{\text{Total de aves muertas x 100}}{\text{Número de aves inicial}}$$

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

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

3.5. Análisis de datos:

El peso corporal, ganancia de peso, el consumo de alimento, la conversión alimenticia y la eficiencia productiva europea fueron evaluados al final del estudio mediante análisis de varianza de una vía, con análisis de Bartlett para comprobar la homogeneidad de varianzas entre tratamientos. Comparaciones múltiples entre los parámetros promedio según tratamientos fueron analizadas mediante análisis de Bonferroni. Para ello se usó el programa estadístico R Versión 3.3.1.

IV. RESULTADOS

4.1. Peso corporal:

Los resultados de peso corporal son presentados en detalle en el (Cuadro 4). El peso promedio del primer día de edad fue similar en los cuatro grupos de tratamiento. A partir de la cuarta semana hasta la sexta, los pesos corporales fueron mayores en el tratamiento 4, seguido por el tratamiento 3 con excepción de la última semana, en la que se evidencio un ligero incremento en el tratamiento 2. El menor peso lo obtuvo el grupo control. El análisis de varianza demostró diferencia estadística significativa sobre los pesos corporales entre el grupo control contra los tratamientos 2, 3 Y 4 ($p < 0.05$).

Cuadro 4. Peso corporal semanal de pollos de engorde por tratamiento hasta la sexta semana de edad

Edad (Sem)	Peso Corporal (g)			
	Tratamiento 1	Tratamiento 2	Tratamiento 3	Tratamiento 4
Día 0*	48 ± 4.47 ^a	46 ± 5.48 ^a	50 ± 0.00 ^a	48 ± 4.47 ^a
Sem 1	176 ± 5.48	174 ± 5.48	176 ± 11.40	176 ± 8.94
Sem 2	492 ± 8.37	480 ± 17.32	496 ± 18.17	494 ± 16.73
Sem 3	940 ± 33.17	918 ± 71.20	944 ± 49.80	940 ± 35.36
Sem 4	1418 ± 22.80	1420 ± 74.50	1474 ± 57.27	1482 ± 69.07
Sem 5	2032 ± 52.15	2140 ± 40.62	2170 ± 51.48	2172 ± 94.45
Sem 6**	2700 ± 33.91 ^a	2830 ± 34.64 ^b	2814 ± 77.65 ^b	2862 ± 108.259 ^b

*Letra similares indican igualdad en los pesos promedio según tratamientos ($p\text{-valor} \geq 0.05$)

**Letras diferentes indican diferencias estadísticas entre tratamientos ($p\text{-valor} < 0.05$)

4.2. Ganancia de peso:

A la cuarta semana, los tratamientos 3 y 4 obtuvieron mejores valores de ganancia de peso que el control y el tratamiento 2, sin embargo para la quinta semana el tratamiento 2 presentó mayores valores que los otros tratamientos. En la sexta semana, los tratamientos 2 y 4 lograron mayor velocidad de crecimiento que los otros dos grupos, mientras que la diferencia entre ellos fue mínima. El análisis de varianza no encontró diferencia entre tratamientos para este parámetro durante todo el estudio (p-valor = 0.331) (Cuadro 5).

Cuadro 5. Ganancia de peso acumulado semanal por tratamientos hasta la sexta semana de edad.

Edad (Sem)	Ganancia de peso semanal (g)			
	Tratamiento 1	Tratamiento 2	Tratamiento 3	Tratamiento 4
1	130 ± 0.00	130 ± 7.07	130 ± 10.00	134 ± 5.48
2	314 ± 8.94	308 ± 16.43	322 ± 13.04	316 ± 11.40
3	452 ± 25.88	432 ± 65.73	448 ± 38.34	446 ± 33.62
4	478 ± 41.47	504 ± 11.40	528 ± 64.19	538 ± 59.33
5	614 ± 40.37	720 ± 67.45	696 ± 36.47	690 ± 62.05
6*	668 ± 32.71 ^a	690 ± 20.0 ^a	646 ± 60.66 ^a	692 ± 49.70 ^a

4.3. Consumo de alimento acumulado:

Las aves del tratamiento 2 tuvieron el menor consumo de alimento seguido del tratamiento 3. Al final del estudio, el tratamiento 2 consumió 0.082 g/ave menos que el tratamiento 3, 0.104 g/ave menos que el tratamiento 4 y 0.116 g/ave menos que el control. Sin embargo estos valores no presentaron diferencias significativas entre tratamientos a lo largo del experimento (p-valor = 0.1945) (Cuadro 6).

Cuadro 6. Consumo de alimento acumulado semanal por tratamiento hasta la sexta semana de edad.

Edad (Sem)	Consumo alimento acum. (g)			
	Tratamiento 1	Tratamiento 2	Tratamiento 3	Tratamiento 4
1	162 ± 32.71	156 ± 8.94	176 ± 30.50	174 ± 27.08
2	542 ± 51.67	510 ± 12.25	534 ± 30.50	568 ± 37.68
3	1126 ± 65.04	1098 ± 49.19	1144 ± 47.22	1148 ± 34.21
4	2020 ± 68.56	1980 ± 36.06	2058 ± 38.34	2052 ± 17.89
5	3186 ± 98.13	3122 ± 80.75	3198 ± 54.50	3216 ± 27.02
6 *	4592 ± 99.35 ^a	4476 ± 124.62 ^a	4558 ± 63.01 ^a	4580 ± 40.0 ^a

4.4. Conversión alimenticia:

Los resultados de índice de conversión alimenticia son presentados en el (Cuadro 7). Los animales del tratamiento 2 obtuvieron un mejor índice de conversión alimenticia seguido por los del grupo tratamiento 4. El grupo control obtuvo el peor índice de conversión mostrando diferencia significativa con el resto de los tratamientos (p<0.05).

Cuadro 7. Conversión alimenticia semanal por tratamiento hasta la sexta semana de edad.

