

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

Marilce Castro<sup>1</sup> y  
Fernando Rodríguez<sup>2</sup>

## ABSTRACT

**Title: Yeast: probiotics and prebiotics to improve animal production systems**

To decrease the indiscriminate use of antibiotics in animal production, different alternatives like probiotics, prebiotics and symbiotics have been explored and represent a potentially significant therapeutic and safe advance. The probiotics are living microorganisms that added as a diet supplement, favor the digestion and help to maintain the microbial flora equilibrium in the intestine. The prebiotics are non digestible ingredients of the diet that stimulate the growth or the activity of one or more types of bacteria in colon. The symbiotics combine in their formulations prebiotic and probiotic principles, which allows to take advantage from the benefits of this union. These products being formulated directly to the animals improve their metabolism, health and production.

Yeast are among the probiotics that induce positive effects in terms of productive performances in monogastric species, but cannot colonize the digestive tract. In monogastric species the main effects of yeast supplementation and their derivatives (mannans) are the stimulation of the brush border disaccharidases, the anti-adhesive effect against pathogens colonization, the stimulation of non specific immunity, a toxin action inhibition, and the antagonistic effect against pathogenic microorganisms. Likewise enzymes, minerals, vitamins and other nutrients or growth factors that produce yeast trigger beneficial production responses in animal production.

Probiotics, prebiotics and symbiotics therefore offers the possibility to maintain growth of animals fed with antibiotic-free diets or in conditions of high stress. This minireview discusses the mechanisms by which yeasts and their biomolecules can affect in a positive manner animals' cellular, tissular and systemic components and their influence on the level of production and health of the host.

*Key words:* yeast, mannans, antibiotics, growth, monogastric.

Recibido: enero 8 de 2005.  
Aceptado: mayo 2 de 2005.

1. Investigadora, Programa Nacional de Fisiología y Nutrición Animal, Laboratorio de Microbiología Molecular, CORPOICA, C.I. Tibaitatá.  
e-mail: marilce@yahoo.com.co

2. Investigador PhD, Programa Nacional de Fisiología y Nutrición Animal, Laboratorio de Microbiología Molecular, CORPOICA, C.I. Tibaitatá.  
e-mail: frodriguez@corpoica.org.co

## Levaduras: probióticos y prebióticos que mejoran la producción animal

## RESUMEN

A fin de reducir el uso indiscriminado de antibióticos en la producción animal, se ha explorado el uso de diversas alternativas entre las que se encuentran probióticos, prebióticos y simbióticos los cuales representan un avance terapéutico potencialmente significativo y seguro. Los probióticos son microorganismos vivos que agregarse como suplemento en la dieta, favorecen la digestión y ayudan al mantenimiento del equilibrio de la flora microbiana en el intestino. Los prebióticos son ingredientes no digeribles de la dieta que estimulan el crecimiento o la actividad de uno o más tipos de bacterias benéficas en el colon. Los simbióticos combinan en sus formulaciones principios prebióticos y probióticos que actúan sinérgicamente. Estos productos al ser suministrados directamente a los animales mejoran su metabolismo, salud y producción. Entre los probióticos se cuentan las levaduras que inducen efectos positivos en términos de desempeño productivo en especies monogástricas, pero no pueden colonizar el tracto digestivo. En monogástricos los principales efectos de la suplementación con levaduras y sus derivados (mananos) son la estimulación de las disacaridasas de las microvellosidades, el efecto antiadhesivo frente a patógenos, la estimulación de la inmunidad no específica, la inhibición de la acción tóxica y el efecto antagonista frente a microorganismos patógenos. Por otra parte, las enzimas, minerales, vitaminas y otros nutrientes o factores de crecimiento que producen las levaduras inducen respuestas benéficas en la producción animal. Por todo esto los probióticos, prebióticos y simbióticos ofrecen la posibilidad de mantener el crecimiento de animales alimentados con dietas sin antibióticos y bajo condiciones de estrés. Esta revisión versa sobre los mecanismos mediante los cuales las levaduras y sus biomoléculas derivadas afectan de manera positiva los componentes celulares, tejidos y sistemas de los animales, lo cual tiene influencia sobre los niveles de producción y la salud del huésped.

*Palabras clave:* Levaduras, mananos, antibióticos, crecimiento, monogástricos.

## INTRODUCCIÓN

COMO RESPUESTA AL MANEJO indiscriminado de antibióticos en la producción animal se plantean nuevas alternativas que promueven una producción más limpia sin el uso de aditivos que pongan en riesgo la salud humana y animal. Algunos microorganismos benéficos, conocidos como 'probióticos', así como ciertas biomoléculas y compuestos derivados, se suministran directamente a los animales para mejorar su metabolismo, salud y producción (Wiedmeier *et al.*, 1987; Cole *et al.*, 1992; Glade y Biesik, 1986).

Los probióticos estimulan la digestión y ayudar a mantener el equilibrio microbiano en el intestino de los animales, acciones que contrarrestan el estrés derivado de los cambios en las dietas, las condiciones detrimentales de manejo, y el ataque de patógenos (Kornegay *et al.*, 1995; Anderson *et al.*, 1999).

Las enzimas, vitaminas y otros nutrientes o factores de crecimiento produci-

dos por estos microorganismos originan respuestas de producción benéficas en los animales (Kornegay *et al.*, 1995). Los componentes de la pared celular de las levaduras (mananos) y otros polisacáridos de la pared celular de varios microorganismos reducen también las bacterias patógenas y metabolitos tóxicos y consecuentemente mejoran la salud del animal y su desempeño durante el crecimiento (Anderson *et al.*, 1999). Por consiguiente, los probióticos ofrecen el potencial para mantener el crecimiento de los animales alimentados con dietas sin antibióticos o bajo condiciones de elevado estrés (Van Heugten *et al.*, 2003).

Esta revisión está orientada a discutir los mecanismos mediante los cuales las levaduras y sus biomoléculas afectan componentes celulares, tisulares y sistémicos de animales monogástricos e influir de manera benéfica el nivel de producción y la salud del hospedero.

### Análisis del entorno

El mercado mundial de productos para la salud animal creció en los últimos años: pasó de 16 billones de dólares en 1995 a 18 billones en 1998. Estados Unidos lidera la venta de estos productos con 30,9% del mercado mundial, seguido de Europa Occidental con 23,5% (Caduff, 2002; United States Animal Health Nutrition, 2000). Los principales productos del mercado son los farmacéuticos, los aditivos (médicos y nutricionales) y los biológicos. Con referencia a las tendencias actuales, el mercado anual europeo ha invertido varios billones de euros en el desarrollo de nuevos productos probióticos (Rastall y Gibson, 2004).

Ha ocurrido un cambio en la estructura de las compañías de la industria de la salud animal ocasionado principalmente por las nuevas apuestas tecnológicas y de mercado de las compañías farmacéuticas humanas que se han unido para formar grandes conglomerados.

Se destinan fuertes inversiones al combate de las enfermedades más frecuentes en los humanos. Sólo en EUA el impacto económico de los desórdenes digestivos asciende a US\$123 billones de dólares al año, comparados con los \$17 billones destinados para combatir el cáncer, \$58 billones para desórdenes neurológicos y \$88 billones para problemas circulatorios (Rubin, 2004).

Al igual que en los humanos las enfermedades más frecuentes en los animales son las gastrointestinales, y por tanto, ha aumentado el uso de antibióticos y promotores de crecimiento. El uso indiscriminado de antibióticos ha incrementado la resistencia en un gran número de especies de bacterias patógenas y no patógenas, lo cual se traduce en graves problemas para los consumidores (Aarestrup *et al.*, 1998; Witte, 1998).

Algunos países comenzaron a excluir los antibióticos de las dietas para animales. La Unión Europea anunció la prohibición de todos los antibióticos promotores de crecimiento para animales a partir de 2006 (Commission of the European Communities, 1991; Anadon y Martínez-Larrañaga, 1999). Estas medidas podrían llevar a la reducción de las tasas de crecimiento y posiblemente a un incremento de los costos de producción, a menos que se encuentren alternativas seguras y efectivas para contrarrestar esta problemática.

### Antibióticos promotores del crecimiento: situación actual y perspectivas de uso

Los antibióticos promotores del crecimiento para animales (APC) son los aditivos más utilizados en la alimentación animal. Un estudio de la Federación Europea para la Salud Animal (FEDESA) muestra que el ganado de la Unión Europea consumió 4.700 toneladas de antibióticos, cifra que representó el 35 % del total de antibióticos utilizados a nivel mundial; de éstos 786 toneladas (6 % del total) fueron APC. Sin embargo, esta cantidad de APC ha disminuido en más de un 50 % desde 1997, año en el que se consumieron 1.600 toneladas (un 15 % del total) (FEDESA, 1999).

Los APC provocan modificaciones de los procesos digestivos y metabólicos de los animales que se traducen en aumentos de la eficiencia de utilización de los alimentos y en mejoras significativas en la ganancia de peso corporal. Algunos procesos metabólicos modificados por los APC son el nivel de excreción de nitrógeno, la eficiencia de las reacciones de fosforilación celular y la síntesis proteica. Los APC también producen modificaciones en el tracto digestivo que suelen ir acompañadas de cambios en la composición de la flora digestiva (disminución de agentes patógenos), reducciones en el tránsito de la ingesta, aumentos en la absorción de algunos nutrientes (vitaminas y minerales) y reducciones en la producción de amoníaco y toxinas (Rosen, 1995).

En la directiva 70/524/CEE del Consejo de la Unión Europea, y en posteriores modificaciones, se establece que los APC no deben causar daños a los consumidores a través de alteraciones de las características de los productos animales; tampoco deben dejar residuos inaceptables de compuestos relacionados o de sus metabolitos en carne, leche o huevos. No existen, sin embargo, estudios fiables que confirmen la presencia de residuos en los productos animales y en la legislación europea vigente no figuran límites máximos de residuos, ni existe un período de retiro previo al sacrificio de los animales. En la actualidad únicamente está autorizado el uso de cuatro APC: flavofosfolipol, monensina sódica, salinomina sódica y avilamicina, pero esta autorización es temporal, ya que el 25 de marzo de 2002, la Unión Europea propuso la prohibición de estos cuatro antibióticos a partir de enero de 2006. Esta prohibición se fundamenta

en la capacidad de los APC para crear resistencias cruzadas con los antibióticos utilizados en medicina humana. Otras razones son la existencia de intereses comerciales y políticos que podrían conllevar al bloqueo de la importación de productos animales procedentes de países en los que el uso de estas sustancias aún es permitido (Commission of the European Communities, 1991; Anadon y Martínez-Larrañaga, 1999).

En la opinión pública también existe una tendencia generalizada al rechazo de todo lo que no sea "natural". Las últimas crisis provocadas por la aparición de la encefalopatía espongiiforme bovina en el Reino Unido, la contaminación por dioxinas en Bélgica y el escándalo asociado con el uso de lodos procedentes de aguas residuales en Francia, han sensibilizado a los consumidores europeos con el mensaje que la seguridad de los alimentos de origen animal empieza por la seguridad de los recursos alimenticios utilizados por los animales, incluidos los aditivos. 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 la ética y el bienestar de los animales y la protección del medio ambiente; no obstante, en el consumidor influye más el criterio de que el alimento sea "natural" y completamente aceptado por la opinión pública y los medios de comunicación (Hayes *et al.*, 2002; Close, 2000; Cromwell, 2000; Witte *et al.*, 2000; Doyle, 2001; Hillman, 2001; Turner *et al.*, 2002).

