

## EL IMPACTO DE LA NUTRICIÓN SOBRE DESÓRDENES Y ENFERMEDADES DE TIPO ENTÉRICO EN PORCINO

J.R. Pluske, D.W. Pethick y D.J. Hampson  
Division of Veterinary and Biomedical Sciences  
Murdoch University, Murdoch WA 6150, Australia

### 1.- INTRODUCCIÓN

Un gran número de especies de bacterias comensales y patogénicas residen en el tracto gastrointestinal de aves y cerdos. Las bacterias patogénicas pueden ocasionar enfermedad, morbilidad y mortalidad. Un número elevado de diversos géneros y especies bacterianas están implicadas en estos procesos. Cada uno de estos patógenos tiende a colonizar una parte diferente del tracto gastrointestinal, lo que generalmente se asocia a una determinada edad y tipo de animal. Tomando como ejemplo la especie porcina, las colibacilosis postdestete originadas por *Escherichia coli* (*E. coli*) afectan específicamente al intestino delgado en los primeros 3-10 días tras el destete. Las principales formas de control de enfermedades entéricas en aves y cerdos se basan en el uso de antimicrobianos vía pienso, incluyendo antibióticos y, en cerdos, compuestos minerales tales como ZnO y CuSO<sub>4</sub>. Estos compuestos antimicrobianos se suministran para tratar enfermedades, como profilaxis en aquellas situaciones en las que alguna enfermedad(es) es susceptible de ocurrir o para mejorar las tasas de crecimiento en ausencia de enfermedad. (“promotores de crecimiento”) (Hampson et al., 2001).

El uso prolongado de antibióticos como promotores de crecimiento puede haber ejercido una selección para la supervivencia de bacterias y estirpes resistentes, resistencias que pueden ser transferidas a otras bacterias (Aarestrup, 1999). Con el tiempo, la presión de selección constante que ejerce el uso de antibióticos como promotores de crecimiento inhibe el crecimiento de bacterias susceptibles y altera la composición de la microbiota del intestino. Por ejemplo, el uso de avoparcina en dietas para animales es considerado el responsable de la ocurrencia del enterococo resistente a la vancomicina (Wegener et al., 1999). Desde que se descubrió que esta bacteria es difícil de tratar con antibióticos, la medicina humana está interesada en este hecho ya que el enterococo resistente a la

vancomicina puede encontrarse en los alimentos y los genes que codifican para la resistencia pueden ser también transferidos del animal al hombre (Wegener et al., 1999). Un número creciente de bacterias patógenas en cerdos muestra resistencia a una gran variedad de antimicrobianos (Barton, 1999). Esto no sólo está reduciendo el número de antimicrobianos disponibles en la industria para el control de infecciones bacterianas, sino que además dicha resistencia incrementa el riesgo para la salud humana.

Como consecuencia, el uso de determinados antibióticos en piensos para cerdos y aves ha sido ya prohibido en los estados miembros de la Unión Europea, y el resto de los antibióticos promotores de crecimiento deberán ser retirados el 1 de enero del 2006. Además, el uso de niveles farmacológicos de ZnO y CuSO<sub>4</sub> en dietas de cerdos está siendo cuestionado en algunos países, especialmente en Europa, debido a la preocupación por la contaminación ambiental que pueden producir estos minerales pesados. El empleo de estos agentes antimicrobianos para el control de enfermedades y desórdenes entéricos no es sostenible a largo plazo, siendo necesaria la búsqueda de otras soluciones.

Los métodos alternativos para el control de agentes patógenos incluyen la modificación del manejo para limitar la exposición a los patógenos y minimizar el estrés, el uso y mejora de las vacunas disponibles, el inicio de programas de selección de animales resistentes a enfermedades infecciosas y el incremento de las respuestas inmunes del cerdo a través del uso de citoquinas y otros agentes inmunomoduladores.

Las estrategias para la erradicación selectiva de patógenos bacterianos en el tracto digestivo del cerdo podría también incluir la administración de ácidos orgánicos por vía oral y el uso de bacteriófagos específicos o bactericinas (Hampson et al., 2001). Otra aproximación se centra en la limitación del crecimiento de patógenos en el intestino fomentando el crecimiento de otras bacterias que compitan con las patógenas en la colonización de los nichos intestinales, es decir la “exclusión competitiva”. Una aproximación a este método consiste en alimentar a los cerdos con ciertas colonias de bacterias probióticas, especialmente *Lactobacillus* spp. y *Bifidobacterium* spp., que han sido seleccionadas por considerarse que promueven la salud intestinal y excluyen a los patógenos. Dichos probióticos probablemente tienen más expectativas para su uso en el control de infecciones de cerdos jóvenes, por ejemplo tras el destete, cuando la microbiota intestinal residente no es todavía estable (Hampson et al., 2001). Una variante a esta metodología es la alimentación con componentes dietéticos específicos que actúan como sustrato para las poblaciones naturales de bacterias protectoras. Por ejemplo, en el caso de infección por *Clostridium difficile*, diferentes fuentes de fibra dietética han sido investigadas para optimizar la inhibición por microbiota residente a través de la producción de ácidos grasos de cadena corta específicos (May et al., 1994).

De forma similar, el suplemento a través de la dieta de prebióticos, tales como oligosacáridos que contengan fructosa, se ha usado para incrementar selectivamente el número de *Bifidobacterium* spp. en el intestino grueso, cuya presencia se piensa a su vez que resulta en una inhibición de la colonización por ciertos patógenos (Gibson et al., 1995). Recientemente se han identificado metabolitos específicos de plantas, que cuando

son suministrados pueden interactuar con los ácidos grasos volátiles de cadena corta y crear condiciones inhibitorias del crecimiento de patógenos, tales como *E. Coli* 0157 (Duncan et al., 1998). Muchas otras metodologías han sido sugeridas y probadas, a menudo con resultados contradictorios.

La aseveración que los componentes de la dieta pueden de alguna forma influir en la colonización y manifestación de enfermedad por patógenos es consistente con la experiencia práctica, donde se observa a menudo que cambios en la dieta causan bien un aumento o un descenso de las enfermedades entéricas. Por ejemplo, se ha demostrado que las granjas donde se practica la alimentación a partir de subproductos líquidos o la alimentación con líquidos fermentados presentan menos salmonelosis que aquellos que siguen un alimentación seca (Stege et al., 1997; Van de Wolf et al., 1999). A este respecto, el papel de la nutrición, en su sentido más amplio, para disminuir ciertas enfermedades y trastornos entéricos, ha despertado mucho interés. Es probable que la búsqueda de alternativas a los agentes antimicrobianos continuará debido al incremento de la presión en determinados países para la prohibición total del uso de antibióticos promotores del crecimiento y minerales pesados en la industria porcina. Este artículo se centrará en algunas propuestas nutricionales generales para mitigar las enfermedades y desordenes entéricos en el cerdo. Sin embargo, es necesario en primer lugar discutir alguno de los sustratos y condiciones presentes en el tracto gastrointestinal que podrían influir sobre la microbiota.

## 2.- NUTRICIÓN DEL TRACTO GASTROINTESTINAL E INTERACCIONES CON LA MICROBIOTA

La principal fuente de sustrato para la microbiota presente en el tracto intestinal del cerdo procede la dieta, si bien algunas pueden usar secreciones endógenas tales como células de descamación y secreciones de los órganos. Los azúcares tales como la glucosa tienden a actuar como el principal sustrato de crecimiento en la parte proximal del intestino delgado, mientras que en el intestino grueso, donde se localiza la mayor parte de la biomasa bacteriana, la fibra de la dieta sirve de sustrato principal para las bacterias. La fibra de la dieta (polisacáridos no amiláceos, o PNAs, además de la lignina y el almidón resistente) se define como aquellos materiales de las plantas que no se digieren en el intestino delgado y que de forma general pueden ser divididos en dos grupos: los rápidamente fermentables y los que fermentan de forma más lenta. Los polisacáridos no amiláceos incluyen una gran variedad de moléculas de polisacáridos, a menudo asociados con polímeros fenólicos lignificados, proteína y almidón, que tienen enlaces glucosídicos distintos de los (*enlaces*)  $\alpha$ -(1→4), (1→6) del almidón. Los sillares estructurales de los polisacáridos que forman parte de la pared celular vegetal son las pentosas (arabinosas y xilosas), hexosas (glucosa, galactosa y manosa), 6-desoxihexosas (ramnosa y fucosa) y ácidos urónicos (ácidos glucurónico y galacturónico). Estos monómeros se unen químicamente unos a otros para formar distintos polisacáridos no amiláceos en la pared celular tanto de cereales como leguminosas. Los principales polisacáridos no amiláceos de las paredes celulares de las plantas, por consiguiente, comprenden a la celulosa (cadenas

lineares de  $\beta$ -glucosa), polisacáridos no celulósicos (arabinoxilanos,  $\beta$ -glucanos con enlaces mixtos, mananos, galactanos, xiloglucanos) y polisacáridos pectídicos (ácidos poligalacturónicos, que pueden ser sustituidos con arabinosa, galactanos y arabinogalactanos) (Theander *et al.*, 1986; Bach Knudsen, 1997).