Edad (Sem)	Conversión alimenticia			
	T1	T2	T3	T4
1	0.92 ± 0.18	0.88 ± 0.03	0.99 ± 0.17	0.97 ± 0.13
2	1.10 ± 0.09	1.06 ± 0.05	1.08 ± 0.06	1.15 ± 0.09
3	1.20 ± 0.05	1.20 ± 0.04	1.21 ± 0.04	1.22 ± 0.06
4	1.43 ± 0.032	1.40 ± 0.05	1.40 ± 0.04	1.39 ± 0.07
5	1.57 ± 0.03	1.46 ± 0.05	1.48 ± 0.03	1.48 ± 0.06
6**	1.70 ± 0.03 ^a	1.58 ± 0.04 ^b	1.62 ± 0.05 ^b	1.60 ± 0.05 ^b

**Letras diferentes indican diferencias estadísticas entre tratamientos (p-valor<0.05)

4.5 Mortalidad

La mortalidad acumulada durante el estudio fue similar entre las aves del T1 (control) y T2; no se observó mortalidad acumulada en las aves de T4. Los porcentajes de mortalidad fueron estadísticamente iguales entre tratamientos (p-valor>0.05) (Cuadro 8).

Cuadro 8. Mortalidad total de cada tratamiento a los 42 días

Tratamientos	Mortalidad (ave)	Causas de muerte	Total (%)	% viabilidad
T1	4	Descarte por cojeras, colibacilosis, muerte súbita	4	96
T2	4	Descarte por cojeras, colibacilosis, muerte súbita	4	96
T3	2	Descarte retraso, colibacilosis	2	98
T4	0	--	0	100

4.6. Índice de Eficiencia Productiva Europea (IEPE):

El Índice de Eficiencia Productiva Europea evalúa el desempeño integral de las aves experimentales. Según el (Cuadro 9). La mejor eficiencia productiva fue obtenida por tratamiento 4 (426.46), habiendo obtenido 63.63 puntos más de IEPE que tratamiento control, 17.81 más que el tratamiento 2 y 21.2 más que el tratamiento 3. El tratamiento control mostró diferencia significativa con el resto de los tratamientos ($p < 0.05$).

Cuadro 9. Índice de Eficiencia Productivo Europeo (IEPE) por tratamiento a la sexta semana de edad.

Edad (Sem)	IEPE			
	Tratamiento 1	Tratamiento 2	Tratamiento 3	Tratamiento 4
6**	362.83 ± 10.65 ^a	408.65 ± 22.23 ^b	405.26 ± 18.11 ^b	426.46 ± 29.15 ^b

**Letras diferentes indican diferencias estadísticas entre tratamientos ($p < 0.05$)

V. DISCUSIÓN

Las principales metas en la industria de producción de pollos de engorde se obtienen a través de una mayor velocidad de ganancia de peso y una mejora de la eficiencia alimenticia, lo cual se logra manteniendo la salud intestinal del ave. Los problemas entéricos de tipo subclínico como los que ocasionan las coccidias y clostridios son obstáculos para la obtención de mejores parámetros productivos. La enteritis necrótica aviar o clostridiosis causada por el *Clostridium perfringens* genera pérdidas económicas debido al bajo rendimiento productivo o a la mortalidad. Los antibióticos promotores de crecimiento utilizados como aditivos en el alimento de las aves han sido la opción más utilizada para prevenir y controlar estos problemas.

La tilosina fosfato, tradicionalmente utilizada con fines terapéuticos en infecciones por *Mycoplasma*, se utiliza como promotor de crecimiento que además de actuar a nivel local en el intestino también posee actividad sistémica debido a que es capaz de absorberse en la luz intestinal.

El antibiótico promotor enramicina posee un fuerte efecto inhibitorio sobre *Clostridium perfringens* en el pollo. Debido a su alto peso molecular, la enramicina no es absorbida en el intestino por lo que posee solo acción local. Lo que hace menos probable el desarrollo de resistencia a los antibióticos.

En el presente trabajo se evaluó el efecto de la suplementación de tilosina fosfato y la enramicina sobre los parámetros productivos de pollos de engorde.

Con respecto al peso corporal se observó que al final del experimento, los pollos del T4 obtuvieron el mejor peso corporal (2.862 g) con una diferencia de 0.162 gramos más que el control (2.700 g), 0.032 más que el T2 (2.830) y 0.048 más que el T3 (2.814). El análisis de varianza de una vía demostró diferencia estadística significativa entre los pesos corporales del grupo control contra los tratamientos 2, 3, 4 ($p < 0.05$). Estos resultados no coinciden con los encontrados en los trabajos por: Guaranga (2012,) que evaluó el efecto de la enramicina al 8% a dosis de 75, 100 y 125 g/tn en pollos de engorde criados hasta los 49 días de edad, encontrando que el grupo alimentado con enramicina 100 g/tn obtuvo el mayor peso corporal (2.625 Kg) comparado con el control (2.595 kg) sin embargo no se obtuvieron diferencias significativas. Osorio (2010) y González (2011) en un experimento similar realizado en pollos de engorde, 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.

En cuanto a la ganancia de peso las aves del T2 y T4 obtuvieron resultados superiores en comparación con el control y el T3. No se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$) entre tratamientos hasta los 42 días de edad. Estos resultados coinciden con el trabajo realizado por Rosas (2014), quien compara el rendimiento productivo de pollos de engorde suplementados con tilosina fosfato como promotor de crecimiento en dosis mínima y máxima, la tilosina dosis mínima obtuvo una ganancia de peso semanal de 33 gramos más que el control y 32 gramos más que la tilosina a dosis máxima, pero sin diferencias significativas ($p > 0.05$), coincidiendo con nuestros resultados. Wang et al. (2016) y Kamran et al. (2013) en un experimento similar en pollos de engorde si encontraron diferencias significativas en cuanto a ganancia de peso al administrar enramicina 5ppm y 120 g/ton respectivamente como promotores de crecimiento comparados contra el grupo control.