La prohibición total del uso de APC tendrá repercusiones sobre la salud de los animales y los consumidores, así como sobre la economía de la producción y el medio ambiente. Algunos investigadores han sugerido que la supresión de estas sustancias puede provocar un aumento de la incidencia de determinadas patologías en los animales (diarreas, acidosis, timpanismo, entre otros). Los APC tienen un efecto favorable sobre la producción de excretas y de gases, ya que reducen la producción de metano y la excreción de nitrógeno y fósforo. Se estima que la supresión de APC en la alimentación de porcinos, vacunos y aves en Alemania, Francia y el Reino Unido aumentará anualmente la emisión de nitrógeno y fósforo en 78.000 toneladas; además, podría aumentar la producción de metano en los tres países citados en 1.246.000

metros cúbicos por día (Roth y Kirchgessner, 1993; Thomke y Elwinger, 1998; Sou, 1997; Backstrom, 1999; Tronstad, 1997).

### Alternativas tecnológicas para reemplazar los APC

De manera general pueden considerarse dos alternativas al uso de APC: la implantación de nuevas estrategias de manejo y la utilización de otras sustancias que tengan efectos similares sobre los niveles productivos de los animales. Las estrategias de manejo deben ir encaminadas a reducir la incidencia de enfermedades en los animales, de forma que se eviten reducciones en la productividad ocasionada por las enfermedades, y limitar el uso de antibióticos con fines terapéuticos. De acuerdo al *Committee on Drug Use in Food Animals* (1999), estas estrategias pueden agruparse en:

- Prevenir o reducir el estrés a través de estrictos controles de la higiene de los animales, de la calidad de los alimentos que reciben y de las condiciones medioambientales en las que se crían.
- Optimizar la nutrición de los animales, para mejorar su estado inmunológico y evitar cambios bruscos en las condiciones alimenticias.
- Erradicar algunas enfermedades.
- Seleccionar genéticamente animales resistentes a enfermedades.

En cuanto a las sustancias alternativas se destacan como principales opciones los acidificantes, las enzimas, los extractos vegetales, los probióticos y los prebióticos (Turner *et al.*, 2002; Doyle, 2001). La utilización de acidificantes (ácidos orgánicos e inorgánicos) en la alimentación de mamíferos permite obtener aumentos de su ritmo de crecimiento. En los últimos años se ha impuesto el uso de ácidos orgánicos (fórmico, láctico, acético, propiónico, cítrico, málico y fumárico) y de sus sales, frente al de ácidos inorgánicos debido a su mayor poder acidificante.

Los efectos de los ácidos orgánicos son importantes en las primeras semanas de vida de los animales cuando aún no han desarrollado totalmente su capacidad digestiva. Los ácidos orgánicos pueden también inhibir el crecimiento de determinados microorganismos digestivos patógenos, ya que reducen el pH del tracto digestivo y además tienen actividad bactericida y bacteriostática (Piva, 1998; Overland *et al.*, 2000; Mroz *et al.*, 2000; Paulicks, Roth y Kirchgessner, 2000;

Scholten *et al.*, 1999; Geary *et al.*, 1999; Cerchiari, 2000; Partanen y Mroz, 1999).

Los preparados enzimáticos se desarrollan para superar los factores que limitan la digestión de diferentes tipos de alimento en cada especie animal; en la práctica, se deben combinar de forma correcta enzima y sustrato. Las perspectivas pasan por desarrollar combinaciones de enzimas adecuadas a los nuevos ingredientes que se van incorporando a las dietas en las distintas etapas de producción, así como en fabricar enzimas más estables y baratas (Bedford y Schulze, 1998; Igbasan *et al.*, 2000; Kemme *et al.*, 1999; O'Doherty y Forde, 1999; Partridge, 1993; Thomke y Elwinger, 1998; Stahl *et al.*, 2000).

La utilización de plantas y de hierbas medicinales, o de alguno de sus componentes, se plantea actualmente como una de las alternativas más naturales a los APC. Algunas plantas (orégano, anís, tomillo, apio y pimienta) contienen aceites esenciales que les confieren propiedades aromáticas, así como moléculas con actividad microbicida o que estimulan el sistema inmunitario. La forma de acción de estas sustancias, y de otras extraídas de diferentes plantas, no se conocen totalmente y varían; no obstante, algunos de los mecanismos propuestos son: disminución de la oxidación de los aminoácidos, acción antimicrobiana sobre algunos microorganismos intestinales, incremento de la absorción intestinal y de la secreción de enzimas digestivas, aumento de la palatabilidad de los alimentos, estimulación de la ingestión y, finalmente, mejoramiento del estado inmunológico del animal (Albrecht, y Schutte, 1999; Grela *et al.*, 1998; May *et al.*, 1997; Mellor, 2000; Wheeler y Wilson, 1996).

Los elementos minerales orgánicos también pueden utilizar las vías de los péptidos y aminoácidos, mejor que las vías normales de la toma de ión mineral en el intestino delgado. Estos elementos son más estables, no reaccionan adversamente con otros nutrientes de la dieta y no compiten con otros minerales por los mismos sitios o mecanismos de acción. Esto provee una ventaja metabólica al animal que tiene efectos sobre su desempeño. El papel de los minerales orgánicos en la producción de cerdos ha sido ampliamente revisado por Close (1999).

### Probióticos, prebióticos y simbióticos

Los probióticos, prebióticos y simbióticos se perfilan como las opciones más destacadas respecto de la utilización de antibióticos en animales y como una

solución promotora de la calidad y de la seguridad dietaria. Son totalmente seguros para los animales, los consumidores y el medio ambiente, y su eficacia está respaldada por numerosos estudios. Los probióticos no substituirán a los antibióticos como agentes terapéuticos, pero pueden ser vistos como el medio de reparar deficiencias en la flora intestinal inducidas por efectos dietarios y ambientales, haciendo al hospedero más resistente a la enfermedad y reduciendo la frecuencia del uso de antibióticos.

*Probióticos.* Un probiótico podría definirse como un suplemento de organismos vivos que benefician al hospedero animal al mejorar su balance microbiano intestinal (Fuller, 1989). Esta definición enfatiza el requerimiento de viabilidad para los probióticos e introduce el aspecto de beneficio para el hospedero animal. Otras definiciones precisan el término como un cultivo viable de uno o varios microorganismos los cuales, aplicados a un animal o al hombre, afectan benéficamente al hospedero al optimizar las propiedades de la microflora endógena (Havenaar y Huis In't Veld, 1992). Esta última definición sería la más acertada si se considera que el probiótico corresponde a una preparación de un producto que contiene microorganismos viables en suficiente número para alterar la microflora (por implantación o colonización) en un compartimiento del hospedero, y que provocan efectos benéficos sobre la salud del mismo (Schrezenmeier y De Vrese, 2001).

En la actualidad se encuentra en el mercado una amplia variedad de suplementos probióticos que están disponibles en forma de polvo, cápsulas, tabletas, líquido y productos lácteos. Un yogurt, por ejemplo, tiene alrededor de  $10^7$  microorganismos (dosis 1.000 veces inferior a la utilizada en los ensayos clínicos), mientras que los probióticos existentes en el mercado Europeo como ACTIMEL® con *Lactobacillus casei* en una concentración alrededor de  $10^{10}$  UFC·ml<sup>-1</sup>, ACTIF® ( $6 \times 10^9$  de *Lactobacillus gorbach* y *L. goldini*) y NATURactiva® (más de  $10^9$  UFC·ml<sup>-1</sup> de *Lactobacillus acidophilus*) los cuales si corresponden con las dosis habituales de probióticos utilizadas en los ensayos clínicos. En Colombia se empezó a promocionar este tipo de suplementos hace relativamente poco tiempo; ALPINA fue tal vez el pionero en promover probióticos en sus productos lácteos y, en 2004, lanzó al mercado una línea de probióticos "más

complementos de origen natural" denominada Fly's®, producto promovido por Tecnoquímicas e importado de Italia.

**Prebióticos.** El efecto de los probióticos puede ser potenciado mediante la inclusión adicional de ingredientes no digeribles de los alimentos, denominados prebióticos. Los prebióticos afectan benéficamente al huésped mediante una estimulación selectiva del crecimiento y/o la actividad de una o un limitado grupo de bacterias en el colon (Gibson y Roberfroid, 1995). Los carbohidratos de cadena corta como los manano-oligosacáridos (MOS) y los fructo-oligosacáridos (FOS) son componentes de cultivos de levaduras y de plantas, respectivamente. Los prebióticos sirven como alimento (substrato) para que los organismos probióticos estimulen su crecimiento, proliferación y exclusión competitiva de patógenos.

Los MOS pueden ligar lectinas a sitios receptores de las bacterias patógenas bloqueando de este modo su implantación sobre las membranas de la célula (Auclair, 2000, Ofek *et al.*, 1977). Estudios en cerdos y pavos han mostrado que la IgG y la IgA se incrementan significativamente después de consumir oligosacáridos, lo cual mejora la respuesta inmune (Mul y Perry, 1994). La inclusión de MOS y FOS en la dieta tiene como objetivo mantener una microbiota intestinal benéfica dominada por las bacterias que promueven la salud, como por ejemplo, las bifidobacterias. Éstas son importantes en periodos de estrés como el post-destete en mamíferos (Mul y Perry, 1994).

Al igual que los probióticos, los prebióticos se encuentran en diferentes presentaciones y marcas comerciales, conocidas en la Comunidad Económica Europea, como Elix'or® (galato-oligosacáridos en polvo), Frutafit® HD (inulina en polvo), Lactulosa (lactulosa en polvo), Raftilosa® P95 (fructo-oligosacáridos en polvo), Solufiber® (goma guar hidrolizada en polvo), entre otras (Mitterdorfer *et al.*, 2001).

En general los prebióticos deben cumplir tres condiciones para que tengan una acción efectiva (Collins y Gibson, 1999):

1. Deben permanecer estables bajo las condiciones ácidas del estomago y las secreciones del intestino delgado.
2. Deben transferirse intactos al colon.
3. Deben tener un metabolismo selectivo.

**Simbióticos.** Este término se usa cuando un producto contiene probióticos y prebióticos. La palabra alude al sinergismo y se reserva para productos en los cuales los componentes prebióticos selectivamente favorecen a los componentes probióticos (Schrezenmeir y De Vrese, 2001). Se han realizado numerosos estudios que han mostrado los beneficios de combinar FOS y galacto-oligosacáridos (GOS) con bacterias acidolácticas (Gibson, 1998; Fooks *et al.*, 1999), pero poco se ha estudiado acerca de estas combinaciones con levaduras bioterapéuticas. Mitterdorfer y colaboradores (2001), encontraron que levaduras usadas en preparaciones farmacéuticas utilizan preferentemente una selección de carbohidratos tipo fructo-oligosacárido.

#### Efectos benéficos de las levaduras en los animales

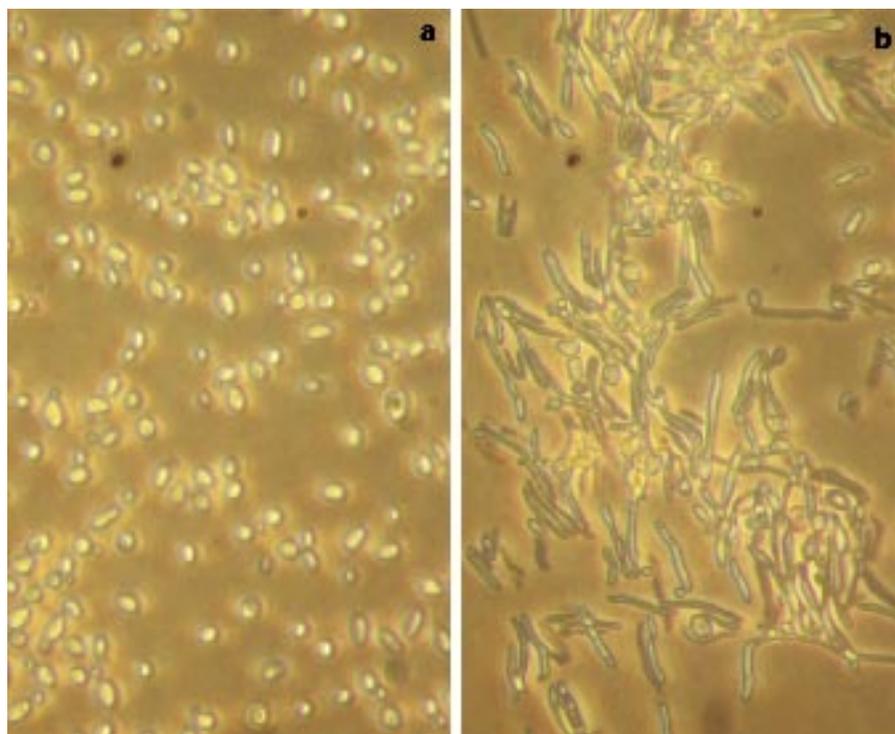
Las levaduras han sido usadas durante muchos años como una fuente de proteína de alta calidad en las dietas para animales. Su alto contenido en vitaminas, enzimas y otros importantes co-factores también las hacen atractivas como una ayuda digestiva con efectos positivos en animales rumiantes y monogástricos (Dawson, 1994). El caso de las levaduras es muy interesante, pues durante décadas ha sido utilizado como agente preventivo y terapéutico para la diarrea y otros problemas gastrointestinales en

humanos. Las levaduras son incorporadas a las dietas con el propósito de mejorar la salud y sobre todo el desempeño de los animales y mejorar sus características zootécnicas.