Los polisacáridos no amiláceos, pueden ser divididos en una fracción soluble y una insoluble. En pollos, y en un menor grado en cerdos, la fracción soluble de polisacáridos no amiláceos puede provocar la formación de una digesta viscosa que reduce la digestibilidad de los nutrientes y su absorción. El incremento de la viscosidad también reducirá el tiempo de tránsito de la digesta a través de la zona superior del intestino delgado del cerdo y este proceso proveerá de más tiempo para que patógenos microbianos tales como *E. coli* proliferaran.

La cantidad y el tipo de polisacáridos no amiláceos disponibles para la microbiota en la parte final del tracto gastrointestinal y la edad del cerdo (Shi y Noblet, 1993) determinarán principalmente la extensión y naturaleza de la fermentación que tiene lugar. Es sabido que diferentes formas de fibra, particularmente los PNA, en la dieta pueden influir ampliamente en la composición y actividad metabólica de la microbiota del intestino grueso de los cerdos (Pluske *et al.*, 1999; Bach Knudsen, 2001). Actualmente, aún cuando es sabido que se puede estimular la proliferación de grupos específicos de bacterias residentes mediante la adición del substrato apropiado, se conoce muy poco acerca de la forma que estas bacterias interaccionan con las especies patógenas. Esta falta de información hace difícil predecir cómo un componente dado de la dieta podría ser utilizado para influir indirectamente sobre un patógeno entérico dado (Hampson *et al.*, 2001).

La diversidad de microorganismos que colonizan el tracto gastrointestinal sano de los cerdos juega un papel esencial en el bienestar global del animal. Las especies de bacterias dominantes en el estómago e intestino delgado de los cerdos son *Enterobacterias*, *Streptococci* y *Lactobacilli*, mientras que la mayor diversidad de bacterias en el intestino grueso incluye grupos bacterianos tales como *Bacteroides*, *Prevotella*, *Eubacterias*, *Lactobacilli*, *Fusobacterias*, *Peptostreptococci*, *Sellenomonads*, *Megasphaera*, *Veillonella* y *Streptococci* (Cuadro 1) (Jensen, 1999). La densidad de población de la microbiota en diferentes regiones del tracto gastrointestinal depende al mismo tiempo de las condiciones físico-químicas de la región en cuestión bajo las que se encuentren los microorganismos, y el ritmo de vaciado de la sección en particular (Jensen, 1999). El mayor tiempo de permanencia en la parte final del intestino delgado y el grueso resulta en un incremento de la multiplicación y por tanto en una mayor presencia microbiana.

**Cuadro 1.- Bacterias predominantes aisladas de distintas regiones del tracto gastrointestinal de cerdos (según Jensen 1999)**

	<b>Total</b>	<b>Ileon</b>	<b>Ciego</b>	<b>Colon</b>
<b>Número de muestras</b>	<b>1679</b>	<b>579</b>	<b>529</b>	<b>571</b>
<b>Bacterias aisladas (%)</b>				
<i>Enterobacterias</i>	24,5 (2) <sup>1</sup>	53,4 (2)	10,4 (2)	5,8 (2)
<i>Streptococci</i>	22,8 (2)	32,2 (2)	18,8 (2)	16,8 (2)
<i>Bacteroides</i>	17,7 (19)	0,7 (3)	30,7 (10)	23,5 (13)
<i>Eubacterias</i>	6,3 (20)	0,7 (3)	8,5 (10)	10,3 (12)
<i>Lactobacilli</i>	5,9 (8)	3,4 (7)	5,6 (4)	8,9 (6)
<i>Peptostreptococci</i>	5,1 (15)	0,5 (1)	3,2 (5)	11,9 (10)
<i>Fusobacterias</i>	4,6 (18)	0,2 (1)	9,0 (13)	5,1 (11)
<i>Selenomonas</i>	3,3 (5)	1,2 (1)	5,9 (4)	3,0 (3)
<i>Ruminococci</i>	1,8 (1)	0,0 (0)	3,4 (1)	2,2 (1)
<i>Clostridia</i>	1,5 (3)	2,7 (1)	1,5 (2)	0,3 (3)
<i>Scarcina</i>	1,3 (5)	3,1 (2)	0,2 (1)	0,4 (2)
<i>Megasphaera</i>	1,0 (1)	0,0 (0)	0,5 (1)	2,5 (1)
<i>Butyrivibrios</i>	0,8 (4)	0,0 (0)	1,3 (2)	1,1 (3)
<i>Propionibacterias</i>	0,4 (1)	0,0 (0)	0,9 (1)	0,4 (1)
<i>Bifidobacterias</i>	0,2 (1)	0,5 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)
<i>Veillonellae</i>	0,1 (1)	0,0 (0)	0,2 (1)	0,0 (0)
<i>No caracterizadas</i>	0,5 (7)	0,2 (1)	0,4 (2)	1,1 (4)
Número de especies	113	25	61	75

<sup>1</sup>entre paréntesis se muestra el número de especies.

La densidad de población microbiana en el ciego y el colon asciende a aproximadamente  $10^{10}$  -  $10^{11}$  bacterias viables por gramo de digesta e incluye más de 500 especies diferentes (Moore *et al.*, 1987). Jensen (1999) ha elaborado una lista con las bacterias aisladas hasta la fecha en diferentes tramos del tracto gastrointestinal del cerdo. Más recientemente, Leser *et al.* (2002) han reunido una biblioteca con 4270 secuencias clonadas de rDNA 16S representado 375 filotipos procedentes del ileon, ciego o el colon de cerdos con edades comprendidas entre las 12 y las 18 semanas. El diseño de sondas de oligonucleótidos específicas para caracterizar los filotipos facilitará el análisis de muchas muestras para caracterizar las respuestas de la comunidad bacteriana intestinal a intervenciones tales como alternativas a los antibióticos, probióticos, y otras intervenciones nutricionales. Esto es porque los intentos para optimizar propuestas nutricionales se han visto dificultados por la diversidad extrema y la complejidad de la microbiota intestinal en el cerdo, la cual varía cuantitativa y cualitativamente a lo largo de las distintas partes del intestino y en etapas diferentes de su vida.

La microbiota está también implicada en interacciones con el hospedador, y se ha considerado de interés examinar los mecanismos de la posible acción y extensión de estas

interacciones entre las bacterias entéricas (comensales y patógenas) y el hospedador (ver Bailey *et al.*, 2001; Kelly y King, 2001, para revisiones recientes), porque se cree que un mejor conocimiento de estas interacciones complejas podría proporcionar una definición mejor de las estrategias para contrarrestar cualquier pérdida de agentes antimicrobianos incluidos en el pienso. La química y la distribución de los lugares de unión de las bacterias sobre la superficie de la mucosa intestinal juegan un papel importante en la determinación de la susceptibilidad del hospedador y el tejido, y en las reacciones del hospedador, tales como las respuestas inmune e inflamatorias, especialmente en animales jóvenes y en el periodo posterior al destete (Kelly y King, 2001). El cerdo joven es capaz de generar respuestas inmunes activas para virus vivos y componentes de la dieta alrededor de las tres semanas de edad (Bailey *et al.*, 2001), pero la respuesta cuantitativa y cualitativa puede diferir marcadamente de ésta en animales de mayor edad, ya que las repuestas inmunológicas aberrantes tienen lugar tras el destete precoz (menos de 21-28 días de edad).

Además de influir en la microbiota normal del tracto gastrointestinal, la dieta podría también influir en la colonización por patógenos a través de otras vías. Por ejemplo, componentes específicos de la dieta podrían actuar modulando la cantidad de substrato específico disponible para los patógenos en un sitio dado, influyendo sobre la viscosidad del contenido intestinal y por tanto alterando la accesibilidad a los puntos receptores y (o) afectando a la motilidad intestinal, y por efectos directos o indirectos sobre la mucosa intestinal (Deplancke y Gaskins, 2001; Kelly y King, 2001). Como ejemplo del último efecto, diferentes tipos de cereales y tamaños de partículas han resultado en alteraciones de la proliferación celular epitelial y en el tipo de enlaces con lectinas del epitelio del intestino grueso de cerdos (Brunsgaard, 1998). Cambios similares puede tener lugar en lugares específicos de colonización o en receptores bacterianos en los enterocitos. La dieta también podría influir sobre la función intestinal: por ejemplo componentes del arroz cocido inhiben la secreción en el intestino delgado, y por lo tanto reducen la magnitud de la diarrea secretora debida a patógenos tales como *E. coli* enterotoxigénica (Mathews *et al.*, 1999).