El consumo de alimento fue menor en el T2, consumiendo 116 gramos menos que el grupo control, 104 gramos menos que el T4 y 82 gramos menos que el T3, sin embargo estos valores no presentaron diferencias significativas entre tratamientos a lo largo del experimento; este resultado coincide con Rosas (2014), quien reportó un menor consumo de alimento en pollos suplementados con tilosina a dosis mínima de 40 ppm, 65 gramos menos que el grupo control, aunque sin diferencias significativas. Por otro lado Guaranga (2012) obtuvo un menor consumo en los animales alimentados con enramicina al 8% a una dosis de 125g/tn (80 gramos menos que el grupo control), encontrando diferencias significativas ($p < 0.05$).

Con respecto al índice de conversión alimenticia, el T2 obtuvo un resultado favorable con 0.12 puntos menos que el grupo control, 0.04 puntos menos que el T3 y 0.02 puntos menos que el T4. El grupo control obtuvo el peor índice de conversión mostrando diferencia significativa con el resto de los tratamientos ($p < 0.05$). Este resultado constata el beneficio del uso los APC sobre la mejora en el índice de conversión alimenticia reportado por varios autores (Anderson, 2002, Dibner y Richards, 2005) en la industria aviar a lo largo de los años. Si comparamos con los valores del estándar de la línea Cobb para machos, que recomienda un índice de conversión de 1.667, se puede observar que los tres grupos suplementados con APC están debajo de este valor, lo que significa que el manejo realizado contribuyó a una buena expresión del potencial genético. Los resultados son contrarios a los encontrados por Rosas (2014) quien obtuvo el menor índice de conversión alimenticia en el grupo alimentado con tilosina a una dosis de 40 ppm , 0.066 puntos menos comparado con el grupo control, sin embargo no encontró diferencias significativas. La ausencia de resultados significativos en parámetros productivos en el trabajo de Rosas (2014), podría deberse a condiciones ambientales diferentes. Se ha señalado que los APC actúan de acuerdo a su forma de acción, y que la tilosina fosfato necesita un desafío sanitario que depende del ambiente y que debe ser suficiente para que genere un efecto positivo significativo sobre la performance animal (Coates, 1963). Guaranga (2012) obtuvo mejor eficiencia productiva en aves criadas en altura y alimentadas con enramicina a 100g/tn (1.878) que las alimentadas a dosis de 75g/tn, siendo las

diferencias altamente significativas ($p < 0.01$), estas diferencias podrían deberse a las distintas condiciones climatológicas de crianza y de altura.

Finalmente, con relación al IEPE, las aves del T4 obtuvieron la mejor eficiencia productiva (426.46 puntos) lo que indica que las aves de este grupo fueron 14.9% más eficientes que el control, 4.17% más que el T2 y 4.97% más que el T3. El tratamiento control mostró diferencia significativa con el resto de los tratamientos ($p < 0.05$). Este resultado concuerda con otros estudios que obtuvieron mejor IEPE en las aves suplementadas con un antibiótico promotor que en las que no son suplementadas. Guaranga (2012) obtuvo el mejor IEPE en las aves suplementadas con enramicina a dosis de 100g/tn (268.14) con 30.7 puntos que las aves suplementadas con enramicina a dosis 75g/tn, encontrándose diferencia significativa ($p < 0.05$). Osorio (2010) encontró diferencias numéricas pero no 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. Rosas (2014) también encontró diferencias numéricas pero no significativas ($p > 0.05$) siendo 3.78% más eficientes las aves suplementadas con Tilosina fosfato a 40 ppm en comparación con el grupo control.

VI. CONCLUSIONES

- Los tres grupos suplementados con promotores antibióticos tuvieron mejores parámetros en cuanto a peso corporal, ICA e IEPE que el control sin suplemento, siendo 14.9%, 10.4% y 11.2% más eficientes productivamente que el grupo control, encontrándose diferencias significativas ($p < 0.05$).
- Las aves suplementadas con Tilosina fosfato a dosis de 55 ppm fueron 4.97% y 4.17% más eficientes productivamente que las suplementadas con Enramicina tanto a la dosis mínima de 5 ppm como a la dosis máxima de 10 ppm, respectivamente, sin embargo estas diferencias no fueron significativas ($p < 0.05$) entre tratamientos.

VII. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1. **Acar J, Rostel B. 2003.** Antimicrobial resistance, an overview. In OIE Standard son Antimicrobials Resistance. Paris France. 2003. p45-68.
2. **Adams C. 1999.** Poultry and dietary acids. *Feed Int* 20(19): 1370-1372.
3. **Albazaz R, Büyükcübal E. 2014.** Microflora of digestive tract in poultry. *KSU J. Nat. Sci*, 17(1): 39-42.
4. **Allen H, Levine U, Looft T, Bandrick M, Casey T. 2013.** Treatment, promotion, commotion: antibiotic alternatives in food-producing animals. *Trends in Microbiology* 21(3): 114-119.
5. **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.
6. **Anderson DB. 2002.** Intestinal Microbes: When does normality change into a health and performance insult? In: *The Elanco Global Enteritis Symposium*. Julio 2002. 18 p.
7. **Angulo, F.J. 2004.** Impacts of antimicrobial growth promoter termination in Denmark. *Animal feeding*. Edited by R.J. Wallace and A. Chesson. Germany. p143-172.
8. **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. p39-51.