La utilización de las levaduras beneficia al hospedero en varios aspectos (Figura 1):

- Pueden actuar como probióticos o prebióticos (manano-oligosacáridos).
- Producción de minerales (por selección de cepas ricas en Se y Cr o por enriquecimiento del medio de cultivo con estos minerales), de vitaminas (hidrosolubles del complejo B) y de enzimas (fitasas).
- Promueven el crecimiento.
- Mejoran la eficiencia alimenticia.
- Mejoran la absorción de nutrientes mediante el control de la diferenciación y proliferación de las células epiteliales del intestino.
- Eliminan y controlan microorganismos intestinales que producen enfermedades subclínicas o clínicas.
- Estimulan la inmunidad no específica y específica en el intestino.
- Reducción del olor de las excretas.

Las levaduras, al contrario de otros microorganismos con potencial probiótico, tienen una limitada capacidad para colonizar el tracto gastrointestinal del



**Figura 1.** Cocos (a) y bacilos (b) de levadura visualizados mediante microscopía de contraste de fase.

animal que las recibe. Algunos autores han demostrado que *S. cerevisiae* solamente es capaz de multiplicarse en el tracto digestivo de ratones gnotobióticos (Ducluzeau y Bensaada, 1982). La levadura es drásticamente eliminada del tracto digestivo de ratones normales por efecto antagonista de la flora intestinal, pues su complejo ecosistema microbiano hace a la levadura incapaz de competir.

En ovejas que recibieron levaduras, el número de células viables de estos microorganismos declinó 30 horas después de finalizado el tratamiento (Fiems *et al.*, 1993). En otros experimentos realizados con corderos, entre 17 y 34% de las células de las levaduras permanecieron vivas durante su tránsito a través del tracto digestivo (Durand-Chaucheyras *et al.*, 1998). El grado de recuperación de levaduras en las heces puede estar influido por el uso de antibióticos, especialmente de neomicina, ampicilina o clindamicina (Boddy *et al.*, 1991).

Hasta 1994 no se había reportado que las levaduras indujeran alteraciones morfológicas en la mucosa intestinal, ni tampoco que influenciaran la deconjugación de los ácidos biliares o la emulsión y la digestibilidad de las grasas (Buts *et al.*, 1986; El Hennawy *et al.*, 1994).

#### Modo de acción de las levaduras en los monogástricos

Los beneficios de suplementar monogástricos con levaduras se relacionan con la estimulación de las disacaridasas en las microvellosidades, el efecto antiadhesivo sobre patógenos, la estimulación de inmunidad no específica, la inhibición de la acción de las toxinas microbianas, y el efecto antagonista frente a microorganismos patógenos.

*Estimulación de las disacaridasas de las microvellosidades.* Buts y colaboradores (1986) mostraron que la ingestión oral de *S. cerevisiae* por humanos y ratas destetadas produjo marcados incrementos en las actividades específicas y totales de las disacaridasas, sucrasa, lactasa y maltasa, en las membranas de las microvellosidades. Esta propiedad puede ser interesante ya que algunas diarreas se asocian con la disminución de la actividad de las disacaridasas intestinales. Es posible que dicha actividad esté mediada por la liberación endoluminal de poliaminas producidas por las levaduras vivas (Buts *et al.*, 1994).

*Mananos y propiedades anti-adhesivas de las levaduras.* El efecto positivo

de las levaduras en monogástricos ha sido asociado principalmente con los metabolitos que éstas producen y las características de su pared celular. Oligosacáridos como la manosa, principal carbohidrato derivado de la pared celular de las levaduras y que comprende aproximadamente el 45% de la pared celular de *S. cerevisiae*, ha demostrado ser un medio para mejorar la salud y desempeño de los animales (Tizard *et al.*, 1989). Los manano-oligosacáridos (MOS) pueden bloquear la adherencia de ciertas bacterias a la pared intestinal. Las bacterias que se adhieren por la fimbria tipo I ligan MOS en lugar de adherirse a la pared intestinal. Además de la habilidad para influir en la colonización, los MOS derivados de las paredes celulares de las levaduras también mejoran la función del sistema inmune no-específico.

Se admite generalmente que la adhesión de las bacterias al epitelio es un estado temprano en la infección de las membranas mucosas. La bacteria posee moléculas ligantes en su superficie que interactúan específicamente con las membranas celulares del hospedero en una manera análoga a la interacción antígeno-anticuerpo. Se ha establecido que ciertas cepas de *E. coli* o *Salmonella* poseen una adhesina fimbrial, la cual liga residuos de manosa en la célula de la membrana epitelial (Ofek *et al.*, 1977). Tales bacterias, o su fimbria aislada, también aglutinan levaduras que contienen mananos en la capa externa de su pared celular (Korhonen, 1979). Esta aglutinación es inhibida por soluciones de D-manosa (Ofek *et al.*, 1977). Cuando los patógenos se ligan a la pared celular de la levadura se induce un efecto protector ya que el complejo *S. cerevisiae*-patógeno es rápidamente eliminado del tracto digestivo (Gedek, 1989). La competencia entre levadura y patógenos por ligar las células intestinales podrían ayudar a explicar la acción benéfica de la levadura, dado que la adhesión es crucial para la expresión del efecto citopatogénico. La frecuencia de colonización de *Salmonella typhimurium* por ejemplo, se vio significativamente reducida en pollos de engorde debido al tratamiento con manosa (Oyofe *et al.*, 1989), y levaduras (Line *et al.*, 1998), aunque la colonización de *Campylobacter* no se afectó por esta suplementación. Los efectos inhibitorios de las levaduras sobre la adhesión de trofozoitos de *Entamoeba histolytica* (Rigothier *et al.*,

1994) y de *Staphylococcus aureus* (Elliot *et al.*, 1991) en células humanas también han sido demostrados.

*Las levaduras y la estimulación de la inmunidad.* La pared celular de la levadura estimula el sistema inmune a través de varios mecanismos generalmente asociados con la presencia de glucanos (Pillemer *et al.*, 1954). Estas moléculas están constituidas por cadenas  $\beta$ -1-3 D-glucosa ligadas a cadenas laterales  $\beta$ -1-6. En conjunto, estas biomoléculas tienen la habilidad de estimular ciertos aspectos del sistema inmune en mamíferos, especialmente los relacionadas con respuestas inflamatorias y sistema reticuloendotelial (SRE) (Hromádkova *et al.*, 2003; Di Luzio, 1977; Riggi y Di Luzio, 1961).

El mecanismo de estimulación de la respuesta inflamatoria ha sido caracterizado e implica la presencia de un receptor específico para el glucano, el cual está presente en leucocitos sanguíneos periféricos y macrófagos extravasculares (Czop, 1986). La activación de este receptor estimula la amplificación de las defensas del hospedero, lo cual implica una cascada de interacciones celulares mediadas principalmente por macrófagos y citoquinas (Nyberg *et al.*, 1996; Song y Di Luzio, 1979).

Los glucanos también estimulan intensamente la función del sistema reticuloendotelial (Riggi y Di Luzio, 1961). El incremento en el tamaño y peso de los órganos del sistema reticuloendotelial (hígado, bazo y pulmones) por el tratamiento con glucanos ha sido reportado desde Di Luzio (1977). La administración intraperitoneal de levadura viva en el tracto digestivo de ratas ha tenido efectos de protección contra *Candida albicans*, sugiriendo una acción sobre componentes no específicos del sistema inmunitario (Seguela y Llanes, 1982). La administración oral de *S. cerevisiae* en ratas incrementó significativamente los niveles de IgA y la IgG (Buts *et al.*, 1990).

Cuarón en 1999 estudió la suplementación con levaduras vivas para mejorar el estado inmunológico de cerdos. El desempeño de los cerdos en finalización, cuando son transportados de un lugar limpio (condiciones de laboratorio con bajos niveles de patógenos) a un área sucia (condiciones de campo con altos niveles de patógenos) se vio notablemente mejorado en animales tratados, en comparación con las

bajas respuestas obtenidas en animales control, probablemente por el estrés digestivo inducido por la presencia de altas cantidades de patógenos.

*Inhibición de la acción tóxica de patógenos.* La capacidad de protección ejercida por *S. cerevisiae* contra *Salmonella typhimurium* y *Shigella flexneri* ha sido demostrada en ratones (Rodríguez *et al.*, 1996). Las cantidades de estos microorganismos se reducen cuando la levadura ha sido suministrada. Los enteropatógenos reducen la cantidad de toxinas secretadas y ven aminorada la disponibilidad de sitios de adhesión cuando las levaduras están presentes. La inhibición de la producción de toxinas o de sus efectos han sido también descritos para *Clostridium difficile* (Corthier *et al.*, 1986), *Vibrio cholerae* (Vidon *et al.*, 1986), y *E. coli* (Massot *et al.*, 1982). Algunas cepas de *S. cerevisiae* pueden excretar una serina proteasa que hidroliza la toxina A de *Clostridium difficile*, la cual es resistente a la tripsina; además, inhibe la adhesión de esta toxina a su receptor de glicoproteína en la superficie de la microvellosidad (Castagliuolo *et al.*, 1996).

*Antagonismo sobre microorganismos patógenos in vitro.* Se ha demostrado la actividad antagonista *in vitro* de *S. cerevisiae* frente a diferentes microorganismos incluyendo *Candida albicans*, *Proteus*, *E. coli*, *Shigella* y *Salmonella* después de 48 horas de incubación a 37°C (Brugier y Patte, 1975). También se ha demostrado su efecto inhibitorio (*S. cerevisiae* Sc 47) sobre el crecimiento de *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli* K88 (Auclair, 2000) después de 48 horas de incubación a 37°C, pH 5.8 y baja concentración de oxígeno.

*Antagonismo frente a microorganismos patógenos in vivo.* *S. cerevisiae* ha sido usado ampliamente en Europa para prevenir en humanos la diarrea asociada con el uso de antibióticos de amplio espectro como las cefalosporinas, penicilinas o clindamicinas (Mc Farland *et al.*, 1995). Estos problemas son debidos principalmente a la disminución del número y actividad la microflora residente y al incremento de la resistencia de los patógenos, incluyendo *C. difficile* y *C. albicans*, a estas drogas. Seguela *et al.*, (1978) observaron que el establecimiento de *C. albicans* fue facilitado en ratas por el tratamiento de antibióticos, y que la ingestión de *S. cerevisiae* disminuyó

significativamente su proliferación en el tracto digestivo de ratas normales y tratadas con antibióticos. Este efecto antagonista sobre *C. albicans* ha sido observado también en ratones (Ducluzeau y Bensaada, 1982). Las levaduras tienen también efecto sobre *C. krusei* y *C. pseudotropicalis* pero no sobre *C. tropicalis* (Auclair, 2000).