Carbohidratos mucínicos individuales tiene la capacidad tanto de repeler como envolver los adherentes de la superficie microbiana. Cepas de bacterias entéricas que provocan diarrea, por ejemplo, están generalmente clasificadas de acuerdo a sus lectinas (fimbria), las cuales constituyen apéndices proteináceos que sobresalen de la superficie bacteriana y reconocen las moléculas de azúcares de las glicoproteínas y (o) los glicolípidos de las superficies epiteliales. La síntesis de estos apéndices (pili) y la producción de enterotoxinas son factores de virulencia clave que permiten a los patógenos entéricos colonizar los intestinos (Kelly y King, 2001), y muchos de los organismos entéricos que han tenido éxito han desarrollado estrategias para resistir el desplazamiento a lo largo del epitelio a través del desarrollo de fimbrias. Algún indicio sugiere que un tratamiento proteolítico en la dieta de los receptores glicoproteicos puede prevenir la unión de *E. coli* enterotoxigénico. Por ejemplo, Mynott *et al.* (1996) y Chandler y Minott (1998) informaron que la alimentación con 'bromelain', un extracto proteolítico procedente de tallos de piñas, reducía significativamente la unión de K88(+) en el intestino delgado en

paralelo a un descenso de la incidencia de diarrea y una mejora de la ganancia de peso. Otras propuestas para ocultar estos lugares de unión a las bacterias patógenas incluyen la alimentación con ciertas lectinas o carbohidratos competidores (oligosacáridos) que inhiben la unión de ciertas bacterias al epitelio (Kelly *et al.*, 1994), el suministro de huevos inmunizados contra cepas de *E. coli* enterotoxigénicas (Mroz *et al.*, 1999), y otras estrategias de hiperinmunización (a través de leche procedente de vacas lecheras). Así por ejemplo, la adición de un 2,5% de D-manosa a dietas para broilers redujo la excreción y colonización de *Salmonella enterica* var. *Typhimurium* (Oyofó *et al.*, 1998), mientras que el uso de manano-oligosacáridos ha reducido la concentración de coliformes cecales y *Salmonella enterica* var. *Typhimurium* y *Salmonella Dublin* en pollitos (Spring *et al.*, 2000). Recientemente, White *et al.* (2002) han informado de una disminución del número de coliformes fecales totales en lechones destetados precozmente alimentados con levadura cervecera desecada que contenía manano-oligosacáridos. Sin embargo, los autores indican que la levadura cervecera desecada tenía poco efecto sobre el crecimiento, las poblaciones bacterianas y los parámetros de salud intestinal después del destete. Por otra parte, Davis *et al.* (2002) reportaron efectos positivos de la adición de manano-oligosacáridos en dietas para cerdos jóvenes tras el destete.

### 3.- INTERVENCIONES DIETÉTICAS ESPECÍFICAS

Las aproximaciones nutricionales para el control de las enfermedades y desórdenes entéricos en cerdos han estado sujetas recientemente a numerosas revisiones (Hampson *et al.*, 1999; Bach Knudsen, 2001; Hampson *et al.*, 2001; Williams *et al.*, 2001; Pluske *et al.*, 2002), y varios aspectos recogidos en esas revisiones no se mencionan específicamente en este artículo. De las aproximaciones nutricionales para prevenir enfermedades y desórdenes de tipo entérico en cerdos, muchas se han centrado en uno o un pequeño número de aditivos de la dieta. Además de los aditivos ya mencionados en este documento, muchos otros han reclamado un efecto regulador sobre la “salud intestinal”, aunque el mecanismo exacto de acción de tales aditivos no siempre es claro y los ensayos hayan sido realizados a veces en condiciones *in vitro*. Estos ensayos *in vitro* no simulan necesariamente el ambiente dinámico existente en el intestino y por tanto, los resultados deben ser a menudo tomados con cierta precaución. Por otra parte, es poco probable que un único aditivo incluido en el pienso pueda sustituir el efecto de los antibióticos como promotores de crecimiento ya que su modo de acción es diferente (Anderson *et al.*, 2000, en revisión). Del mismo modo, es también poco probable que el modelo de acción propuesto para el ZnO y CuSO<sub>4</sub> en el tracto gastrointestinal (e.g., Hill *et al.*, 2000; Pluske *et al.*, 2002) sea el mismo como sustituto o reemplazante de estos compuestos minerales. En este sentido, la búsqueda de soluciones nutricionales alternativas para los antibióticos promotores de crecimiento necesita probablemente adoptar una aproximación holística que también incluya otros aspectos de la producción porcina tales como el manejo de la alimentación, el alojamiento y las instalaciones sanitarias, así como la bioseguridad. El resto de este artículo se centrará en discutir algunas de las aproximaciones nutricionales que nuestro equipo ha llevado a cabo con dos enfermedades porcinas económicamente importantes: la colibacilosis postdestete y la disentería.

### 3.1.- La colibacilosis postdestete

La colibacilosis postdestete es una enfermedad del intestino delgado. Después de atacar al epitelio de la mucosa y colonizar el intestino delgado, la *E.coli* enterotoxigénica provoca una diarrea hipersecretoria a través de la liberación de enterotoxinas específicas. En el intestino delgado, los fimbrios de *E.coli* se unen a los receptores de glicoproteínas que se expresan en la membrana de las células que revisten las vellosidades intestinales. El más común de los fimbrios que se asocia con *E.coli* y que causa la colibacilosis postdestete es el K88, denominado también F4. El receptor para F4 desaparece a las pocas semanas tras el destete, por lo que los patógenos tienen sólo una breve oportunidad para adherirse y proliferar. Algunos cerdos no poseen estos receptores para *E.coli* y otros tienen los receptores pero son sólo débilmente adherentes (Hampson, 1994). La colonización del intestino delgado y la diarrea generalmente tiene lugar entre los días 4 y 14 tras el destete, siendo las principales vías de contagio la oral-fecal y también los aerosoles (Bertschinger, 1999). La mayoría de los *E.coli* asociados con la colibacilosis postdestete son colonias  $\beta$ -hemolíticas productoras de enterotoxinas. La presencia de un serotipo particular también se ha relacionado con las *E.coli* hemolíticas que causan síntomas clínicos de enfermedad, en particular O8, O138, O139, O141, O147, O149, y O157 (Hampson, 1994). Es común que las *E.coli* hemolíticas aparezcan en cantidades crecientes en las heces de los cerdos tanto sanos como enfermos durante las primeras semanas tras el destete, pero el número de *E.coli* en cerdos diarreicos es mayor (Hampson et al., 1985).

A pesar de que se ha identificado a la *E.coli* hemolítica enterotoxigénica como el principal agente infeccioso de la colibacilosis postdestete, otros factores se deben tener en cuenta en la manifestación de la enfermedad (Madec et al., 1998; Jones et al., 2001). El destete en sí mismo es el principal factor desencadenante de la colibacilosis postdestete, independientemente de la edad del destete. Todos los factores relacionados con el destete crean un entorno adecuado para la proliferación de *E.coli* en el intestino delgado, incluyendo el estrés, la pérdida de factores de protección que están presentes en la leche de las cerdas, factores fisicoquímicos (viscosidad, tasa de tránsito) asociados al cambio a una alimentación sólida, la presencia de otros patógenos tales como rotavirus, la forma de la alimentación (líquida vs seca), así como la cantidad de pienso que se suministra a los animales tras el destete. En relación a esto, algunas evidencias sugieren que la restricción de la alimentación tras el destete reduce la incidencia de colibacilosis (Rantzer et al., 1996), debido quizás a que partículas no digeridas en el lumen del intestino delgado suponen menos sustrato para el crecimiento bacteriano. En contraste, Madec et al. (1998) señalaron que ingestiones bajas de pienso (inferiores a 1000 gramos) en la primera semana tras el destete incrementan el riesgo de colibacilosis, con respecto a consumos por encima de ese límite.

### 3.2.- Mejora de la colibacilosis postdestete a través de la nutrición

Se han propuesto varias hipótesis para explicar la influencia de la nutrición sobre la iniciación, duración y extensión de la colibacilosis postdestete, y se han publicado

numerosas revisiones en relación con estos efectos (Hampson et al., 1987; Van Beers Schreuers et al., 1992; Hampson et al., 2001; Pluske et al., 2002). La recopilación de todos los efectos documentados de los factores nutricionales que actúan sobre la colibacilosis postdestete está más allá del objetivo principal de este artículo. Nuestro deseo es más bien centrarnos en la investigación del efecto del tipo de cereal y proteína en dietas completas para lechones destetados que están libres de cualquier agente antimicrobiano. Existen numerosos artículos de las décadas de los 60's y 70's que mencionan ya el papel de la fibra y la proteína en el etiología de la colibacilosis postdestete con cierto grado de éxito (ver por ej. revisión de Pluske et al., 2002), por lo que esta aproximación experimental no es nueva. El uso generalizado de antibióticos como promotores de crecimiento y compuestos de metales pesados en piensos, así como el énfasis creciente sobre la eficiencia y productividad de la producción porcina tras esas fechas significó que la aplicación comercial y la continuación de la investigación en estas áreas disminuyese, pero ha retomado de nuevo interés debido a la problemática derivada del uso continuado de los agentes antimicrobianos.