9. **Apajalahti J. 2004.** Characteristics of the gastrointestinal microbial communities, with special reference to the chicken. *W. Poult. Sci J.* 60: 223-232.
10. **Apajalahti J. 2005.** Comparative gut microflora metabolic challenges and potential opportunities. *Appl. Poult. Res.* 14:444-453
11. **Araujo J, Villar J, Lima A, Ramalho M, Batista C. 2007.** Uso de aditivos na alimentação de aves. *Acta Veterinaria Brasílica.* (3): 69-77 .
12. **Bailey R. 2015.** Salud intestinal en aves domésticas. *Selecciones Avícola.* p18-22.
13. **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.
14. **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.
15. **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.16 (2). 175–188..
16. **Cancho G, García F, Simail G. 2000.** El uso de los antibióticos en la alimentación animal: perspectiva actual. *Cienc. Tecnol. Aliment.* 3(1), 39-47.
17. **Carro MD, Ranilla MJ. 2002.** Aditivos antibióticos promotores de crecimiento de los animales: situación actual y posibles alternativas. *Exopol. Circular 90:* 7.
18. **Castanon JI. 2007.** History of the use of antibiotic as growth promoters in European Poultry Feeds. *2007 Poultry Science* 86:2466–2471.
19. **Castiglione F, Marazzi A, Meli M, Colombo G. 2005.** Structure elucidation and 3D solution conformation of antibiotic Enduracidin determined by NMR spectroscopy and molecular dynamics. *Magn. Reson. Chem.* 43: 603-610.
20. **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.

21. **Cerdá R. 2011.** Control de Micoplasmas mediante el uso de Antibióticos. ¿Por qué fallan tan frecuentemente? [Internet]. Disponible en: <https://www.engormix.com/avicultura/articulos/micoplasmosis-aviar-t29050.htm>
22. **Cervantes H. 2007.** Antibiotic feed additive: politics and science. Phibro Animal Health. Georgia. 2-5p.
23. **Cevallos MB, Álvarez R, Alemán 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.
24. **Coates ME, Davies MK, Kon SK. 1955.** The effect of antibiotics on the intestine of the chick. Br. J. Nutr. 9:110–119.
25. **Coates ME, Fuller R, Harrison GF, Lev M, Suffolk SF. 1963.** A 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.
26. **Cobb vantress. 2015.** Suplemento informativo sobre rendimiento y nutrición de pollos de engorde Cobb500. [internet], [15 marzo 2017]. Disponible en: <https://cobb-guides.s3.amazonaws.com/9000e3b0-bcc7-11e6-bd5d-55bb08833e29.pdf>
27. **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. 47(10): 3311–3317.
28. **Cook, ME., 2000.** Interplay of management, microbes, genetics, immunity affects animal growth, development. Feedstuffs (Jan. 3), pp. 11-12. Klasing, K.C., 1988. Nutritional aspects of leukocytic cytokines. J. Nutr. 118:1436-1446.
29. **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.

30. **Cromwell GL. 2005.** Feed Supplements: Antibiotics. Encyclopedia of Animal Science 2005, P369-371.
31. **Cromwell GL. 1999.** Safety issues, performance benefits of antibiotics for swine examined. Feedstuffs, 7 June 1999, p. 18.
32. **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.
33. **Cudic P, Behenna DC, Kranz J, Kruger RG, Wand AJ, Veklich YL, Weinet JW, McCafferty DG. 2002.** Functional Analysis of the Lipoglycopeptide antibiotic ramoplanin Chem Biol. 9: 897-906.
34. **Dabiri N, Ashayerizadeh A, Ashayerizadeh O, Mirzadeh KH, Roshhanfekr H, Bojarpour M, Ghorbani MR. 2009.** Journal of Animal and Veterinary Advances 8:1509-1515.
35. **Dawe JF. 2004.** The relationship between poultry health and food safety. Proceedings of the 53rd Western Poultry Disease Conference, Sacramento, CA. P24-27.
36. **Dibner JJ, Richards JD. 2005.** Antibiotics growth promoters in agriculture: History and mode of action. Journal of Poultry Science 84:634-643.
37. **EI-Husseiny OM, Abdallah AG, Abdel-Latif KO. 2008.** The influence of biological feed additives on broiler performance. International Journal of Poultry Science, 7: 862-871p.
38. **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.
39. **[FAMIC] Food and Agricultural Materials Inspection Center. 2014.** Antibiotics. [Internet] Disponible en: http://www.famic.go.jp/ffis/oie/obj/a7_er.pdf

40. **FAO. 2004.** Uso de antimicrobianos en animales de consumo. Incidencia del desarrollo de resistencias en salud pública. ISBN 92-5-305150-7. 67p.
41. **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.
42. **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.
43. **Friend DW, Cunningham HM, Nicholson JWG. 1963.** The Production of Organic Acids in the Pig. *Can. J. Anim. Sci.* 43: 156–168.
44. **Fuller, R, Cole CB, Coates ME. 1984.** The role of *Streptococcus faecium* in antibiotic-relieved growth depression of chickens, In M. Woodbine (ed.), *Antimicrobials and agriculture*. Butterworths, London, United Kingdom. p. 395–403.
45. **Fuller R, Coates ME, Harrison GF. 1979.** The influence of specific bacteria and a filterable agent on the growth of gnotobiotic chicks. *J. Appl. Bacteriol.* 46:335–342.
46. **Gaskins HR, Collier C, Anderson B. 2002.** Antibiotics growth promotants: Mode of action. *Anim. Biotechnol.* 13: 29 – 42.
47. **Gaskins HR. 1996.** The intestinal immune system: gut reaction and growth of the pig. *J Anim Sci* 74:169.
48. **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.p 585–608.
49. **Gauthier R. 2002.** La salud intestinal: Clave de la productividad - El caso de los Ácidos Orgánicos. Jefe Nutrition Inc., Quebec Canadá.
50. **Gaynor M, Mankin AS. 2003.** Macrolide Antibiotics: Binding Site, Mechanism of Action, Resistance. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2003, 3, 949-961 p.