#### **Impacto de las levaduras en la alimentación de lechones**

En la industria porcina, uno de los principales problemas es la alta mortalidad causada por infecciones del sistema digestivo que tienen un impacto económico. Los cerdos son particularmente susceptibles a la diarrea durante tres periodos: la primera semana de vida, de la 2ª a la 3ª semanas y al destete. Se deduce que la media de lechones nacidos que no llegan al destete está entre 15% y 20%. De éstos, 80% mueren como consecuencia de diarreas (Mantecón y Ahumada, 2000). Pero quizás la época más crítica para el lechón es el destete donde la incidencia de diarrea y muerte está entre 20% y 47% (Backstrom, 1973).

En los cerdos se ha demostrado que la inclusión de levaduras en la dieta puede incrementar la ganancia de peso durante el crecimiento y mejorar la eficiencia alimenticia sin incrementar el consumo de alimento. Jurgens *et al.* (1997) midieron el desempeño de cerdas y cerdos que recibieron un suplemento de levadura en dietas de maíz y torta de soya; evaluaron el desempeño de las cerdas desde el día 93 de gestación hasta el día 21 de lactancia y la composición de la leche. El efecto sobre el crecimiento del cerdo fue medido desde el nacimiento hasta los 28 días después del destete. La levadura fue adicionada utilizando concentraciones de 0%, 0,1%, ó 0,2% en la dieta de gestación, y de 0%, 0,15%, ó 0,3% en la dieta de lactancia de la cerda, y para el lechón se utilizaron concentraciones de 0%, 0,2%, ó 0,4% en la dieta de preiniciador, una semana antes y una semana después del destete, y 0,5%, 0,125% ó 0,25% durante las últimas 3 semanas en precebo. La fuente de levaduras consistía en un concentrado de *S. cerevisiae* (más de  $15 \times 10^9$  células vivas·g<sup>-1</sup>). La leche de las cerdas alimentadas con levaduras secas activas presentó altas cantidades de sólidos totales, proteína cruda, y gamaglobulinas, comparada con la leche de las cerdas alimentadas con la dieta control. Una alta concentración de gamaglobulinas podría sugerir un incremento similar de inmu-

noglobulina A en la leche (Ammann y Stiehm, 1966; Klobasa y Butler, 1987). Durante la lactancia no se afectó el consumo de alimento en las cerdas por el tratamiento, ni hubo diferencias en el tamaño de camada, peso de la camada al nacimiento y peso de la camada a los 21 días de edad. La suplementación de la levadura seca activa a la cerda y a sus lechones produjo una mejora en la ganancia de peso y eficiencia alimenticia, pero no afectó el consumo de alimento.

Las levaduras también incrementan la disponibilidad de energía metabólica entre 2% y 3% y mejoran el estatus de salud de los animales en general: observaron que cuando se incluía *S. cerevisiae* en una concentración de  $5 \times 10^6$ ,  $5 \times 10^7$  ó  $2,5 \times 10^7$  UFC·g<sup>-1</sup> de alimento en la dieta de hembras gestantes disminuía la pérdida de peso durante la lactancia en 5,3%, 11,4% y 18,9%, respectivamente y en comparación con el grupo control (Roques *et al.*, 1994). En estos grupos, el crecimiento de los lechones durante la lactancia se incrementó en 6,8%, 7,4% y 20,8%, respectivamente y comparado con el grupo control. También se encontró una reducción en la mortalidad, un incremento en el número de lechones nacidos vivos por camada, una reducción en la mortalidad a los tres días y un incremento en ganancia de peso a los 60 días fue también encontrado. La levadura *Saccharomyces cerevisiae* Sc47 suplementada de manera permanente a lechones, aumentó su resistencia al estrés y los protegió parcialmente contra algunas de las enfermedades infectocontagiosas respiratorias y digestivas más comunes (Cuarón *et al.*, 1998).

En los cerdos se ha visto que el uso de las levaduras como probiótico ha tenido un efecto positivo en diversos aspectos del desarrollo del animal, participando en numerosas funciones metabólicas:

- Fomentan el equilibrio natural de la flora intestinal en los cerdos y proporcionan mejores procesos digestivos (Van Heugten *et al.*, 2003; Kornegay *et al.*, 1995).
- Estimulan el sistema inmunológico de los cerdos mejorando su resistencia a las enfermedades más comunes (O'Quinn *et al.*, 2001).
- Reducen las diarreas o la severidad de éstas cuando han aparecido (Bekaert *et al.*, 1996).

Todos estos factores permiten, mejorar la ganancia de peso corporal, el consumo y la conversión alimenticia.

Además, se ha comprobado que los probióticos reducen el mal olor de las excretas porcinas (Russell *et al.*, 1998; Chang y Cheng, 2003). En lechones neonatos se recomienda la administración de levaduras a lechones débiles, luego de la descolmillada y castración, cuando hay problemas gastrointestinales y, especialmente, al destete (Jonsson y Conway, 1992).

### Efecto de los derivados de las levaduras en los lechones

*Efecto de los mananos.* La suplementación de dietas para porcinos con mananos derivados de la pared celular de *S. cerevisiae* tiene el potencial de proveer una alternativa a la adición en la dieta de antibióticos promotores de crecimiento (APC). De manera similar a los APC, los mananos tienen la habilidad de alterar las poblaciones microbiales en el tracto intestinal. Esta modificación parece estar ligada a la habilidad de los mananos de adherirse a las proteínas que ligan manosa sobre la superficie de algunas cepas de bacterias y de ese modo previenen la colonización del tracto intestinal al interferir la unión de carbohidratos de los patógenos con la superficie de las células epiteliales del hospedero (Spring *et al.*, 2000). También se ha reportado que los mananos alteran la función inmune en porcinos (Kim *et al.*, 2000) y esto podría ser un mecanismo adicional por el cual los mananos mejoran el desempeño del crecimiento. Sin embargo, los mecanismos por los cuales los mananos son moduladores de la salud no están bien definidos (Davis *et al.*, 2004).

Dvorak y Jacques (1998), reportaron que cerdos destetos a los que se les suministraron MOS tuvieron mejores consumos de alimento en comparación con los que recibieron FOS. Sin embargo, cerdos alimentados con un antimicrobiano convencional tuvieron ganancias de peso y consumo de alimento más grandes que los cerdos a los que se les suministraron FOS y MOS. Las ganancias más altas se obtuvieron en cerdos alimentados con MOS junto con el antimicrobiano. La combinación de *S. faecium* y MOS mejoró la ganancia de peso y digestibilidad de la fibra más que en los cerdos que recibieron solo *S. faecium* (Dvorak y Jacques, 1998). Similarmente, Kim *et al.* (2000) encontraron que la ganancia de peso, el consumo de alimento y la digestibilidad de materia seca (MS) fueron más grandes para lechones destetos a los que se les suministró MOS que para los cerdos control. Aunque

otros han reportado mejoras en la ganancia de peso y la eficiencia alimenticia en cerdos destetos por los MOS, estos resultados no son consistentes (Ko *et al.*, 2000; White *et al.*, 2001; Davis *et al.*, 1999; Davis *et al.*, 2001; Rozeboom *et al.*, 2001).

En un estudio que incluyó tres diferentes pjaras, se encontró que el mejoramiento de las características de crecimiento difirió entre granjas (Rozeboom *et al.*, 2001) lo que sugiere, como en el caso de antimicrobiales en la dieta, que hay otros factores medioambientales (estado sanitario de la granja, historia de enfermedades y estatus sanitario de los cerdos) que pueden jugar un papel en el mejoramiento de la producción. Pettigrew (2000), revisó 17 estudios en cerdos destetos a los que se les suministró MOS, y reportó que 14 mostraron diferencias numéricas que afectaron el crecimiento, la eficiencia alimenticia y el consumo de alimento a favor de los animales.

La adición de mananos fosforilados en las dietas para cerdos destetos incrementan la ganancia de peso y consumo de alimento (Kim *et al.*, 2000; Davis *et al.*, 2002). Davis y colaboradores (2004), mostraron que cerdos destetos suplementados tuvieron mayor ganancia de peso promedio y eficiencia alimenticia superior a los cerdos a los que se les suministró la dieta control del día 0 al día 14 posdestete. Aunque la ganancia de peso promedio, el consumo de alimento promedio y la eficiencia alimenticia no se alteraron por el tratamiento en la dieta del día 14 al 21 posdestete, la mejora en la ganancia de peso promedio y eficiencia alimenticia se mantuvo durante todo el experimento. En contraste, otros trabajos no han reportado beneficios cuando se adicionan mananos en las dietas de cerdos destetos comparados con una dieta control positiva con antibiótico o una dieta control negativa sin antibióticos (Ko *et al.*, 1998). Estas respuestas inconsistentes con la suplementación de mananos en dietas para lechones destetos puede ser causada por la variación en las condiciones ambientales y el estado sanitario de la pjarra (Davis *et al.*, 2004). La mejora en el desempeño del crecimiento por la adición de mananos en la dieta puede ser más grande cuando se suplementan a cerdos atrasados en su crecimiento, donde el lento crecimiento puede ser derivados del estado sanitario de la pjarra (Pettigrew, 2000).

Como se mencionó anteriormente, los mecanismos a través de los cuales MOS influyen la salud del intestino y la fun-

ción inmune en porcinos no está bien definida. Experimentos conducidos en Europa indican que la inclusión de MOS aumenta los niveles de inmuno-globulinas en cerdos alojados en lugares convencionales y en lugares libres de gérmenes. Además, hay un significativo incremento en el número de linfocitos B presentes en el intestino delgado de cerdos alojados en lugares convencionales a los que se les suministraron MOS. La proliferación *in vitro* de linfocitos y la fagocitosis por macrófagos de *S. aureus* se incrementaron en cerdos libres de gérmenes y alojados en lugares convencionales a los que se les suministró MOS. Estos resultados podrían ser el producto de niveles altos de las citokinas IL-2 e IFN observadas en cerdos suplementados con MOS (Spring y Pirvulesku, 1998).

La inclusión de niveles de antimicrobiales de cobre o MOS en la dieta no tiene impacto sobre la inmunocompetencia de cerdos destetos, como se determinó por un ensayo de proliferación de linfocitos *in vitro* (Davis *et al.*, 1999). Sin embargo, en un estudio similar de Davis y colaboradores (2001) se observó un efecto interactivo entre el zinc de la dieta y MOS, donde la proliferación de linfocitos se vio incrementada cuando a los cerdos se les suministraron dietas que contenían Zn y MOS.

*Efecto de los  $\beta$ -glucanos.* Modular la función inmune de los lechones es uno de los medios para disminuir la susceptibilidad a las enfermedades e incrementar el desempeño en el crecimiento (Blecha y Charley, 1990). Se ha demostrado que los glucanos presentes en las paredes celulares de las levaduras estimulan respuestas inmunes específicas (vacunas) y no específicas (Williams *et al.*, 1989; Robertsen *et al.*, 1990; Suzuki *et al.*, 1990; Chen y Ainsworth, 1992; Jeney y Anderson, 1993; Jørgensen *et al.*, 1993) e incrementan el crecimiento en cerdos (Schoenherr *et al.*, 1994). Los mecanismos por los cuales los  $\beta$ -glucanos tienen un efecto en los cerdos destetos son varios: primero, la estimulación del sistema inmunitario; segundo, el aumento del crecimiento inducido por los  $\beta$ -glucanos puede ser el resultado de un incremento en la inmunidad no específica; y tercero, porque la tolerancia a antígenos orales puede verse incrementada (Mowat, 1987; Stokes *et al.*, 1987). Incluyendo un inmunomodulador como  $\beta$ -glucano en las dietas para lechones en lactancia se podría disminuir la hipersensibilidad a la soya, aumentando la

tolerancia a las proteínas de la misma. Finalmente, los  $\beta$ -glucanos reducen las respuestas de las citokinas inflamatorias (Poutsiaka *et al.*, 1993) y, de ese modo, permitir que los nutrientes se destinen más para el crecimiento que para defensa contra patógenos (Klasing *et al.*, 1987).