La investigación realizada en el oeste de Australia gira en torno al uso de un modelo experimental de infección de la colibacilosis postdestete mediante una colonia enterotoxigénica de *E.coli* (McDonald et al., 2001), o en la relación de la infección natural con la adición de gomas viscosas (carboximetilcelulosa o CMC) en la dieta (Hopwood et al., 2002). En esencia, hemos comprobado que el uso de determinados sustratos en la dieta que incrementen la viscosidad de la digesta en el tracto gastrointestinal se asocia con un incremento de la proliferación de *E.coli* y un aumento de la incidencia de diarreas. Por ejemplo, McDonald et al. (2001) demostraron que la adición de CMC en dietas postdestete basadas en arroz blanco cocido incrementaban el porcentaje de cerdos con diarrea (Cuadro 2), mientras que en otro estudio se ha observado cómo el porcentaje de animales portadores del agente causal de la espiroquetosis intestinal porcina, *Brachyspira piloscoli*, se incrementaba también en dietas que provocaban una mayor viscosidad de la digesta (Hopwood et al., 2002). Estos resultados, no implican necesariamente una relación causa:efecto, ya que es difícil de imaginar como el incremento de viscosidad *per se* pudiera incrementar la proliferación bacteriana, aunque también algunos efectos físico-químicos mediados por la viscosidad, tales como el tiempo de retención y las asociaciones entre las bacterias y la mucosa, pudieran verse afectados (Mc Donald et al., 2001)

**Cuadro 2.- Efecto de la adición de carboximetilcelulosa en dietas basadas en arroz cocido sobre la incidencia de colibacilosis en cerdos tras el destete (expresado como proporción de cerdos con diarrea del número total de cerdos en un grupo) (según Mc Donald et al., 2001)**

Dieta	Día 7*	Día 8	Día 9	Día 10
Arroz	0/8 <sup>a</sup>	1/8 <sup>a</sup>	0/8 <sup>a</sup>	0/8 <sup>a</sup>
Arroz + CMC de baja viscosidad	5/8 <sup>b</sup>	3/8 <sup>b</sup>	4/8 <sup>b</sup>	4/8 <sup>b</sup>
Arroz + CMC de alta viscosidad	7/7 <sup>b</sup>	7/7 <sup>b</sup>	7/7 <sup>b</sup>	5/7 <sup>b</sup>
P	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

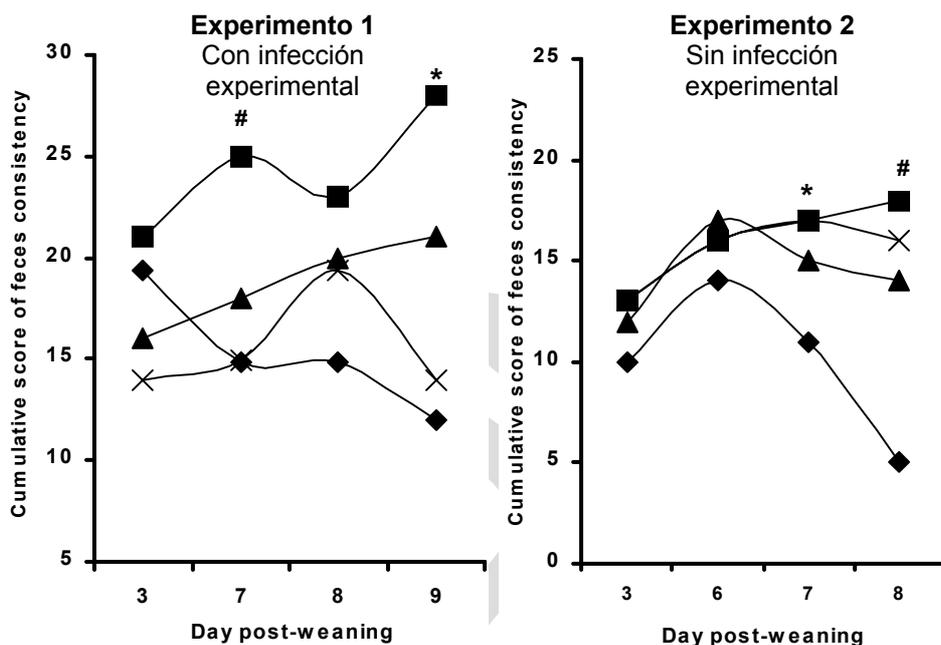
<sup>a,b</sup> Diferente superíndice en los valores de una misma columna indican diferencias significativas (P<0.05).. \*Número de días transcurridos tras el destete (destete en el día 1).

Recientemente hemos examinado la influencia de la combinación de diferentes tipos de proteínas, con y sin CMC, en la proliferación de *E.coli* en el intestino delgado de lechones destetados tras la infección experimental (Montagne et al., datos sin publicar). También se ha examinado la excreción natural de *E.coli* hemolíticas sin infección experimental (figuras 1 y 2).

**Figura 1.- Consistencia de las heces de lechones después del destete**

Valores de P para el efecto de la dieta cada uno de los días son < 0.10 (#), ó < 0.05 (\*)

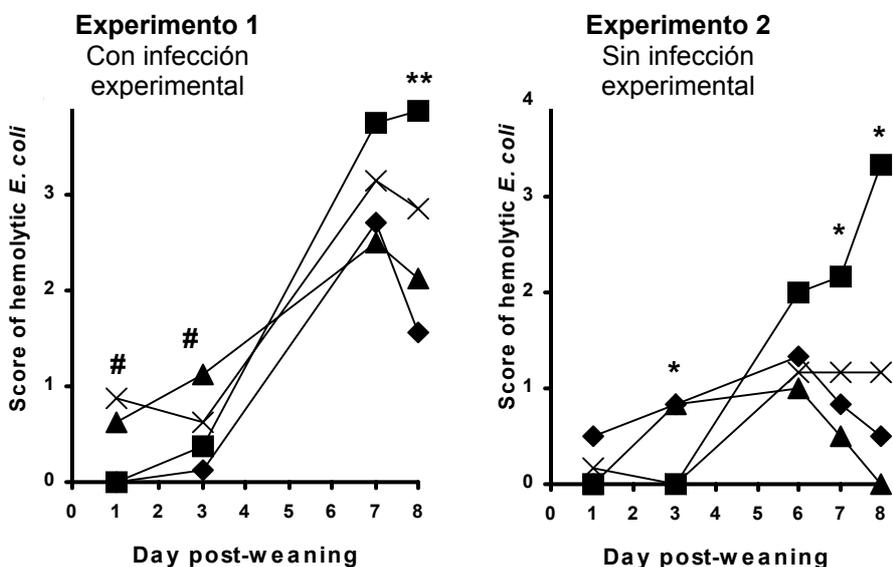
RAP ◆ RAP+CMC ■ RPP ▲ WPP ×



**Figura 2.- Excreción fecal de *Escherichia coli* hemolítica después del destete**

Valores de P para el efecto de la dieta cada uno de los días son < 0.10 (#), < 0.05 (\*) ó < 0.01 (\*\*)

RAP ◆ RAP+CMC ■ RPP ▲ WPP ×



El objetivo de este estudio era examinar la influencia de la viscosidad y el tipo de fuente de proteína (animal vs. vegetal) en el patrón de excreción de *E.coli* tras el destete. Los niveles más bajos de excreción se obtuvieron en cerdos alimentados con arroz blanco cocido y suplementados tanto con fuentes de proteína de origen animal como vegetal, aunque las variaciones existentes no dieron lugar a diferencias significativas entre tratamientos. Los cerdos alimentados con 40 g/kg de CMC mostraron la mayor excreción de *E.coli*, tanto si existía o no infección. Los cerdos alimentados con una dieta comercial presentaban una excreción media de *E.coli*.

Los datos existentes sugieren que tanto el tipo de cereal como la proteína presente en la dieta tienen un impacto directo sobre la proliferación y excreción de *E.coli* hemolíticas en el tracto gastrointestinal de lechones.