51. **Gómez G, López C, Maldonado C, Ávila E. 2010.** Sistema inmune digestivo en las aves. *Revista Investigación y Ciencia.* 8 (48): 9-16
52. **González A, Icochea E, Reyna P, Guzmán J, Cazorla M, Lúcar J, Carcelén F, San Martín V. 2013.** Efecto de la suplementación de ácidos orgánicos sobre los parámetros productivos en pollos de engorde. *Revista de Investigaciones Veterinarias Del Perú* 24: 32–37.
53. **Guaranga W. 2012.** Utilización de diferentes niveles de enramicina en dietas para pollos parrilleros. Tesis de Ingeniero Zootecnista. Riobamba: Facultad de Ciencias Pecuarias, Esc Sup Politec de Chimborazo. 88p.
54. **Grunfeld MD, Zhao C, Fuller J, Moser A, Friedman J, Feingold K. 1996.** Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. *The Journal of Clinical Investigation.* 27(9): 2152 – 2157.
55. **Hatano K, Nogami I, Higashide E, Kishi T. 1984.** Agricultural and Biological Chemistry 48: 1503-1508.
56. **Hedde RD, Lindsey TO. 1986.** Virginiamycin: a nutritional tool for swine production. *Agri-practice* 7:3-4.
57. **Higashide E, Kazunori H, Shibata M, Nakazawa K. 1968.** Enduracidin, a new antibiotic I. *Streptomyces fungicidicus* N° B5477, an enduracidin producing organism. *J Antibiot* 21(2): 126-137.
58. **[IPEXL] Intellectual Property Exchange. 1972.** Feed Containing Enduracidin.[Internet] Disponible en: <http://patentimages.storage.googleapis.com/pdfs/US3697647.pdf>
59. **Jones FT, Ricke SC. 2003.** Observations on the history of the developmen of antimicrobials and their use in poultry feeds. *Poult. Sci.* 82:613–617.
60. **Jukes TH, Stokstad EL, Taylor RR, Combs TJ, Edwards HM, Meadows GB. 1950.** Growth promoting effect of Aureomycin on pigs. *Arch. Biochem.* 26:324–330.

61. **Kaldhusdal M, Schneitz C, Hofshagen M, Skjerve E. 2001.** Reduced incidence of *C. perfringens* associated lesions and improved performance in broiler chickens treated with normal intestinal bacteria from adult fowl. *Avian Diseases*, 45:149-156.
62. **Kamran Z, Mirzaa MA, Ahmad S, Samad HA, Sohail MU, Saadullah M. 2013.** Performance of broiler chickens fed mannan oligosaccharides as alternatives to antibiotics from one to twenty-two days of age. *Journal of Animal and Plant Science*, 23: 1482-1485.
63. **Kawakami M, Nagai Y, Fujii T, Mitsuhashi S. 1971.** Anti-microbial activities of enduracidin (enramycin) in vitro and in vivo. *J Antibiot* 24(9): 583-586p.
64. **Kim H, Borewicz K, White B, Singer R, Sreevatsan S, Tu Z, Isaacson E. 2012.** Microbial shifts in the swine distal gut in response to the treatment with antimicrobial growth promoter, tylosin. *Veterinary Medical Research Institute* 109 (38): 15485-15490.
65. **Knarreborg A, Simon MA, Engberg, R, Borg B, Tannock G. 2002.** Effects of dietary fat source and subtherapeutic levels of antibiotic on the bacterial community in the ileum of broiler chickens at various ages. *Applied and environmental microbiology*. 8(12): 5918-5921.
66. **Landers T, Cohen B, Wittum T, Larson E. 2012.** A review of antibiotic use in food animals: Perspective, policy and potential. *Public Health Reports* 127: 4-22.
67. **Lee K, Lillehoj H, Siragusa G. 2010.** Direct-Fed microbials and their impact on the intestinal microflora and immune system of chickens. *J. Poult. Sci.* 47: 106-114.
68. **Lewicki J. 2006.** Tylosin. A review of pharmacokinetics, residues in food animals and analytical methods. *Tylosin Residue Review FAO* 2006. 39p.
69. **Lin J. 2014.** Antibiotic growth promoters enhance animal production by targeting intestinal bile salt hydrolase and its producers. *s. Front. Microbiol.* 5:33.
70. **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 .

71. **Lu J, Idris U, Harmon B, Hofacre C, Maurer J, Lee M. 2003.** Diversity and succession of the intestinal bacterial community of the maturing broiler chicken. *Applied and environmental microbiology*, 69: 6816-6824 p.
72. **Lucas MF, Mestorino N, Errecalde JO. 2007.** Macrólidos: Novedades de un clásico grupo de Antimicrobianos. *Analecta Veterinaria* 2007; 27 (1): 36-45.
73. **Maritz J. 2016.** Antibiotics in livestock and poultry production. [Internet]. Disponible en: <https://en.engormix.com/poultry-industry/articles/antibiotics-in-poultry-production-t33350.htm>
74. **Markovic R, Sefera D, Krstic M, Petrujickic B. 2009.** Effect of different growth promoters on broiler performance and gut morphology. *Archivos de Medicina Veterinaria*, 41: 163-169.
75. **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*. 33(1), 3-p.
76. **Mateos GG, Lázaro R, 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 47 desarrollo de la nutrición y alimentación animal. Rebollar P.; C.de Blas; G. Mateos (Eds). España.
77. **Matsushashi M, Ohara I, Yoshiyama Y. 1969.** Inhibition of bacterial cell wall Synthesis in vitro by enduracidin a new polypeptide antibiotic. *Agr.Biol Chem* 33(1): 134-137.
78. **Matsuzawa T, Fujisawa H, Aoki K, Mima H. 1969.** Effect of some Non-ionic surfactants on the absorption of mnduracidin from the Muscles. *Chem Pharm Bull(Tokyo)*. 17(5): 999-1004.
79. **McEwen SA, Fedorka-Cray PJ. 2002.** Antimicrobial use and resistance in animals. *Clin. Infect. Dis.* 34:93–106.