*Efecto del selenio orgánico.* El selenio (Se) está presente en el componente proteínico de la pared de las levaduras donde se deposita en altas concentraciones (>1.000 ppm) a través de aminoácidos ricos en selenio (Kelly y Power, 1995). Las levaduras reemplazan metabólicamente el azufre (S) por el Se, incorporando así altas concentraciones en la estructura orgánica de las selenioproteínas, de tal manera que el Se orgánico puede superar en varios mecanismos a la forma inorgánica (Mahan, 2000). La principal forma en la que se encuentra el Se orgánico en las levaduras es como seleniometonina (40%), seguida de la seleniocisteína (15%) y menores porcentajes de otros selenioaminoácidos.

El selenito de sodio es un compuesto soluble en agua, mientras que el Se orgánico proveniente de la levadura está compuesto por una mezcla orgánica de aminoácidos análogos (40 a 50% seleniometonina). Por lo tanto, la digestibilidad y mecanismos de absorción difieren entre las formas del Se. Como los cerdos pueden utilizar la seleniometonina y la metionina indistintamente (Mc Connell y Hoffman, 1972), la deposición relativa de una u otra forma en el músculo del cerdo se esperaría que fuera en proporción a la contribución de las fuentes de la dieta.

El selenito de sodio aparentemente no tiene un mecanismo regulatorio para la absorción del Se, excepto cuando se expone a ciertos elementos (por ejemplo, S y Pb) en el tracto intestinal, lo que puede producir su quelación y reducir su absorción. La seleniometonina puede ser absorbida activamente de la misma manera como lo hace la metionina. Los descubrimientos acerca que el selenio es un componente de la glutatión peroxidasa (Rotruck *et al.*, 1973) y que está implicado en la función de la tiroides por medio de la yodotironina 5'-deiodinasa (Behne *et al.*, 1990) proveen evidencias importantes y sólidas respecto a la función biológica del Se en el animal.

La glutatión peroxidasa (GSH-Px) juega un papel antioxidante en el citosol de la célula pues previene la acumulación de moléculas superoxidantes y la formación de radicales libres tóxicos. El

cuerpo produce varios tipos de enzima glutatión peroxidasa y cada una de ellas desempeña una función en diferentes lugares de la célula. La única que se ha usado para establecer el estado del Se en el cerdo es la GSH-Px del plasma o del suero. Algunas investigaciones han demostrado que en cerdos destetos la máxima actividad de esta enzima se alcanza aproximadamente con niveles de 0.30 ppm de Se (Meyer *et al.*, 1981).

Los anteriores hallazgos sugieren que las levaduras son una buena fuente de Se que puede ser útil en el incremento de las reservas de este elemento en los tejidos y en la prevención de su deficiencia en los porcinos.

*Efecto del cromo.* El cromo (Cr) es un nutriente esencial para humanos y animales (Mertz, 1993) y un componente esencial del factor de tolerancia de la glucosa (GTF) que está implicado en la acción de la insulina para facilitar la utilización de energía por las células y es importante en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas (Anderson, 1987; Mertz, 1993). Para ser utilizado por el animal el Cr debe estar en forma orgánica. Las formas comunes que se utilizan en la producción porcina son el cromo proveniente de las levaduras, el picolinato de cromo y el nicotinato de cromo. De éstos, el picolinato de cromo ha sido el más estudiado y adoptado. El Cr en la levadura está disponible como ácido nicotínico junto con el ácido glutámico, la cisteína y la glicina (Anderson *et al.*, 1996).

La composición química y estructura del factor de tolerancia de la glucosa (GTF) no ha sido dilucidado por completo; se considera que es un complejo de ácido nicotínico de Cr trivalente (Mertz 1993, Mowat 1997, NRC 1998). Incrementar la concentración de insulina periférica puede aumentar la toma de glucosa por músculo esquelético y tejido adiposo. Al optimizar la tolerancia de la glucosa se puede beneficiar su utilización y mejorar la eficiencia a largo plazo del crecimiento (Guan *et al.*, 2000). El Cr potencializa la acción de la insulina a través del factor de tolerancia a la glucosa (GTF) (Mertz, 1993).

Como ya se ha mencionado el período posdestete es un momento de estrés fisiológico en los porcinos en el cual los efectos del Cr pueden ser más pronunciados (Van de Ligt *et al.*, 2002). Existen pocos estudios acerca de la influencia de la suplementación con Cr sobre la

respuesta inmune, ganancia de peso y consumo de alimento en lechones destetos. Van Heugten y Spears (1997) estudiaron la influencia de 0.2 ppm de tripicolinato de Cr (CrCl<sub>3</sub>), picolinato de Cr o nicotinato de Cr suministrado en la dieta de lechones destetos. El nicotinato de Cr incrementó la producción de anticuerpos en los lechones, y la ganancia de peso y el consumo de alimento de cerdos, pero no demostró ningún efecto inhibitorio cuando *E. coli* estuvo presente.

Siberio *et al.*, (1996) usaron cerdos de 21 días de edad en un estudio que duró 35 días para determinar la influencia del Cr en la dieta proveniente de levaduras altas en Cr, sobre el estado inmune de lechones alojados en lugares con un 59% menos de espacio del recomendado para estos animales. Otros estudios no han encontrado efectos del Cr suplido por levaduras sobre la retención de Cu o Zn en lechones destetos mantenidos bajo estrés.

Hay varios estudios que indican el efecto positivo del cromo orgánico en cerdas reproductoras y su impacto en la producción de lechones. En un experimento conducido por Lindemann y colaboradores (1995) donde las cerdas primerizas alimentadas con dietas con 200 ppb de Cr de picolinato, durante todo el crecimiento y gestación tuvieron camadas más grandes y pesadas al nacimiento y a los 21 días de edad que los controles. Experimentos similares fueron llevados a cabo por Campbell (1998) quien suplementó la dieta de cerdas con 200 ppb de cromo inorgánico durante la gestación y la lactancia y mejoró la fertilidad, incrementó el tamaño de la camada y la tasa de partos. El alto número de lechones nacidos vivos probablemente resultó de la acción de la insulina, la cual influyó en el desarrollo folicular, en la secreción de LH y FSH y, por lo tanto, en un incremento en la tasa de ovulación (Close, 1999).

*Efecto de las fitasas.* Más del 60% del fósforo (P) en el maíz y el 50% del P en la soya está en la forma de fitato, el cual es poco disponible por los cerdos y otros animales monogástricos (Reddy *et al.*, 1982). Muchos trabajos que se han realizado con fitasas microbiales orientados a mejorar la disponibilidad de los fitatos en alimentos para cerdos han demostrado su efectividad (Cromwell *et al.*, 1995; Liu *et al.*, 1997; O'Quinn *et al.*, 1997). Reemplazando P inorgánico en las dietas

se reduce la excreción por encima del 50% (Lei *et al.*, 1993b; Kornegay y Qian, 1996; Han *et al.*, 1997). Además, se ha confirmado que la suplementación con fitasas microbiales, mejora la biodisponibilidad de otros minerales cuyas biodisponibilidades se ven afectadas por el fitato de la dieta (Lei *et al.*, 1993a; Adeola *et al.*, 1995; Stahl *et al.*, 1999).

En particular, Stahl y colaboradores (2000) midieron la eficacia de la fitasa de la levadura *Pichia pastoris* frente a la fitasa comercial Natuphos (BASF, Mt. Olive, NJ) en lechones destetos. Los autores encontraron que la fitasa de esta levadura fue tan efectiva como el Natuphos, mejorando la utilización del P del fitato en niveles de inclusión de 700 ó 1.200 U·kg<sup>-1</sup> de una dieta con harina de maíz y soya deficiente en P.

### Conclusiones

Hasta ahora las levaduras disponibles comercialmente no tienen la habilidad de otros probióticos para colonizar el tracto gastrointestinal. Sin embargo; pueden superar esta deficiencia exhibiendo una comprobada acción efectora a través de sus componentes de pared celular (manano-oligosacáridos) y de otros metabolitos capaces de estimular cambios en el sistema inmunitario del hospedero. Su viabilidad temporal, que le impide inhibir patógenos por competencia de sitios de adhesión y establecimiento de biopelículas, es superada al brindar alimento (substratos) a diversas especies de la microbiota normal de los animales lo que fomenta su proliferación.

Los oligosacáridos de las levaduras actúan como "boyas biológicas" que atrapan y se ligan a las fimbrias de muchos microorganismos patógenos evitando que entren en contacto con los receptores dispuestos para ellos en la superficie de las microvellosidades intestinales. Las levaduras, como fuente de manano-oligosacáridos (MOS) parecen reducir los conteos de coliformes en el intestino y junto con los β-glucanos tienen un efecto modulador de la inmunidad. Sin embargo, se necesita un mejor entendimiento de los mecanismos de acción de los MOS y los β-glucanos antes que sus beneficios puedan ser usados exitosamente en los sistemas de producción porcina, en donde hasta ahora los resultados han resultado contradictorios.

Existen suficientes evidencias que muestran que las levaduras mejoran la ganancia de peso, el consumo de ali-

mento, la calidad de la carne y el estado inmune de lechones, pero aún no se conocen los mecanismos a través de los cuales esto ocurre.

### AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Dr. Germán Afanador, docente e investigador de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional de Colombia por sus valiosos aportes críticos; así mismo, a las ingenieras químicas Patricia Manovacia y Angélica Moreno del Laboratorio de Microbiología Molecular de CORPOICA, en el C.I. Tibaitatá, por el suministro de imágenes producto de sus investigaciones.