### 3.3.- Relación entre el nivel y tipo de proteína y la colibacilosis postdestete

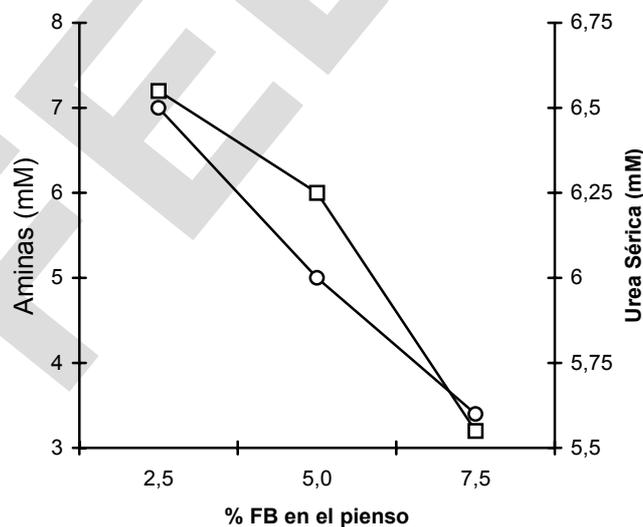
Se está prestando relativamente poca atención a la digestión y metabolismo de la proteína por las bacterias intestinales de los cerdos, en especial en relación con la colibacilosis. Se sabe que un grupo de bacterias entre las que se encuentran *Bacteroides*, *Clostridium*, *Enterobacterium*, *Lactobacillus* y *Streptococcus* poseen la habilidad de producir diaminas, tales como la putrescina, cadaverina, histamina y tiramina, vía decarboxilación de aminoácidos (tirosina, triptófano y lisina) y ruptura de poliaminas (Gaskins, 2001). Las diaminas han sido implicadas en la etiología de la colibacilosis postdestete. Así por ejemplo, Porter y Kenworthy (1969) observaron, en lechones destetados de tres semanas de edad que la excreción de aminas urinarias heterocíclicas estaba asociada con los procesos de diarrea tras el destete, presentando la putrescina y la cadaverina niveles particularmente altos. Porter y Kenworthy (1969) postularon que no es probablemente sólo la cantidad absoluta de aminas producidas, sino también el lugar de producción de las mismas, lo que podría predisponer a la colibacilosis. Estos investigadores descubrieron que el intestino delgado era el principal sitio de producción de aminas en cerdos severamente afectados por diarrea, mientras que en los cerdos que no estaban clínicamente afectados existía sólo una pequeña producción de aminas en el intestino delgado.

Los productos bacterianos de la fermentación de la proteína son generados con mayor probabilidad en respuesta a un medio ácido, un proceso generado en sí mismo por la rápida fermentación de polisacáridos no amiláceos solubles (y posiblemente almidón). Podría existir por tanto una interacción entre el contenido/composición de la proteína y los polisacáridos no amiláceos con la etiología de la colibacilosis postdestete. A este respecto, Bolduan *et al.* (1988) y Aumaitre *et al.* (1995) sugirieron que la adición apropiada de fuentes de PNA insolubles podría reducir los problemas de colibacilosis post-destete. Bolduan *et al.* (1988), por ejemplo, presentaron evidencias mostrando que la producción de diaminas en el colon se reducía linealmente con un incremento del contenido en fibra bruta de un pienso para lechones destetados (Figura 2). En base a este trabajo, es posible que fuentes adecuadas (lenta/moderadamente fermentables) de PNA, tales como el salvado de trigo o la pulpa de remolacha, puedan reducir la incidencia de colibacilosis post-destete

para una concentración de proteína en la dieta dada. Estos substratos favorecerán también el desarrollo fisiológico y funcional del intestino delgado en cerdos jóvenes. A su vez, un cambio hacia una fermentación ácida basada en estos PNA podría reducir la formación de diaminas en el colon que han sido implicadas en la etiología de la colibacilosis post-destete.

Este concepto, sin embargo, necesita ser considerado en relación con el trabajo descrito previamente que mostraba que alimentar con una dieta muy digestible basada en arroz blanco cocido es también protectora contra colibacilosis post-destete. Esto es porque los niveles de ácidos formados en el intestino grueso de cerdos alimentados con arroz son marcadamente más bajos que aquellos observados cuando son empleadas fuentes de PNA. Claramente, se requiere una investigación más profunda para identificar el tipo de cereal, fibra y proteína apropiados y sus interacciones sobre la patogénesis de la colibacilosis post-destete, además de prácticas tales como la pre-fermentación y alimentación líquida (discutida a continuación) que podrían también ser importantes en el control de agentes patógenos. La identificación de tales interacciones y prácticas ayudará en el diseño de programas nutricionales que reducirán la dependencia del uso de agentes antimicrobianos en las dietas para cerdos.

**Figura 2.- Relación entre una variación del contenido en fibra bruta de la dieta (FB) (conseguida a través de la adición de salvado de trigo) para cerdos destetados y la concentración de diaminas (cadaverina, putrescina, histamina y triptamina) y urea sérica (Bolduan *et al.*, 1988)**



### 3.4.- Alimentación líquida

En los últimos diez años ha surgido un interés considerable en el uso de la alimentación líquida de cerdos. La alimentación líquida ha sido utilizada no sólo como una forma de mejorar el consumo de pienso y el índice de crecimiento, sino también como un medio de manipular la microbiota, tanto en el tanque de fermentación como en el tracto gastrointestinal, con objeto de disminuir las enfermedades entéricas (Brooks *et al.*, 1996;

Geary *et al.*, 1996; Jensen, 1998; Mikkelsen y Jensen, 2000; Brooks *et al.*, 2001; Jensen 2001). El pienso líquido fermentado (PLF) se caracteriza por un número elevado de bacterias lácticas y levaduras, un pH bajo (< 4.0) y una alta concentración de ácido láctico (132-244 mM) (sólo la forma no disociada del ácido láctico es bactericida/bacteriostático; Russell y Diez-González, 1998), y típicamente resulta en una reducción del número de bacterias coliformes en el pienso siempre que las condiciones de fermentación sean correctas. El ácido láctico tiene propiedades antibacterianas en *E. coli* y especies de *Salmonella* (Nout *et al.*, 1989), y los *Lactobacilli* pueden inhibir la adhesión de *E. coli* en los intestinos (Hillman *et al.*, 1994). Por ejemplo, Beal *et al.* (2001) demostraron que el pienso líquido fermentado a 37° era una forma efectiva de eliminar especies patógenas potenciales como *E. coli*, mientras que a 20° C los efectos antimicrobianos del PLF fueron mucho menos aparentes. Esto fue posiblemente debido a la expresión de las proteínas del golpe de calor que permiten a *E. coli* resistir el efecto antimicrobiano del ácido láctico (Phadtare *et al.*, 1999). Hubo marcadas diferencias entre cepas de *E. coli* en su capacidad para resistir los efectos antimicrobianos de los PLF, sugiriendo que los efectos de una alimentación con PLF sobre poblaciones patógenas en tracto gastrointestinal podrían también ser variables.

No obstante, se ha probado que los PLF pueden alterar las poblaciones de microbiota en el intestino e influir en los niveles de ácidos grasos de cadena corta (Jensen, 1998; Jensen y Mikkelsen, 1998; Mikkelsen y Jensen, 2000; Moran *et al.*, 2001). Por ejemplo, Moran *et al.* (2001) mostraron que bacterias coliformes no fueron detectables (< 3,0 log<sub>10</sub> de unidades formadoras de colonias (UFC)/ml) en el íleon terminal de cerdos alimentados con PLF, y que concentraciones reducidas fueron encontradas en el intestino grueso, en comparación con cerdos alimentados a partir de pienso seco o pienso líquido no fermentado (Cuadro 3). Además, el uso de pre-fermentación (steeping) del pienso en agua como medio de hidrólisis de los PNA solubles antes del suministro del alimento es probable que reduzca marcadamente la viscosidad producida por los PNA solubles intactos presentes en los cereales. Esto es porque las glicosidasas endógenas en el interior del grano han comenzado ya el proceso de degradación de los polisacáridos.

La disentería porcina (DP) es una enfermedad bacteriana importante en el sector porcino a nivel mundial. Se trata de una colitis mucohemorrágica que aparece en cerdos en crecimiento (y en ocasiones en lechones destetados), afectando al ciego, colon y recto. La DP es causada por la espiroqueta anaerobia *Brachyspira (Serpulina) hyodysenteriae* (Harris *et al.*, 1999). Las manifestaciones clínicas varían grandemente, e incluyen tanto una forma suave como una subclínica. En los casos típicos, los cerdos infectados inicialmente muestran una ligera depresión y una reducción en el consumo de pienso. Desarrollan diarrea, la cual va de gris a negra y en ocasiones acuosa pero lo más común en forma de copos blandos. Esta diarrea se desarrolla hacia la formación de tapones mucosos, fibrina, conjuntos de células epiteliales y salpicaduras de sangre fresca. Los animales afectados muestran manchas de heces en los cuartos traseros, sufren deshidratación y parecen demacrados, con el abdomen metido hacia dentro y la espalda arqueada. Si no son tratados, alrededor de un 10% de los cerdos afectados pueden morir en los 5 días posteriores a la aparición de los primeros síntomas clínicos (Hampson y Trott, 1995).