80. **Miles RD, Butcher GD, Henry PR, Littell RC. 2006.** Effect of antibiotic growth promoters on broiler performance, intestinal growth parameters, and quantitative morphology. *Poultry Science* 85: 476-485.
81. **Mokhtari R, Yazdani A, Kashfi H. 2015.** The effects of different growth promoters on performance and carcass characteristics of broiler chickens. *Journal of Veterinary Medicine and Animal Health*. 7(8): 271-277.
82. **Moore PR, Evenson A, Luckey TD, McCoy E, Elvehjem CA, Hart EB. 1946.** Use of sulfasuxidine, streptothricin and streptomycin in nutritional studies with the chick. *J Biol Chem* 165: 437-441.
83. **[MSD Salud Animal]. 2015.** EnradinF-80. [Internet] Disponible en: http://www.msdsaludanimal.mx/productos/ENRADIN_F_80/020_informacion_del_producto.aspx
84. **Ortiz A. 2007.** Salud intestinal-Ajuste de dietas. *Actualidad Avípecuaria* 1(3): 43-50.
85. **Osorio C, Icochea E, Reyna P, Guzmán J, Carzola F, Carcelén F. 2010.** Comparación del rendimiento productivo de pollos de carne suplementados con un prebiótico versus un antibiótico. *Rev inv vet del Perú* 21(2): 219-222.
86. **Pan D, Yu Z. 2014.** Intestinal microbiome of poultry and its interaction with host and diet. *Gut Microbes* 5: 108–119.
87. **Parker DS, Armstrong DG. 1987.** Antibiotic feed additives and livestock production. *Proceedings of the Nutrition Society* 46: 415-421.
88. **Patterson JA, Burkholder KM. 2003.** Application of prebiotics and probiotics in poultry production. *2003 Poultry Science* 82:627–631.
89. **Pedroso AA, Menten JFM, Lambais MR, Racanicci AMC, Longo FA, Sorbara OB. 2006.** Intestinal bacterial community and growth performance of chicken fed diets containing antibiotics. *Poultry Science*. 85: 747-752.
90. **Perić L, Žikić D, Lukić M. 2009.** Application of alternative growth promoters in broiler production. *Institute for Animal Husbandry. Belgrade-Zemun. Biotechnology in Animal Husbandry* 25 (5-6): 387-397.

91. **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.
92. **Plumb DC. 2008.** *Plumb's Veterinary Drug Handbook.* Distributed by Blackwell Publishing. Sixth edition. ISBN: 978-0-8138-1097-3. p913-915.
93. **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/factoresque-afectan-el-desarrollo-la.html>.
94. **Rosas Ch, J. 2014.** Comparación del rendimiento productiva de pollos de engorde suplementados con tylosina fosfato como promotor de crecimiento en dosis mínima y máxima. Tesis de Medico Veterinario. Lima. Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. p34-36.
95. **Rosen, G. D., 1995.** Antibacterials in poultry and pig nutrition. In *Biotechnology in animal feeds and Animal Feeding.* p143-172.
96. **Roura, E., J. Homedes, K. C. Klasing. 1992.** Prevention of immunologic stress contributes to the growth-permitting hability of dietary antibiotics in chickes .*J. Nutr.*122:2382–2390.
97. **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. p85–94.
98. **Sarica S, Ciftci A, Demir E, Kilinc K, Yildirim Y. 2005.** Use of an antibiotic growth promoter and two herbal natural feed additives with and without exogenous enzymes in wheat based broiler diets. *South African Journal of Animal Science.* 35(1): 61-71 p.

99. **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 .
100. **Saunders, DR; Sillery, J. 1982.**Effect of Lactate on Structure and Function of the Rat Intestine. *Dig. Dis.* 27, 33-41.
101. **Sell J. 1997.** Ultimos avances en nutrición de aves. XIII Curso de especialización FEDNA “Avances en nutrición y alimentación animal”. España: Fundación Española para el Desarrollo de la Nutrición y Alimentación Animal.
102. **Shane S. 2005.** Antibiotic alternatives in turkey production. *World Poult.* 19:14-15.
103. **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. 173p.
104. **Smirnov A, Tako E, Ferket PR, Uni Z. 2006.** Mucic gene expression and mucin content in the chicken intestinal gobble cells are affected by in ovo feeding of carbohydrates. *Poultry Science* 85 (4): 669-673.
105. **Snel J, Harmsen HJM, VanDeWielen PWJJ, Williams BA. 2002.** Dietary supplemented with *Bacillus coagulans* as probiotic. *British Poultry Science.* 39: 526-529.
106. **Solomon S E; Taylor, D J. and Greene R. 1991.** How bacteria affect the gut lining. *Pig International*, 11, 24-27.
107. **Starr, M. P, D. M. Reynolds. 1951.** Streptomycin resistance of coliform bacteria from turkeys fed streptomycin. In *Proceedings of the 51st General Meeting, Society of American Bacteriology*, Chicago, IL. p15-34.
108. **Stewart CS. 1997.** Microorganisms in hindgut fermenters. *Gastrointestinal Microbiology*. Vol. 2. R. I. Mackie, B. A. White and R. E. Isaacson, ed. Chapman and Hall, New York. p142-186 .