### BIBLIOGRAFÍA

- Aarestrup, F.M., Bager, E., Jensen, N.E., Madsen, M., Meyling, A. y Wegener, H.C. 1998.** Resistance to antimicrobial agents used for animal therapy in pathogenic, zoonotic and indicator bacteria isolated from different food animals in Denmark: a baseline study for the Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring Programme (DANMAP). *APMIS*. 106(8): 745-770.
- Adeola, O., Lawrence, B.V., Sutton, A.L. y Cline, T.R. 1995.** Phytase-induced changes in mineral utilization in zinc-supplemented diets for pigs. *J. Anim. Sci.* 73: 3384-3391.
- Albrecht, H., y Schutte, A. 1999.** Homeopathy versus antibiotics in metaphylaxis of infectious diseases: a clinical study in pig fattening and its significance to consumers. *Altern Therap Health Med.* 5(5): 64-68.
- Ammann, A.J. y Stiehler, E.R. 1966.** Immune globulin levels in colostrum and breast milk, and serum from formula- and breast-fed newborns. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 122: 1098-1102.
- Anadon, A. y Martínez-Larrañaga, M.R. 1999.** Residues of antimicrobial drugs and feed additives in animal products: regulatory aspects. *Livestock Production Science* 59: 183-198.
- Anderson, R.A. 1987.** Chromium. In: W. Mertz (Ed.) *Trace Elements in Human and Animal Nutrition*. Academic Press, New York. Vol. 1. pp: 225-244.
- Anderson, R.A., Bryden, N.A., Polansky, M.M. y Gautschi, K. 1996.** Dietary chromium effects on tissue chromium concentrations and chromium absorption in rats. *J. Trace Elem. Exptl. Med.* 9: 11-25.
- Anderson, D.B., Mccracken, V.J., Aminov, R.I., Simpson, J.M., Mackie, R.I., Verstegen, M.W.A. y Gaskins, H.R. 1999.** Gut microbiology and growth-promoting antibiotics in swine. *Pig News Info.* 20: 115N-122N.
- Auclair, E. 2000.** Yeast as an example of the mode of action of probiotic in monogastric and ruminant species. *Improving Safety: from Feed to Food. Feed manufacturing in the Mediterranean region.* Brufau J editors. Zaragoza. Spain., pp: 45-53.
- Backstrom, L. 1973.** Environment and health in piglet production. A field study of incidences and correlations. *Acta Vet. Scand. Suppl.*, 41: 1-240.
- Backstrom, L. 1999.** Sweden's ban on antimicrobial feed additives misunderstood. *Feedstuffs.* (November 22): 8-20.
- Bedford, M.R. y Schulze, H. 1998.** Exogenous enzymes for pigs and poultry. *Nutr Res Rev.* 11(1): 91-114.
- Behne, D., Kyriakopoulos, A., Meinhold, H. y Kohrle, J. 1990.** Identification of type I iodothyronine 5'-deiodinase as a selenoenzyme. *Biophys. Res. Comm.* 173: 1143-1149.
- Bekaert, H., Moermans, R. y Eeckhout, W. 1996.** Influence d'une culture de levure vivante (Levucell SB2) dans un aliment pour porcelets sevrés sur les performances zootechniques et sur la fréquence des diarrhées. *Annales de Zootechnie.* 45: 369-376.
- Blecha, F. y Charley, B. 1990.** Rationale for using immunopotentiators in domestic food animals. In: F. Blecha and B. Charley (Ed.) *Immunomodulation in Domestic Food Animals*. Academic Press, San Diego, CA., pp 3-19.
- Boddy, A.V., Elmer, G.W., Mc Farland, L.V. y Levy, R.H. 1991.** Influence of antibiotics on the recovery and kinetics of *Saccharomyces boulardii* in rats. *Pharm. Res.*, 8(6): 796-800.
- Brugier, G. y Patte, F. 1975.** Antagonisme in vitro entre l'ultra levure et différents germes bactériens. *Médecin de Paris*, 45: 61-66.
- Buts, J.P., Bernasconi, P., Valman, J.P. y Dive, C. 1990.** Stimulation of secretory IgA and secretory component of immunoglobulins in small intestine of rats treated with *Saccharomyces boulardii*. *Dig. Dis. Sci.*, 35: 251-256.
- Buts, J.P., Bernasconi, P., Van Craynest, M.P., Maldague, P. y Meyer, R. 1986.** Response of human and rats small intestinal mucosa to oral administration of *Saccharomyces boulardii*. *Pediatr. Res.*, 20(2): 192-196.
- Buts, J.P., Keyser, N., y Reademaeker, L. 1994.** *Saccharomyces boulardii* enhances rat intestinal enzyme expression by endoluminal release of polyamines. *Pediatr. Res.*, 36: 522-527.
- Caduff, L. 2002.** Growth Hormones and Beyond. *Eidgenössische Technische*

Hochschule Zürich (ETH Zentrum), Swiss Federal Institute of Technology Zurich. Center for International Studies (CIS). Working Paper 8-2002., pp: 1-35.

**Campbell, R.G. 1998.** Chromium and its role in pig production. In: Biotechnology in the Feed Industry. (T. P. Lyons and K. A. Jacques, eds.). Nottingham University Press. Nottingham, UK., pp: 229-237.

**Castagliuolo, I., Lacant, T., Nikulassan, S. T. y Pothoulakis, C. 1996.** *Saccharomyces boulardii* protease inhibits *Clostridium difficile* toxin A effects in the rat ileum. Infect. Immun., 64(2): 5225-5232.

**Cerchiari, E. 2000.** Active matrix technology making more of acids. Pig Progr. 16(4): 34-35.

**Close, W.H. 1999.** Organic minerals for pigs: an update. In: Biotechnology in the Feed Industry. Nottingham University Press, Nottingham., pp: 51-60.

**Close, W.H. 2000.** Producing Pigs without Antibiotic Growth Promoters. Advances in Pork Production. Volume 11, pp: 47-56.

**Cole, N.A., Purdy, C.W. y Hutcheson, D.P. 1992.** Influence of yeast culture on feeder calves and lambs. J. Anim. Sci. 70:1682-1690.

**Collins, M.D. y Gibson, G.R. 1999.** Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. Am. J. Clin. Nutr. 69 (suppl): 1052S-1057S.

**Commission of the European Communities. (1991).** The rules governing medicinal products in the European Community, vol. VI. ECSC-EEC-EAEC, Brussels-Luxembourg.

**Committee on Drug Use in Food Animals. 1999.** Panel on Animal Health, Food Safety, and Public Health.. The Use of Drugs in Food Animals: Benefits and Risks. National Research Council (ed.). National Academy Press, Washington, USA.

**Corthier, G., Dubos, F. y Ducluzeau, R. 1986.** Prevention of *Clostridium difficile* mortality in gnotobiotic mice by *Saccharomyces boulardii*. Can. J. Microbiol., 32: 894-896.

**Cromwell, G. 2000.** Why and How Antibiotics are used in Swine Production. In Proceedings of the Pork Industry Conference. Addressing Issues of Antibiotic Use in Livestock Production. October 16-17. Department of Animal Science. University of Illinois. Urbana. Illinois.

**Cromwell, G.L., Coffey, R.D., Parker, G.R., Monegue, H.J. y Randolph, J.H. 1995.** Efficacy of a recombinant-derived phytase in improving the bioavailability of phosphorus in corn-soybean meal diets for pigs. J. Anim. Sci. 73: 2000-2008.

**Cuarón, P. 1999.** Live yeast use in growing and finishing swine. Development

of a study model. In: Proc. 3rd SAF-AGRI Symposium on Biotechnology Applied to Animal Nutrition, Merida, Mexico.

**Cuarón, I.J.A., Martínez, A.A.M.M., Zapata, L., Pradal, R.P., Velázquez, M.O. y Sierra, J. 1998.** Uso de levadura en la producción de cerdos. Segundo seminario Microbiología aplicada a la Nutrición Animal. México, D.F.

**Czop, J.K. 1986.** Characterization of a phagocytic receptor for Beta-glucan on macrophages cultured from murine bone marrow. Path. Immunopath. Res. 5: 286-296.

**Chang, M.H., Cheng, T.C. 2003.** Reduction of Broiler House Malodor by Direct Feeding of a Lactobacilli Containing Probiotic International Journal of Poultry Science 2 (5): 313-317.

**Chen, D. y Ainsworth, A.J. 1992.** Glucan administration potentiates immune defense mechanisms of channel catfish, *Ictalurus punctatus* Rafinesque. J. Fish Dis. 15: 295-304.

**Davis, M.E., Maxwell, C.V., Kegley, E.B., De Rodas, B.Z., Friesen, K.G., Hellwig, D.H. y Dvorak, R. A. 1999.** Efficacy of mannan oligosaccharide (Bio-Mos) addition at two levels of supplemental copper on performance and immunocompetence of early weaned pigs. J. Anim. Sci. 77 (Suppl. 1): 63 (Abs.).

**Davis, M. E., Brown, D.C., Maxwell, C.V., Johnson, Z.B. y Dvorak, R.A. 2001.** Efficacy of mannan oligosaccharide (Bio- Mos) as a complete or partial replacement for zinc oxide in the diets of weanling pigs. J. Anim. Sci. 79 (Suppl. 2): 78

**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.** Effect of dietary mannan oligosaccharides and (or) pharmacological additions of copper sulfate on growth performance and immunocompetence of weanling and growing/finishing pigs. J. Anim. Sci. 80: 2887-2894.

**Davis, M.E., Maxwell, C.V., Erf, G.F., Brown, D.C. y Wistuba, T.J. 2004.** Dietary supplementation with phosphorylated mannans improves growth response and modulates immune function of weanling pigs. J. Anim. Sci. 2004. 82: 1882-1891.

**Dawson, K.A. 1994.** Manipulation of microorganisms in the digestive tract: The role of oligosaccharides and diet specific yeast cultures. California Nutrition Conference for feed Manufacturers.

**Di Luzio, N.R. 1977.** Kupfer cells and other liver sinusoidal cells, Wise, E. and Knoch, D.L. (eds). Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam., pp: 397.

**Doyle, M.E. 2001.** Alternatives to Antibiotic Use for Growth Promotion in Animal Husbandry. Food Research Institute. Food Research Institute, FRI Briefings. University of Wisconsin. Madison, Wisconsin. April, pp: 1-17.

**Ducluzeau, R. y Bensaada, M. 1982.** Effets comparés de l'administration unique ou en continu de *Saccharomyces boulardii* sur l'établissement de diverses souches de *Candida* dans le tractus digestif de souris gnotoxéniques. Ann Microbiol., 133B : 491-501.

**Durand-Chaucheyras, F., Fonty, G., Bertin, G., Theveniot, M. y Gouet, P. 1998.** Fate of Levucell S C I-1077 yeast additive during digestive transit in lambs. Reprod. Nutr. Dev., 38: 275-280.

**Dvorak, R. y Jacques, K.A. 1998.** Mannan oligosaccharide, fructooligosaccharide and Carbadox for pigs days 0-21 post-weaning. J. Anim. Sci. 76 (Suppl. 2): 64 (Abs.).

**El Hennawy, A.A., Tse Wong, C. y Kocoshis, S.A. 1994.** Failure of *Saccharomyces boulardii* to hydrolyse bile acid in vitro. Microbios, 80: 23-29.

**Elliot, D.A., Katcher, V.B. y Lowy, F.D. 1991.** A 220-kilodalton Glycoprotein in yeast extract inhibits *Staphylococcus aureus* adherence to human endothelial cells. Infect. Immun., 59(6): 2222-2223.

**FEDESA. 1999.** Antibiotics for Animals. A FEDESA perspective on antibiotics, animal health and the resistance debate. European Federation of Animal Health, Rue Defacqz, Brussels, Belgium., pp:17-22.

**Fiems, L.O., Cottyn, B.G., Dussert, L. y Vanacker, J.M. 1993.** Effect of a viable yeast culture on digestibility and rumen fermentation in sheep fed different types of diets. Reprod. Nutr. Dev., 33: 43-49.

**Fooks, L.J., Fuller, R. y Gibson, G.R. 1999.** Prebiotics, probiotics and human gut microbiology. International Dairy Journal. 9: 53-61.

**Fuller, R. 1989.** Probiotics in man and animals. J. Appl. Bacteriol. 66: 365-378.

**Geary, T.M., Brooks, P.H., Beal, J.D. y Campbell, A. 1999.** Effect on weaner pig performance and diet microbiology of feeding a liquid diet acidified to pH 4 with either lactic acid or through fermentation with *Pediococcus acidilactici*. J Sci Food Agric. 79(4): 633-640.

**Gedek, B. 1989.** Interaktion zwischen lebeden Hefezellen und darm pathogen *Escherichia-coli* keimen. In: Okosystem Darm, Morphologie, Mikrobiologie, Immunologie, Müller, J., Ottenjann, R. and Seifert, J. (eds). Springer Verlag, pp: 135-139.

**Gibson, G.R. 1998.** Dietary modulation of the human gut microflora using prebiotics. British Journal of Nutrition 80 (Suppl.): S209-S212.