**Cuadro 3.- Conteos microbianos ( $\log_{10}$  CFU por ml) y pH de la digesta en el íleon terminal, ciego y colon de cerdos alimentados con diferentes dietas después del destete a los 23 días de edad (según Moran *et al.*, 2001).**

Lugar del tracto gastrointestinal	Tipo de dieta <sup>1</sup>			
	PLF	PLNF	PS	LM
Íleon				
pH	6,1	6,4	6,3	5,9
Lactobacilli	8,8 <sup>a</sup>	7,0 <sup>a</sup>	< 3,0	7,3 <sup>a</sup>
Coliformes	< 3,0	8,1 <sup>ab</sup>	8,5 <sup>a</sup>	6,0 <sup>b</sup>
Ciego				
pH	6,0	6,0	5,8	6,1
Lactobacilli	8,5 <sup>a</sup>	8,1 <sup>a</sup>	5,5 <sup>b</sup>	7,3 <sup>a</sup>
Coliformes	5,5 <sup>a</sup>	7,4 <sup>ab</sup>	8,4 <sup>b</sup>	7,5 <sup>ab</sup>
Colon				
pH	6,2 <sup>a</sup>	6,0 <sup>a</sup>	5,9 <sup>a</sup>	6,6 <sup>b</sup>
Lactobacilli	8,6 <sup>a</sup>	7,9 <sup>a</sup>	5,0 <sup>b</sup>	8,0 <sup>a</sup>
Coliformes	5,6 <sup>a</sup>	8,1 <sup>a</sup>	8,6 <sup>b</sup>	7,3 <sup>a</sup>

<sup>1</sup> PLF: pienso líquido fermentado; PLNF: pienso líquido no fermentado; PS: pienso seco; LM: leche materna.

<sup>ab</sup> Valores en la misma fila con distinto superíndice difieren ( $P < 0,05$ )

### 3.5.- Disentería porcina

La patogénesis exacta de la DP no está clara, sin embargo es evidente que la enfermedad no siempre se manifiesta clínicamente en rebaños porcinos a pesar de la presencia de las bacterias (Hampson *et al.*, 1992; Mhoma *et al.*, 1992). Los factores implicados en la etiología de la DP son numerosos (ver las revisiones de Hampson y Trott, 1995; Harris *et al.*, 1999), incluyendo la nutrición. Proháska y Lukács (1984) encontraron que una dieta basada en silo de maíz que redujo el pH e incrementó los niveles de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) en el intestino grueso tuvo un efecto bactericida sobre *B. hyodysenteriae* y redujo la manifestación clínica de la enfermedad. Estos autores atribuyeron la intensidad del efecto antibacteriano de la dieta a la menor basicidad, y por tanto mayor acidificación de la digesta en el intestino grueso. Siba *et al.* (1996) intentaron repetir este trabajo con cerdos (25-30 kg) a los que les fue inoculada experimentalmente una cepa virulenta de *B. hyodysenteriae* tras ser alimentados con dietas diseñadas para promover o limitar la fermentación en el intestino grueso. En contraste con el trabajo de Proháska y Lukács (1984), Siba *et al.* (1996) encontraron que una dieta basada en arroz cocido y (predominantemente) proteínas de origen animal (harina de sangre, harina de carne y hueso) redujo el grado de fermentación en el intestino grueso y disminuyó la proliferación tanto de *B. hyodysenteriae* como la manifestación clínica de la enfermedad. Una dieta basada en trigo, cebada y altramuz dulce australiano que estimuló la fermentación en el intestino delgado (evidenciado por un pH bajo, un incremento de los niveles de AGCC, mayores pesos de los órganos) provocó la mayor incidencia de DP.

Experimentos posteriores (Pluske *et al.*, 1996; 1998) confirmaron estos hallazgos, y han demostrado que una dieta con concentraciones bajas tanto en PNA solubles como almidón resistente, generalmente confiere protección frente *B. hyodysenteriae* tras una infección experimental. Sin embargo, la forma en la cual los granos han sido procesados también parece ser importante, especialmente en cereales con bajos contenidos en PNA (< 1 g/100 g). Nuestros datos sugieren que una reducción en los niveles de almidón resistente sólo será efectiva contra la DP si el grano en cuestión tiene un nivel bajo de PNA. Un trabajo danés de Lindecrona *et al.* (2000) encontró que aunque un incremento del nivel de PNA o almidón resistente no dio lugar a una mayor incidencia de la enfermedad, los síntomas clínicos y las lesiones patológicas en cerdos fueron más graves al aumentar los niveles de PNA. A este respecto, Durnic *et al.* (2002) reportaron en base a análisis de regresión múltiple a partir de numerosos estudios que la colonización por espiroquetas estaba altamente relacionada con las concentraciones en la dieta de PNA solubles, mientras que el desarrollo de la DP estaba igualmente influido por el contenido en almidón resistente de la dieta.

Sin embargo, muchos otros investigadores no han tenido éxito en confirmar nuestros hallazgos (ver revisión de Bach Knudsen, 2001). Leser *et al.* (2000), por ejemplo, no detectaron las mismas bacterias sinérgicas en cerdos infectados con *B. hyodysenteriae*, aunque sí informaron de cambios en la población bacteriana cuando los cerdos fueron alimentados bien a partir de una dieta de arroz cocido, bien a partir de pienso líquido fermentado seguido de una infección con el agente causante. Además, Kirkwood *et al.* (2000) y Leser *et al.* (2000) no encontraron un efecto protector de la alimentación con una dieta arroz parcialmente cocido y proteína animal seguida de la infección experimental de los cerdos con *B. hyodysenteriae*. Las posibles razones para los resultados dispares entre laboratorios incluyen diferencias en los factores de virulencia de las cepas de *B. hyodysenteriae*, cambios en los ingredientes de la dieta y la preparación del arroz, y variaciones en la composición de la microbiota del intestino grueso de los cerdos en los distintos países.

### 3.6.- Enzimas y disentería porcina

Una evolución lógica del trabajo en la Universidad de Murdoch era examinar si la adición de enzimas al pienso podría reducir la incidencia de la enfermedad. Durnic *et al.* (2000) emplearon una arabinoxilanasas en pienso en un intento de prevenir la DP. La hipótesis fue que la llegada al intestino grueso de una cantidad reducida de substratos fermentables, conseguida a través de la rotura enzimática de las moléculas de PNA, reduciría la incidencia de la DP. Se proporcionó trigo a cerdos tanto en forma extrusionada (para la reducir la contribución del almidón resistente a la expresión de la DP) como molida, y añadiéndose o no arabinoxilanasas. Los cerdos fueron infectados con una cepa virulenta de *B. hyodysenteriae* a los 25 kg de peso vivo, siendo posteriormente controlados para detectar la aparición de la enfermedad.

Tanto la extrusión del trigo como la adición de arabinoxilanasas al pienso incrementaron la digestión prececal del almidón, a juzgar por los reducidos niveles de

almidón en el intestino grueso (Cuadro 4). La inclusión de arabinoxilanas en el pienso no redujo la incidencia de DP. El fracaso de la extrusión y la adición de la enzima en la protección contra la DP podría estar relacionada con el incremento aparente de la fermentación en áreas proximales del intestino grueso, a juzgar por el incremento en la concentración de ATP bacteriano (Cuadro 4). Se observó un efecto significativo de la inclusión de enzima sobre el pH de la digesta, pero únicamente en la parte distal del colon, de forma que los cerdos alimentados con dietas en las que se añadió arabinoxilanas presentaban un pH más alto que aquellos en los que el pienso no tenía enzima (6,68 vs. 6,35,  $P = 0,017$ ). Estos datos sugieren que al tiempo que la enzima había degradado las cadenas de arabinoxilano, y la digesta hubo llegado al colon distal, hubo escaso o ningún resto de carbohidratos fermentables y estaba teniendo lugar la fermentación de proteínas. El paso de moléculas de PNA más pequeñas puede por tanto haber permitido la colonización por *B. hyodysenteriae* de las partes anteriores del intestino grueso al proporcionar tipos y niveles de sustrato apropiados, con la consiguiente expresión de la DP. En este estudio, por consiguiente, el uso de una enzima cuyo objetivo es la hidrólisis de los PNA del trigo potenció la incidencia de la DP. Estos datos sirven para poner de manifiesto las complejas interacciones que tienen lugar *in vivo* entre los componentes de la dieta, la microbiota y más probablemente el epitelio, en la etiología de una enfermedad. Esta es una de las razones del por qué la simple sustitución de los agentes antimicrobianos con alternativas/sustitutivos será difícil de conseguir en la práctica.