109. **Sumano HL, Ocampo CL. 2006.** Farmacología veterinaria. 3° ed. México: McGraw-Hill Interamericana. 1082 p.
110. **Sumano HS, Gutiérrez L. 2010.** Farmacología clínica en aves comerciales. 4a edición México: McGraw-Hill Interamericana. 703 p.
111. **Tanayama S, Fugono T, Yamazaki T. 1968.** Enduracidin, a new antibiotic IV The fate of enduracidin administered parenterally into rabbits. *J Antibiot* 21(5): 313-319.
112. **Taylor DS. 2001.** Effects of antimicrobials and their alternatives. *Brit. Poultry Sci.*, 42 (Suppl.1): 67-68.
113. **Tona K, Bruggeman V, Onagbesan O, Bamelis F, Gbeassor M, Mertens K, Decuypere E. 2005.** Day-old chick quality: relationship to hatching egg 49 quality, adequate incubation practice and prediction of broiler performance. *Avian and Poultry Biology Reviews* 16 (2): 109-119.
114. **Torres C, Zarazaga M. 2002.** Antibióticos como promotores de crecimiento en animales. ¿Vamos por buen camino?. *Gac Sanit* 16(2):109-112.
115. **Tsuchiya K, Takeuchi Y. 1968.** Enduracidin, an Inhibitor of Cell Wall Synthesis. *J Antibiot* 21(6): 426-428.
116. **Uni Z, Ganot S, Sklan D. 1998.** Posthatch development of mucosal function in the broiler small intestine. *Poultry Science* 78: 215-222.
117. **Uni Z, Smirnov A, Sklan D. 2003.** Pre and post hatch development of goblet cells in the broiler small intestine: Effect of delayed access to feed. *Poultry Science* 82 (2): 320-327.
118. **Uni Z. 2001.** Base fisiológica y molecular gastrointestinal durante o periodo pre y post eclosión. Conferencia Apino-Facta. p109-115.
119. **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.
120. **Vargas F. 2010.** El uso inteligente de promotores del crecimiento puede aumentar las utilidades (Intestinal Health). Disponible

en:<http://www.thepoultrysite.com/intestinalhealth/issue24/latino-amrica-edicin-6/211/el-uso-inteligente-de-los-promotores-del-crecimiento-puede-aumentar-las-utilidades/>

121. **Vervaeke IJ, Decuypere AJ, Dierick NA, Henderickx A. 1979.** Quantitative in vitro evaluation of the energy metabolism influenced by virginiamycin and spiramycin used as growth promoters in pig nutrition. *J. Anim. Sci.* 79:846–856.
122. **Visek WJ. 1978.** The mode of growth promotion by antibiotics. *J. Anim. Sci.* 46:1447–1469.
123. **Walton JR. 1988.** The modes of action and safety aspects of growth promoting agents. *Proc. Maryland Nutr. Conf.*, p92-97.
124. **Wang H, Shi M, Xu X, Pan L, Zhao P, Ma X, Tian Q, Piao X. 2016.** Effects of flavomycin, *Bacillus licheniformis* and enramycin on performance, nutrient digestibility, gut morphology and the intestinal microflora of broilers. *J. Poult. Sci.*, 53: 128-135 p.
125. **Yegani M y Korver D. 2010.** Manipulación de la microflora intestinal de las aves. *Industria Avícola* 5 (57): 23-25.
126. **Yin X, Chen Y, Zhang L, Wang Y, Zabriskie. 2010.** Enduracidin analogues with altered halogenation patterns produced by genetically engineered strains of *Streptomyces fungicidicus*. *J Nat Prod.* 73(4): 583–589.
127. **Zavala G. 2007.** El clostridium, las coccidias y la salmonella desafían a los avicultores que producen pollo de engorde sin antibióticos (Intestinal Health). Disponible en:<http://www.thepoultrysite.com/intestinalhealth/issue7/latino-amrica-edicin-3/68/zavala-el-clostridium-las-coccidias-y-la-salmonella-desafan-a-los-avicultores-que-producen-pollo-de-engorde-sin-antibioticos/>