**Gibson, G.R. y Roberfroid, M.B. 1995.** Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. J. Nutr. 125: 1401-1412.

**Glade, M. J. y L. M. Biesik. 1986.** Enhanced N retention in yearling horses

- supplemented with yeast culture. *J. Anim. Sci.* 62: 1635–1640.
- Grela, E.R., Krusinska, R. y Matras, J. 1998.** Efficacy of diets with antibiotic and herb mixture additives in feeding of growing-finishing pigs. *J. Animal Feed Sci.* 7(Suppl. 1): 171–175.
- Guan, X., Matte, J.J., Ku, P.K., Snow, J.L., Burton, J.L. y Trotter, N.L. 2000.** High Chromium Yeast Supplementation Improves Glucose Tolerance in Pigs by Decreasing Hepatic Extraction of Insulin. *J. Nutr.* 130: 1274–1279.
- Han, Y.M., Yang, F., Zhou, A.G., Miller, E.R., Ku, P.K., Hogberg, M.G. y Lei, X.G. 1997.** Supplemental phytases of microbial and cereal sources improve dietary phytate phosphorus utilization by pigs from weaning through finishing. *J. Anim. Sci.* 75: 1017–1025.
- Havenaar, R. y Huis In't Veld, M.J.H. 1992.** Probiotics: a general view. In: *The Lactic acid bacteria, Vol 1. The Lactic acid bacteria in health and disease.* Ed: Brian J.B. wood. Department of Bioscience and technology, University of Strathclyde, Glasgow, U.K., pp: 155-156.
- Hayes, D.J., Jensen, H.H. y Fabiosa, J. 2002.** "Technology Choice and the Economic Effects of a Ban on the Use of Over-the-Counter Antibiotics in Swine Rations." *J. of Food Control* 13 (2, March): 97-101.
- Hillman, K. 2001.** Bacteriological aspects of the use of antibiotics and their alternatives in the feed of non-ruminant animals. In: *Recent Advances in Animal Nutrition.* P.C. Garnsworthy and J. Wiseman (ed.). Nottingham University Press, Nottingham, UK. pp: 107-134.
- Hromádková, Z., Ebringerová, A., Sasinková, V., Sandula, J., Hříbalová, V. y Omelková J. 2003.** Influence of the drying method on the physical properties and immunomodulatory activity of the particulate (1-3)- $\beta$ -D-glucan from *Saccharomyces cerevisiae*. *Carbohydrate Polymers.* 51: 9–15.
- Igbasan, F.A., Manner, K., Miksch, G., Borriss, R., Farouk, A. y Simon, O. 2000.** Comparative studies on the in vitro properties of phytases from various microbial origins. *Arch Anim Nutr.* 53(4): 353–373.
- Jeney, G. y Anderson, D.P. 1993.** Glucan injection or bath exposure given alone or in combination with a bacterin enhance the non-specific defense mechanisms in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquaculture* 116: 315-329.
- Jonsson, E. y Conway, P.L. 1992.** Probiotics for pigs. In R. Fuller (ed.), *Probiotics.* Chapman and Hall, London, United Kingdom., pp: 260–316.
- Jørgensen, J.B., Sharp, G.J.E., Secombes, C.J. y Robertsen, B. 1993.** Effect of a yeast-cell-wall glucan on the bactericidal activity of rainbow trout macrophages. *Fish & Shellfish Immunol.* 3: 267-277.
- Jurgens, M.H., Rikabi, R.A. y Zimmerman, D.R. 1997.** The effect of dietary active dry yeast supplement on performance of sows during gestation-lactation and their pigs. *Journal of Animal Science.* 75: 593-597.
- Kelly, M.P. y Power, R.F. 1995.** Fractionation and identification of the major selenium containing compounds in selenized yeast. *J. Dairy Sci.* 78(Suppl. 1): 237 (Abstr.).
- Kemme, P.A., Jongbloed, A.W., Mroz, Z., Kogut, J. y Beynen, A.C. 1999.** Digestibility of nutrients in growing-finishing pigs is affected by *Aspergillus niger* phytase, phytate and lactic acid levels 1. Apparent ileal digestibility of amino acids. *Livestock Prod Sci.* 58(2): 107–117.
- Kim, J.D., Hyun, Y., Sohn, K.S., Kim, T.J., Woo, H.J. y Han, I.K. 2000.** Effects of mannanoligosaccharide and protein levels on growth performance and immune status in pigs weaned at 21 days of age. *Korean J. Anim. Sci.* 42: 489-498.
- Klasing, K.D., Laurin, D.E, Peng, R.K. y Fry, D.M. 1987.** Immunologically mediated growth depression in chicks: Influence of feed intake, corticosterone and interleukin-1. *J. Nutr.* 117: 1629.
- Klobasa, F. y Butler, J.E. 1987.** Absolute and relative concentrations of immunoglobulins G, M, and A, and albumin in the lacteal secretions of sows of different lactation numbers. *Am. J. Vet. Res.* 48: 176-182.
- Ko, T.G., Bae, K.H., Han, Y.K. y Han, I.K. 1998.** Study on development of antibiotics-free diet for early weaned pigs. *Proc. 8th World Conference on Animal Production.* 1: 720–721.
- Ko, T.G., Kim, J.D., Bae, S.H., Han, Y.K. y Han, I.K. 2000.** Study for the development of antibiotics-free diet for weanling pigs. *Korean J. Anim. Sci.* 42: 37-44.
- Korhonen, T.K. 1979.** Binding specificity of pilated strains of *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium* to epithel cells. *FEMS Microbiol. Lett.*, 6: 421.
- Kornegay, E.T. y Qian, H. 1996.** Replacement of inorganic phosphorus by microbial phytase for young pigs fed on a maize-soybean meal diet. *Br. J. Nutr.* 76: 563–578.
- Kornegay, E. T., D. Rhein-Welker, M. D. Lindemann y C.M. Wood. 1995.** Performance and nutrient digestibility in weanling pigs as influenced by yeast culture additions to starter diets containing dried whey or one of two fiber sources. *J. Anim. Sci.* 73: 1381–1389.
- Lei, X.G., Ku, P.K., Miller, E.R., Ullrey, D.E. y Yokoyama, M.T. 1993a.** Supplemental microbial phytase improves bioavailability of dietary zinc to weanling pigs. *J. Nutr.* 123: 1117–1123.
- Lei, X.G., Ku, P.K., Miller, E.R. y Yokoyama, M.T. 1993b.** Supplementing corn-soybean meal diets with microbial phytase linearly improves phytate phosphorus utilization by weanling pigs. *J. Anim. Sci.* 71: 3359–3367.
- Lindemann, M.D., Wood, C.M., Harper, A.F., Kornegay, E.T. y Anderson, R.A. 1995.** Dietary chromium picolinate additions improve gain:feed and carcass characteristics in growing-finishing pigs and increase litter size in reproducing sows. *J. Anim. Sci.* 73: 457-465.
- Line, J.E., Bailey, J.S., Cox, N.S., Stern, N.J. y Tompkins, T. 1998.** Effect of yeast supplemented feed on Salmonella and *Campylobacter* populations in broilers. *Poultry Sci.* 77: 405-410.
- Liu, J., Bollinger, D.W., Ledoux, D.R., Eilersieck, M.R. y Veum, T.L. 1997.** Soaking increases the efficacy of supplemental microbial phytase in a low-phosphorus corn-soybean meal diet for growing pigs. *J. Anim. Sci.* 75: 1292–1298.
- Mahan, D.C. 2000.** Effect of organic and inorganic selenium sources and levels on sow colostrum and milk selenium content. *J. Anim. Sci.* 78: 100–105.
- Mantecón, T. y Ahumada, A. 2000.** Diarrea mecánica de porcino en lactancia y postdestete. *Mundo Ganadero.* Eumedica. Madrid, España. Febrero 2000. 1(119): 48-50.
- Massot, J., Descauclois, J. y Astoin, J. 1982.** Protection par *Saccharomyces boulardii* de la diarrhée à *E. coli* du souriceau. *Ann. Pharmaceutiques Françaises,* 40(5): 445-449.
- May, T.V., Reinhart, E. y Von May, T. 1997.** Field trial of homeopathic, prophylactic herd treatment in weaning pigs against enterotoxaemia caused by *Escherichia coli*. *Biologische Tiermed.* 14(1): 20–27.
- Mc Connell, K.P. y Hoffman, J.L. 1972.** Methionine-selenomethionine parallels in rat liver polypeptide chain synthesis. *Fed. Proc.* 31: 691 (Abstr.).
- Mc Farland, L.V., Surowicz, C.M., Greenberg, R.N., Elmer, G.W., Moyer, K.A., Melcher, S.A., Bowen, K.E. y Cox, J.L. 1995.** Prevention of Beta-lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. *Am. J. Gastroenterology,* 90(3): 439-448.
- Mellor, S. 2000.** Herbs and spices promote health and growth. *Pig Progress.* 16(4): 27–30.
- Mertz, W. 1993.** Chromium in human nutrition: A review. *J. Nutr.* 123: 626–633.
- Meyer, W.R., Mahan, D.C., y Moxon, A.L. 1981.** Value of dietary selenium and vitamin E for weanling swine as measured by performance and tissue selenium and

glutathione peroxidase activities. *J. Anim. Sci.* 52: 302-311.

**Miller, D.J.S. 2000.** Future developments and trends with respect to food animal veterinary drugs. Report of the Committee on Pharmaceuticals. United States Animal Health Association. Committee Reports., pp: 3-13.

**Mitterdorfer, G., Kneifel, W., y Viernstein, H. 2001.** Utilization of prebiotic carbohydrates by yeast of therapeutic relevance. *Letters in Applied Microbiology.* 33. pp: 251-255.

**Mowat, A. 1987.** The regulation of immune responses to dietary protein antigens. *Immunol. Today* 8: 93-98.

**Mowat, D.N. 1997.** Organic Chromium in Animal Nutrition. Chromium Books, Guelph, ON, Canada.

**Mroz, Z., Jongbloed, A.W., Partanen, K.H., Vreman, K., Kemme, P.A. y Kogut, J. 2000.** The effects of calcium benzoate in diets with or without organic acids on dietary buffering capacity, apparent digestibility, retention of nutrients, and manure characteristics in swine. *J. Anim. Sci.* 78(10): 2622-2632.

**Mul, A.J., y Perry, F.G. 1994.** The role of fructo-oligosaccharides in animal nutrition. In P.C. Garnsworthy and J.A. Cole (ed.), *Recent advances in animal nutrition.* Nottingham Press, Nottingham, United Kingdom. pp: 57-79.

**Newman, K.E. y Newman, M.C. 2001.** Evaluation of mannan oligosaccharide on the microflora and immunoglobulin status of sows and piglet performance. *J. Anim. Sci.* 79(Suppl. 1)189 (Abstr).

**NRC. 1998.** Nutrient Requirements of Swine. (10<sup>th</sup> ed.). National Academy Press, Washington, DC. PAGINAS

**Nyberg, K., Ness, K., Johansson, A., Jarstrand, C. y Camner, P. 1996.** Alveolar macrophage response to yeast and inert particles. *J Med Vet Mycology.* 34: 11-17.

**O'Doherty, J.V. y Forde, S. 1999.** The effect of protease and alpha-galactosidase supplementation on the nutritive value of peas for growing and finishing pigs. *Ir J Agri Food Res.* 1999; 38(2): 217-226.

**Ofek, I., Mirelman, D. y Sharon, N. 1977.** Adherence of *Escherichia coli* to human mucosal cells mediated by mannose receptors. *Nature, UK,* 265: 623-625.

**O'Quinn, P.R., Funderburke, D.W. y Tibetts, G.W. 2001.** Effects of dietary supplementation with mannan oligosaccharides on sow and litter performance in a commercial production system. *J. Anim. Sci.* 79(Suppl. 1): 212 (Abstr).

**O'Quinn, P.R., Knabe, D.A., y Gregg, E.J. 1997.** Efficacy of Natuphos in sorgum-based

diets of finishing swine. *J. Anim. Sci.* 75: 1299-1307.

**Overland, M., Granli, T., Kjos, N.P., Fjetland, O., Steien, S.H. y Stokstad, M. 2000.** Effect of dietary formates on growth performance, carcass traits, sensory quality, intestinal microflora, and stomach alterations in growing-finishing pigs. *J Anim Sci.*; 78(7): 1875-1884.

**Oyoyo, B.A., Deloach, J.R., Corrier, D.E., Norman, J.O., Ziprin, R.L. y Mollenhauer, H.H. 1989.** Prevention of *Salmonella typhimurium* colonization with D-mannose. *Poultry Sci.*, 68: 1357-1360.