**Cuadro 4.- Datos de producción, índices de fermentación en el intestino grueso, e incidencia de la DP en cerdos alimentados con dietas basadas en trigo sometidas a procesados diferentes y adición de arabinoxilanas (según Durmic *et al.*, 2000).**

	Dieta <sup>1</sup>				DE <sup>2</sup>	Significación <sup>3</sup>		
	TC	TE	TC-Enz	TE-Enz		T	Enz	T×Enz
Ganancia de peso (g/d)	427	430	489	423	33,8	NS	NS	*
Almidón (mg/g)								
Colon proximal	10,2	0,6	6,2	2,0	2,52	***	NS	*
Colon distal	7,2	0,2	2,1	0,0	2,97	**	NS	NS
pH								
Colon proximal	5,7	6,1	5,7	6,0	0,34	NS	NS	NS
Colon distal	6,1	6,6	6,6	6,8	0,30	**	*	NS
ATP (nmol/g)								
Colon proximal	0,30	0,10	0,42	0,44	0,26	NS	*	NS
Colon distal	0,18	0,14	0,17	0,23	0,18	NS	NS	NS
Incidencia de DP (%)	66,7	33,3	100	100	-	-	-	-

<sup>1</sup>TC: trigo crudo; TE: trigo extrusionado; TC - Enz: trigo crudo + enzima; TE - Enz: trigo extrusionado + enzima.

<sup>2</sup>Desviación estándar.

<sup>3</sup>\*\*\*  $P < 0,001$ , \*\*  $P < 0,01$ , \*  $P < 0,05$ , NS: no significativo

#### 4.- CONCLUSIONES

En esta revisión, hemos descrito dos enfermedades entéricas importantes de origen bacteriano en cerdos en relación a cómo la nutrición podría ser usada para disminuir las enfermedades. El uso restringido, y en algunas partes del mundo la prohibición total, del uso de agentes antimicrobianos, ha resultado en la búsqueda de alternativas/sustitutivos en las dietas para cerdos. Esto es particularmente importante en el periodo posterior al destete, donde las dietas han sido tradicionalmente reforzadas con agentes antimicrobianos para controlar la proliferación de enfermedades tales como la colibacilosis post-destete. En estos casos el uso de la nutrición para compensar, al menos en parte, la pérdida de los agentes antimicrobianos recibirá con toda probabilidad una atención cada vez mayor. Desafortunadamente, la base subyacente para muchos de los efectos positivos descritos de la nutrición sobre el control de infecciones entéricas no se comprende todavía bien. Un mayor conocimiento de cómo la nutrición influye en las condiciones intestinales, la biología del epitelio del intestino y la inmunobiología, y sus interacciones con la microbiota, se promete como un medio de enfrentarse a las enfermedades entéricas sin agentes antimicrobianos.

#### 5.- REFERENCIAS

- AARESTRUP, F.M. (1999) *International Journal of Antimicrobial Agents* 12: 279-285.
- ANDERSON, D.B., MCCRACKEN, V.J., AMINOV, R.I., SIMPSON, J.M., MACKIE, R.I., VERSTEGEN, M.W.A. y GASKINS, H.R. (2000) *Nutr. Abstr. Rev., Series B* 70: 101-108.
- AUMAITRE, A., PEINIAU, J. y MADEC, F. (1995) *Pig News Info.* 16: 73N-79N.
- BACH KNUDSEN, K.E. (1997) *Anim. Feed Sci. Technol.* 67: 319-338.
- BACH KNUDSEN, K.E. (2001) *Proc. Nutr. Soc.* 60: 291-299.
- BAILEY, M., VEGA-LOPEZ, M.A., ROTHKÖTTER, H.J., HAVERSON, K., BLAND, P.W., MILLER, B.G. y STOKES, C.R. (2001) En: *The Weaner Pig* (Eds. M.A. Varley y J. Wiseman), pp. 207-222. CABI Publishing, Wallingford, UK.
- BARTON, M.D. (1999) En: *Manipulating Pig Production VII* (Ed. P.D. Cranwell), pp. 194-199. Australasian Pig Science Association, Werribee, Australia.
- BEAL, J.D., MORAN, C.A., CAMPBELL, A. y BROOKS, P.H. (2001) En: *Proceedings of the 8<sup>th</sup> Symposium on Digestive Physiology in Pigs* (Eds. J.-E. Lindberg y B. Ogle), pp. 351-353. CABI Publishing, Wallingford, UK.
- BERTSCHINGER, H.U. (1999) En: *Diseases of Swine* (Eds. B.E. Straw, S. D'Allaire, W.L. Mengeling y D.J. Taylor), pp. 441-454. 8<sup>th</sup> edition. Blackwell Science, Oxford, UK.
- BOLDUAN, G., JUNG, H. SCHNABLE, E. y SCHNEIDER, R. (1988) *Pig News Info.* 9: 381-385.
- BROOKS, P.H., BEAL, J.D. y NIVEN, S. (2001) En: *Recent Advances in Animal Nutrition in Australia 2001* (Ed. J.L. Corbett), pp. 49-64. Animal Science, The University of New England, Armidale, NSW.

- BROOKS, P.H., GEARY, T.M., MORGAN, D.T. y CAMPBELL, A. (1996) *Pig Journal* 36: 43-63.
- BRUNSGAARD, G. (1998) *J. Anim. Sci.* 76: 2787-2798.
- CHANDLER, D.S. y MYNOTT, T.L. (1998) *Gut* 43: 196-202.
- DAVIS, M.E., MAXWELL, C.V., BROWN, D.C., DE RODAS, B.Z., JOHNSON, Z.B., KEGLEY, E.B., HELLWIG, D.H. y DVORAK, R.A. (2002) *J. Anim. Sci.* 80: 2887-2894.
- DEPLANCKE, B. y GASKINS, H.R. (2001) *Am. J. Clin. Nutr.* 73 (Suppl.): 1131S-1141S.
- DUNCAN, S.H., FLINT, H.J. y STEWART, C.S. (1998) *FEMS Microbiology Letters* 164: 283-288.
- DURMIC, Z., PETHICK, D.W., MULLLAN, B.P., ACCIOLY, J.M., SCHULZE, H. y HAMPSON, D.J. (2002) *Br. J. Nutr.* 88: 159-169.
- DURMIC, Z., PETHICK, D.W., MULLLAN, B.P., SCHULZE, H., ACCIOLY, J.M. y HAMPSON, D.J. (2000) *Journal of Applied Microbiology* 89: 678-686.
- GASKINS, H.R. (2001) En: *Swine Nutrition* (Eds. A.J. Lewis y L.L. Southern), pp. 585-608. 2<sup>nd</sup> edition. CRC Press, Florida, USA.
- GEARY, T.M., BROOKS, P.H., BEAL, J.D. y CAMPBELL, A. (1999) *J. Sci. Fod Agric.* 79: 633-640.
- GIBSON, G.R., BEATTY, E.R., WANG, X. y CUMMINS, J.H. (1995) *Gastroenterology* 108: 975-982.
- HAMPSON, D.J. (1987) En: *Manipulating Pig Production* (Eds. J.L. Barnett, E.S. Batterham, G.M. Cronin, C. Hansen, P.H. Hemsworth, P.E. Hughes, N.E. Johnston y R.H. King), pp. 202-214. Australasian Pig Science Association, Werribee, Australia.
- HAMPSON, D.J. (1994) En: *Escherichia coli in Domestic Animals and Humans* (Ed. C.J. Gyles), pp. 171-191. CAB International, Wallingford, UK.
- HAMPSON, D.J., CUTLER, R. y LEE, B.J. (1992) *Veterinary Record* 131: 318-319.
- HAMPSON, D.J., HINTON, M. y KIDDER, D.E. (1985) *Journal of Comparative Pathology* 95: 353-362.
- HAMPSON, D.J., PETHICK, D.W. y PLUSKE, J.R. (1999) En: *Manipulating Pig Production VII* (Ed. P.D. Cranwell), pp. 210-219. Australasian Pig Science Association, Werribee, Australia.
- HAMPSON, D.J., PLUSKE, J.R. y PETHICK, D.W. (2001) En: *Proceedings of the VIII<sup>th</sup> International Symposium on Digestive Physiology in Pigs* (Eds. A. Piva, K.E. Bach Knudsen y J.-E. Lindberg), pp. 247-261. CAB International, Wallingford, UK.
- HAMPSON, D.J. y TROTT, D.J. (1995) En: *Manipulating Pig Production V* (Eds. D.J. Hennessy y P.D. Cranwell), pp. 139-169. Australasian Pig Science Association, Werribee, Australia.
- HARRIS, D.L., HAMPSON, D.J. y GLOCK, R.D. (1999) En: *Diseases of Swine* (Eds. B.E. Straw, S. D'Allaire, W.L. Mengeling y D.J. Taylor), pp. 579-600. 8<sup>th</sup> edition. Blackwell Science, Oxford, UK.
- HILL, G.M., CROMWELL, G.L., CRENSHAW, T.D., DOVE, C.R., EWAN, R.C., KNABE, D.A., LEWIS, A.J., LIBAL, G.W., MAHAN, D.C., SHURSON, G.C., SOUTHERN, L.L. y VEUM, T.L. (2000) *J. Anim. Sci.* 78: 1010-1016.
- HILLMAN, K., MURDOCH, T.A., SPENCER, R.J. y STEWART, C.S. (1994) *Journal of Applied Microbiology* 76: 294-300.