VIII. APÉNDICE

Figura A 1. Peso corporal semanal

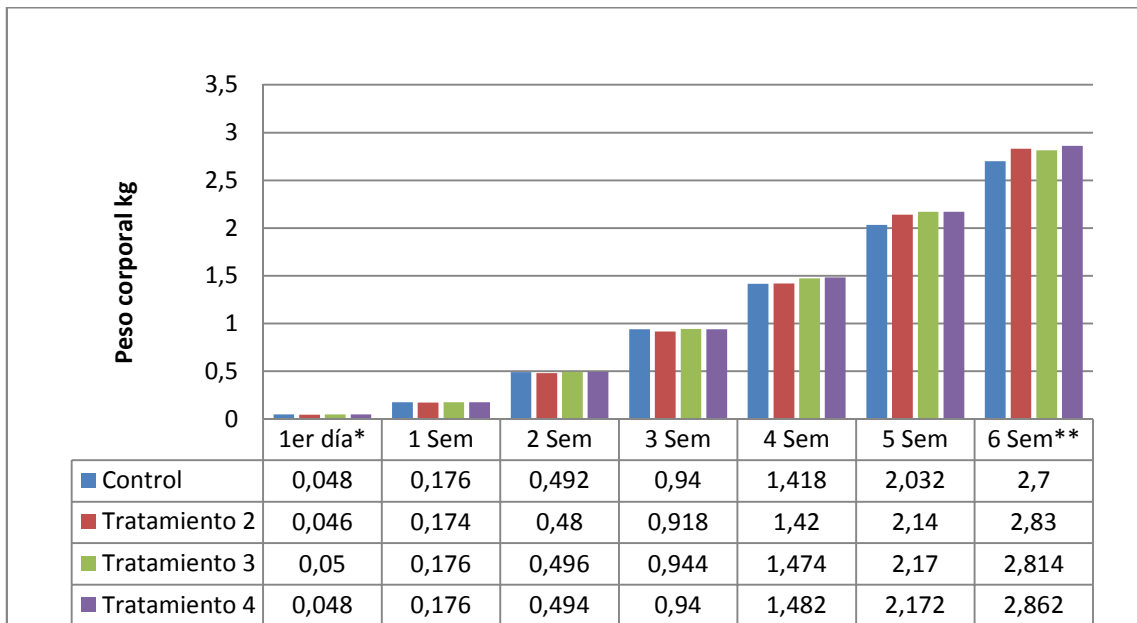


Figura A2. Ganancia de peso acumulado semanal

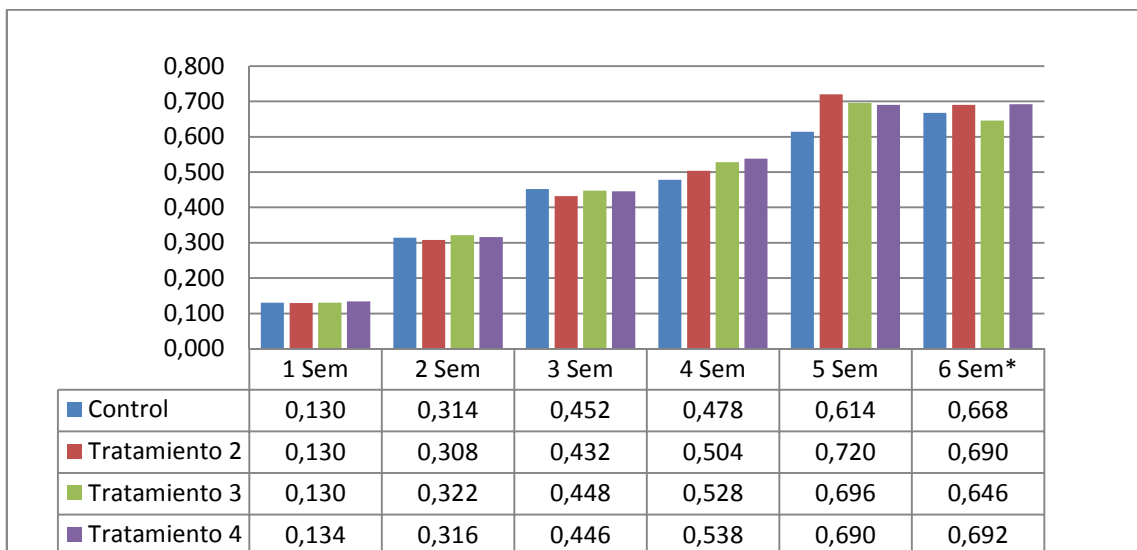


Figura A 3. Consumo de alimento acumulado

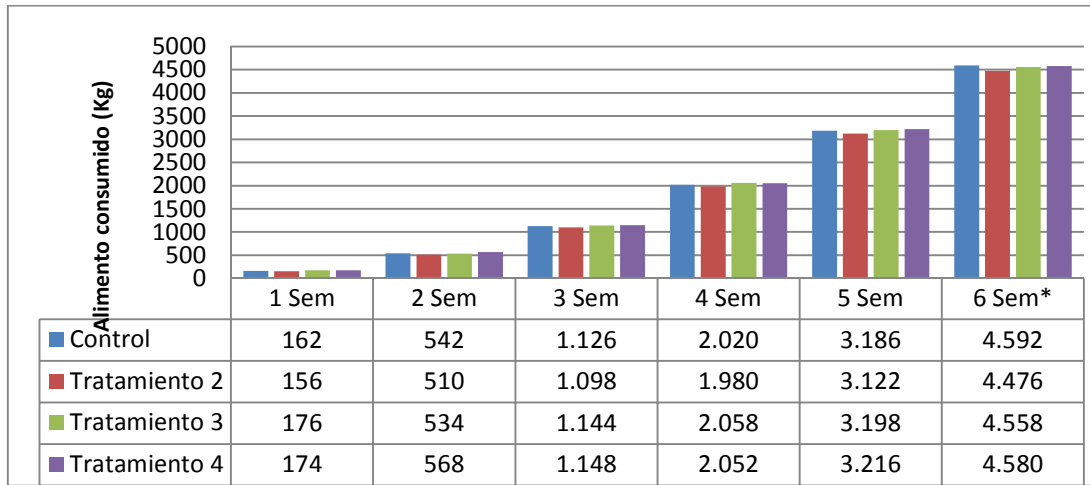


Figura A 4. Índice de conversión alimenticia

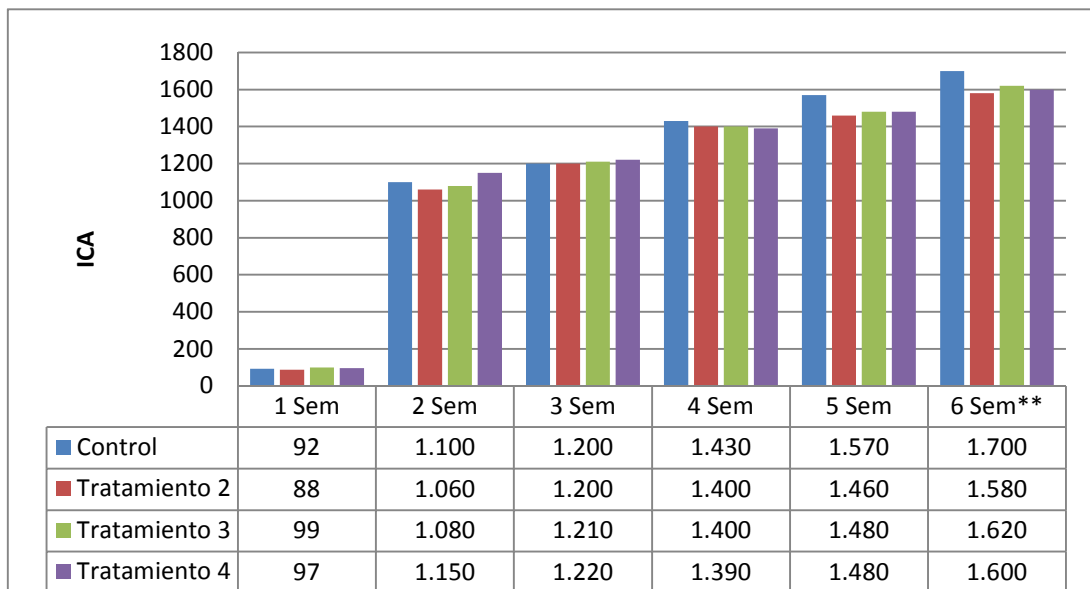


Figura A 5. Índice de eficiencia productivo Europeo