**Partanen, K.H. y Mroz, Z. 1999.** Organic acids for performance enhancement in pig diets. *Nutrition Research Reviews* 12: 117-145.

**Partridge, G. R. 1993.** In feed enzymes and antibodies. *Pig Vet J.* 31: 34-50.

**Paulicks, B.R., Roth, F.X., y Kirchgessner, M. 2000.** Effects of potassium diformate (Formi© LHS) in combination with different grains and energy densities in the feed on growth performance of weaned piglets. *J Anim Physiol Anim Nutr.*; 84(3-4): 102-111.

**Pettigrew, J. E. 2000.** Bio-Mos effects on pig performance: A review. in Proc. of Alltech's 16th Annu. Symp.: Biotechnol. in the Feed Industry. T. P. Lyons and K. A. Jacques, ed. Nottingham Univ. Press, Nottingham U.K. pp: 31-44

**Pillemer, L., Blum, L., Lepow, I.H., Ross, O.A., Todd, E.W. y Warlaw, A.C. 1954.** The properdin system and immunity. I. Demonstration and isolation of a new serum protein, properdin, and its role in immune phenomena. *Science,* 120: 279-285.

**Piva, A. 1998.** Non-conventional feed additives. *J Anim Feed Sci.*; 7(Suppl 1): 143-154.

**Poutsiaika, D.D., Mengozzi, M., Sinha, B. y Dinarello, C.A. 1993.** Cross-linking of the b-glucan receptor on human monocytes results in interleukin-1 receptor antagonist but not interleukin- 1 production. *Blood* 82: 3695.

**Rastall, B. y Gibson, G. 2004.** *E coli* as probiotic. *Microbiology Today.* Vol 31, Agosto.,pp: 119.

**Reddy, N.R., Sathe, S.K., y Salunkhe, D.K. 1982.** Phytates in legumes and cereals. In: C. O. Chichester (Ed.) *Advances in Food Research.* Academic Press, New York. Vol. 28. pp: 1-92.

**Riggi, S.J. y Di Luzio, N.R. 1961.** Identification of a RE stimulating agent in zymosan. *Am. J. Physiol.*, 200: 297-300.

**Rigothier, M.C., Maeconis, J. y Gapral, P. 1994.** Effets des levures *Saccharomyces boulardii* sur les trophozoites d'entamoeba histolytica in vitro et dans l'amibiase caecale du jeune rat. *Parasitol. Res.*, 80: 10-15.

**Robertsen, B., Rørstad, G., Engstad, R. y Raa, J. 1990.** Enhancement of non-specific disease resistance in Atlantic salmon. *Salmo salar* L., by a glucan from *Saccharomyces cerevisiae* cell walls. *J. Fish Dis.* 13: 391-400.

**Rodríguez, A.C.P., Nardi, R.M., Bambirra, E.A., Vieira, E.C. y Nicoli, J.R. 1996.** Effect of *Saccharomyces boulardii* against experimental oral infection with *Salmonella typhimurium* and *Shigella flexneri* in conventional and gnotobiotic mice. *J. Appl. Bacteriol.* 81: 251-256.

**Roques, C., Dussert, L., Toumut, J., Poomvises, P. y Ingkaninum, P. 1994.** *Saccharomyces cerevisiae* Sc47 as a growth promoter for the swine: importance of dosage in the feed for optimal efficiency proceedings. The 13<sup>th</sup> International Pig Veterinary Society Congress. Baogkok, Thailand. June 26-30., pp: 296-302.

**Rosen, G.D. 1995.** Antibacterials in poultry and pig nutrition. In: *Biotechnology in Animal Feeds and Animal Nutrition.* J. Wallace and A. Chesson (ed.). VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, Germany. pp: 143-172.

**Roth, F.X y Kirchgessner, M. 1993.** Influence of avilamycin and tylosin on retention and excretion of nitrogen in growing pigs. *J Anim Physiol Anim Nutr.* 1993; 69(4): 175-185.

**Rotruck, J.T., Pope, A.L., Ganther, H.E., Swansown, A.B., Hafeman, D.G. y Hoekstra, H.G. 1973.** Selenium: Biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 179: 588-590.

**Rozeboom, D.W., Shaw, D.T., Pettigrew, J.E., y Connolly, A. 2001.** Comparative effects of mannanoligosaccharide and an antibiotic in nursery diets on performance of pigs reared on three farms. *J. Anim. Sci.* 79 (Suppl. 2): 79.

**Rubin, J.S. 2004.** How to restore digestive health. *Wise Traditions in Food, Farming and the Healing Arts,* the quarterly magazine of the Weston A. Price Foundation, Summer 2004.

**Russell, T.J., Kerley, M.S., Allee, G.L. y Howard, M.D. 1998.** Fructooligosaccharides improves nitrogen metabolism And reduces fecal excretion of odor metabolites In the weaned pig. *Swine.*, pp: 79-83.

**Schoenherr, W.D., Pollmann, D.S. O'Quinn y Coalson, J.A. 1994.** Titration of MacroGard on growth performance of nursery pigs. *J. Anim. Sci.* 72(Suppl. 2): 57 (Abstr).

**Scholten, R.H.J., Van Der Peet-Schwering, C.M.C., Verstegen, M.W.A., Den Hartog, L.A., Schrama, J.W., Y Vesseur, P.C. 1999.** Fermented co-products and fermented compound diets for pigs: a review. *Anim Feed Sci Technol.* 82(1-2): 1-19.

**Schrezenmeir, J. y Vrese, M. 2001.** Probiotics, prebiotics and synbiotics

approaching a definition. *Am J Clin Nutr.* 73 (suppl): 361S-45

**Seguela, J.P. y Llanes, J.P. 1982.**

Dépression des défences immunitaires par antibiothérapie restauration expérimentale par un *Saccharomyces*. *Bull.Soc.Mycol.Med.* 11: 343-347.

**Seguela, J.P., Massot, J., Nesson, J. y**

**Patte, F. 1978.** Action d'un saccharomyces lors d'une infestation expérimentale a *Candida albicans* chez le rat normal et chez le rat traité par antibiotique *Bull. Soc. Mycol. Med.*, 7: 199-202.

**Siberio, V., Bull, R., Hill, G., Rozeboom, D., Hogberg, M., Y Yokohama, H. 1996.**

Effects of dietary Cr supplementation on performance and the immune response of pigs reared in a crowded nursery environment. *J. Anim. Sci.* 74 (Suppl. 1): 53

**Song, M., y Di Luzio, N.R. 1979.**

Yeast glucan and immunotherapy of infectious diseases. In: *Lysosomes in Applied Biology and Therapeutics*, Dingle, J.T., Jacques, P.J. and Shaw, I.H. (eds). North Holland Press, Amsterdam, pp: 533-547.

**SOU. 1997.** Antimicrobial Feed Additives.

Swedish Government Official Report. Stockholm: Fritzes Bookshop.

**Spring, P. y Pirvulescu, M. 1998.**

Mannanligosaccharide: Its logical role as a natural feed additive for piglets. In *Biotechnology in the Feed Industry*, Proceedings of Alltech's 14th Annual Symposium. Editado por T. P. Lyons y K. A. Jacques. Nottingham University Press, UK, pp: 553-561

**Spring, P., Wenk, C., Dawson, K.A y**

**Newman, K.E. 2000.** The effects of dietary mannanligosaccharides on cecal parameters and the concentrations of enteric bacteria in the ceca of *Salmonella*-challenged broiler chicks. *Poult. Sci.* 79: 205-211.

**Stahl, C.H., Han, Y.M., Roneker, K.R.,**

**House, W.A., y Lei, X.G. 1999.** Phytase improves iron bioavailability for hemoglobin synthesis in young pigs. *J. Anim. Sci.* 77: 2135-2142.

**Stahl, C.H., Roneker, K.R., Thornton, J.R.**

**y Lei, X. G. 2000.** A new phytase expressed in yeast effectively improves the bioavailability of phytate phosphorus to weanling pigs. *J. Anim. Sci.* 78: 668-674.

**Stokes, C.R., Miller, B.G., Bailey, M.,**

**Wilson, A.D. y Bourne, F.J. 1987.** The immune response to dietary antigens and its influence on disease susceptibility in farm animals. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 17: 413.

**Suzuki, I., Tanaka, H., Kinoshita, A.,**

**Oikawa, S., Osawa, M., Y Yadamae, T. 1990.** Effect of orally administered  $\beta$ -glucan on macrophage function in mice. *Int. J. Immunopharmacol.* 12: 675.

**Thomke, S. y Elwinger, K. 1998.**

Growth promotants in feeding pigs and poultry. III. Alternatives to antibiotic growth promotants. *Ann Zootech.* (4): 245-271.

**Tizard, I.R., Carpenter, R.H., Mcanalley,**

**B.H. y Kemp, M.C. 1989.** The biological activities of mannans and related complex carbohydrates. *Mol. Biother.* 1: 290.

**Tronstad, A. 1997.**

The Swedish ban on antibiotic growth promoters in animal feeds. *Pig J.* 40: 89-98.

**Turner, J.L., Pas, S.S., Dritz y Minton, J.E.**

**2002.** Review: Alternatives to Antimicrobials in Swine Diets *The Professional Animal Scientist* 17: 217-226.

**United States Animal Health Nutrition.**

**2000.** Report on the Committee on Pharmaceuticals., [www.usaha.org/reports/reports00/r00pharm.html](http://www.usaha.org/reports/reports00/r00pharm.html).

**Van de Ligt, J.G., Lindemann, M.D.,**

**Harmon, R.J., Monegue, H.G. y Cromwell, G.L. 2002.** Effect of chromium tripicolinate supplementation on porcine immune response during the postweaning period. *J. Anim. Sci.* 80: 449-455.

**Van Heugten, E., Funderburke, D. W. y**

**Dorton, K.L. 2003.** Growth performance, nutrient digestibility, and fecal microflora in weanling pigs fed live yeast. *J. Anim. Sci.* 81: 1004-1012.

**Van Heugten, E. y Spears, J.W. 1997.**

Immune Response and Growth of Stressed Weanling Pigs Fed Diets Supplemented with Organic or Inorganic Forms of Chromium. *J. Anim. Sci.* 1997. 75: 409-416

**Vidon, N., Huchet, B. y Rambaud, J.G.**

**1986.** Influence de *Saccharomyces boulardi* sur la sécrétion jejuna induite chez le rat par la toxine cholérique. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 10: 13-16.

**Wheeler, G.E. y Wilson, D. 1996.**

Supplementation of herbal 'Nebui' in feed for improved pig production. *Ind J Indigen Med.* 18(2): 95-100.

**White, L.A., Newman, M.C., Cromwell,**

**G.L. y Lindemann, M.D. 2001.** Efficacy of brewers dried yeast as a source of mannanligosaccharides, without and with organic acids, and of carbadox on performance and intestinal bacterial populations of weanling pigs. *J. Anim. Sci.* 79 (Suppl. 2): 78.

**Wiedmeier, R.D., M.J. Arambel y J.L.**

**Walters. 1987.** Effect of yeast culture and *Aspergillus oryzae* fermentation extract on ruminal characteristics and nutrient digestibility. *J. Dairy Sci.* 70: 2063-2068.

**Williams, D.L., Yaeger, R.G., Pretus, H.A.,**

**Browder, I.W., Mcnamee, R.B. y Jones, E.L. 1989.** Immunization against *Trypanosoma cruzi*: adjuvant effect of glucan. *Int. J. Immunopharmacol.* 11: 403.

**Witte, W. 1998.**

Medical consequences of antibiotic use in agriculture. *Science.* 279 (5353): 996-997.

**Witte, W., Jorsal, S.E., Roth, F.X.,**

**Kirchgessner, M., Göransson, L., Lange, S. y Pedersen, K.B. 2000.** Future strategies with regard to the use of feed without antibiotic additives in pig production. *Scientific Report, Pig News and Information.* 21(1): 27N-32N.