- HOPWOOD, D.E., PETHICK, D.W. y HAMPSON, D.J. (2002) *Br. J. Nutr.* 88: 523-532.
- JENSEN, B.B. (1998) *Journal of Animal and Feed Sciences* 7: 45-64.
- JENSEN, B.B. (1999) En: *Nutrition and gastrointestinal physiology – today and tomorrow* (Eds. A.J.M. Jansman y J. Huisman), pp. 43-56. TNO Nutrition and Food Research Institute, Wageningen.
- JENSEN, B.B. (2001) En: *Gut Environment of Pigs* (Eds. A. Piva, K.E. Bach Knudsen y J.-E. Lindberg), pp. 181-200. Nottingham University Press, Loughborough, UK.
- JENSEN, B.B. y MIKKELSEN, L.L. (1998) En: *Recent Advances in Animal Nutrition 1998* (Eds. P.C. Garnsworthy y J. Wiseman), pp. 107-126. Nottingham University Press, Loughborough, UK.
- JONES, P.H., ROE, J.M. y MILLER, B.G. (2001) *Research in Veterinary Science* 70: 9-17.
- KELLY, D., BEGBIE, R. y KING, T.P. (1994) *Nutr. Abstr. Rev.* 7: 233-257.
- KELLY, D. y KING, T.P. (2001) En: *Gut Environment of Pigs* (Eds. A. Piva, K.E. Bach Knudsen y J.-E. Lindberg), pp. 113-131. Nottingham University Press, Loughborough, UK.
- KIRKWOOD, R.N., HUANG, S.X., MCFALL, M. y AHERNE, F.X. (2000) *Swine Health and Production* 8: 73-76.
- LESER, T.D., AMENUVOR, J.Z., JENSEN, T.K., LINDECORONA, R.H., BOYE, M. y MØLLER, K. (2002) *Appl. Environ. Microbiol.* 68: 673-690.
- LESER, T.D., LINDECORONA, R.H., JENSEN, T.K., JENSEN, B.B. y MØLLER, K. (2000) *Appl. Environ. Microbiol.* 66: 3290-3296.
- LINDECORONA, R.H., JENSEN, B.B., JENSEN, T.K. y MØLLER, K. (2000) En: *16<sup>th</sup> International Pig Veterinary Society Congress* (Eds. C. Cargill y S. McOrist), p. 7. Causal Production, Adelaide, South Australia.
- MADEC, F., BRIDOUX, N., BOUNAIX, S. y JESTIN, A. (1998) *Preventative Veterinary Medicine* 35: 53-72.
- MATHEWS, C.J., MACLEOD, R.J., ZHENG, S.X., HANRAHAN, J.W., BENNETT, H.P. y HAMILTON, J.R. (1999) *Gastroenterology* 116: 1342-1347.
- MAY, T., MACKIE, R.I., FAHEY, G.C., CREMIN, J.C. y GARLEB, K.A. (1994) *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 19: 916-922.
- MCDONALD, D.E., PETHICK, D.W., MULLAN, B.P. y HAMPSON, D.J. (2001) *Br. J. Nutr.* 86: 487-498.
- MHOMA, J.R.L., HAMPSON, D.J. y ROBERTSON, I.D. (1992) *Australian Veterinary Journal* 69: 81-84.
- MIKKELSEN, L.L. y JENSEN, B.B. (2000) *Pig News Info.* 21: 59N - 66N.
- MIKKELSEN, L.L. y JENSEN, B.B. (2001) En: *Proceedings of the 8<sup>th</sup> Symposium on Digestive Physiology in Pigs* (Eds. J-E Lindberg y B. Ogle), pp. 285-288. CABI Publishing Wallingford, UK.
- MOORE, W.E.C., MOORE, L.V.H., CATO, E.P., WILKINS, T.D. y KORNEGAY, E.T. (1987) *Appl. Environ. Microbiol.* 53: 1638-1644.
- MORAN, C.A., WARD, G., BEAL, J.D., CAMPBELL, A., BROOKS, P.H. y MILLER, B.G. (2001) En: *Proceedings of the 8<sup>th</sup> Symposium on Digestive Physiology in Pigs* (Eds. J.-E. Lindberg y B. Ogle), pp. 266-268. CABI Publishing, Wallingford, UK.

- MROZ, Z., GRELA, E.R., MATRAS, J., KRASUCKI, W., KICHURA, T. y SHIPP, T.E. (1999) En: *Manipulating Pig Production VII* (Ed. P.D. Cranwell), p. 238. Australasian Pig Science Association, Werribee, Australia.
- Mynott, T.L., Luke, R.K.J. y Chandler, D.S. (1996) *Gut* 38: 28-32.
- NOUT, M.J., ROMBOUITS, F.M. y HAVELAAR, A. (1989) *International Journal of Food Microbiology* 8: 351-361.
- OYOFO, B.A., DE LOACH, J.R., CORRIER, D.E., NORMAN, J.O., ZIPRIN, R.L. y MOLLENHAUER, H.H. (1988) *Poult. Sci.* 68: 1357-1360.
- PHADTARE, S., ALSINA, J. y INOUE, M. (1999) *Current Opinions in Microbiology* 2: 175-180.
- PLUSKE, J.R., DURMIC, Z., PETHICK, D.W., MULLAN, B.P. y HAMPSON, D.J. (1998) *J. Nutr.* 128: 1737-1744.
- PLUSKE, J.R., PETHICK, D.W., DURMIC, Z., HAMPSON, D.J. y MULLAN, B.P. (1999) En: *Recent Advances in Animal Nutrition – 1999* (Eds. P.C. Garnsworthy y J. Wiseman), pp. 189-226. Nottingham University Press, Loughborough, UK.
- PLUSKE, J.R., PETHICK, D.W., HOPWOOD, D.E. y HAMPSON, D.J. (2002) *Nutr. Abstr. Rev.* 15: 333-371.
- PLUSKE, J.R., SIBA, P.M., PETHICK, D.W., DURMIC, Z., MULLAN, B.P. y HAMPSON, D.J. (1996) *J. Nutr.* 126: 2920-2933.
- PORTER, P. y KENWORTHY, R. (1969) *Research in Veterinary Science* 10: 440-447.
- PROHÁSZKA, L. y LUKACS, K. (1984) *Zentralblatt für Veterinärmedizin B.* 31: 779-785.
- RANTZER, D., SVENDSEN, J. y WESTROM, B. (1996) *Acta Agriculturae Scandinavica* 46A: 219-226.
- RUSSELL, J.B. y DIAZ-GONZALES, F. (1998) *Advances in Microbial Physiology* 39: 205-214.
- SHI, X.S. y NOBLET, J. (1993) *Livest. Prod. Sci.* 34: 237-152.
- SIBA, P.M., PETHICK, D.W. y HAMPSON, D.J. (1996) *Epidemiology and Infection* 116: 207-216.
- SPRING, P., WENK, C., DAWSON, K.A. y NEWMAN, K.E. (2000) *Poult. Sci.* 79: 205 - 211.
- STEGE, H., DAHL, J., CHRISTENSEN, J., BAGGESEN, D.L., NIELSEN, J.P. y WILLEBERG, P. (1997) En: *Proceedings of the 2<sup>nd</sup> International Symposium on the Epidemiology and Control of Salmonella in Pork*, pp. 148-152. Copenhagen, Denmark.
- THEANDER, O., WESTERLUND, E., ÅMAN, P. y GRAHAM, H. (1989) *Anim. Feed Sci. Technol.* 23: 205-225.
- VAN BEERS-SCHREURS, H.M.G., VELLENGA, L., WENSING, TH. y BREUKINK, H.J. (1992) *Veterinary Quarterly* 14: 29-34.
- VAN DER WOLF, P.J., BONGERS, J.H., ELBERS, A.R.W., FRANSSEN, F.M.M.C., HUNNEMAN, W.A., VAN EXSEL, A.C.A. y TIELEN, M.J.M. (1999) *Veterinary Microbiology* 67: 263-275.
- WEGENER, H.C., AARESTRUP, F.M., JENSEN, L.B., HAMMERUM, A.M. y BAGER, F. (1999) *Emerging Infectious Diseases* 5: 329-335.

WHITE, L.A., NEWMAN, M.C., CROMWELL, G.L. y LINDEMANN, M.D. (2002) *J. Anim. Sci.* 80: 2619-2628.

WILLIAMS, B.A., VERSTEGEN, M.W.A. y TAMMINGA, S. (2001) *Nutrition Research Reviews* 14: 207-221.

FEDNA