



Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

La función de los intestinos del ave en la salud y enfermedad.

Servicio profesional que presenta

Lluvia Cortes Gutiérrez

Para obtener el título de

Medico Veterinario Zootecnista

Asesor:

MVZ. José Arce Menocal

Morelia Michoacán, Marzo de 2016

Resumen

El siguiente trabajo trata sobre la importancia que tiene para la comunidad avícola y la salud pública el control adecuado de aditivos, antibióticos, coccidiostáticos y nutrición en general por esta razón a través del tiempo los científicos avícolas han hecho una serie de investigaciones del cómo afecta las diferentes etapas del desarrollo del intestino del ave desde que esta en forma embrionaria hasta post nacimiento que consecuencias causa el retiro de medicamentos el uso de anti microbiales como afecta el desarrollo del tracto gastrointestinal su función relacionada con el crecimiento, absorción de nutrientes y el desarrollo inmune. El tema de los efectos nutricionales incluye los efectos de los anti nutrientes, no nutrientes o toxinas y micro- flora en la salud intestinal y crecimiento del ave. Tiene especial importancia para los comerciantes de pollos el hecho de que los mecanismos de absorción y digestión de los polluelos pueden ser estimulados hacia una maduración por medio de una alimentación precoz y así mismo un retraso en la alimentación puede impedir el desarrollo de las funciones absorbentes. Los factores ambientales también juegan un gran papel en el crecimiento de las aves, el estrés calórico reduce el índice de crecimiento y la eficiencia de conversión en pollos de engorda, estos efectos son en parte atribuidos, a la hipertermia inducida que lleva a un decremento de ingesta de alimento, depresión del crecimiento puede ser directamente mediada con la asociación metabólica y respuestas endocrinas. Es importante tomar en cuenta todos los factores mencionados para que el ave desarrolle una función intestinal saludable y el avicultor tenga una producción exitosa libre de enfermedades y con una baja mortalidad y pesajes adecuados para la comercialización.

Función, Nutrición, Enfermedad, Aves, Intestinal.

Abstract

The following paper it's about the importance in the poultry farming and public health of the correct management of additives, antibiotics, coccidiostatic and general nutrition for this reason through out time poultry scientists have done a series of investigations on how it affects the different stages of its development of the intestines of the bird from his embryonic stages until post hatch , what consequences may cause to eliminate medical treatment completely, the use of anti microbial what impact does it have on the development of the gastrointestinal gut function , related to its growth, nutrient absorption and the development of the immune system. The issue of the nutritional effects include the effects of the anti nutrients, none nutrients, toxins and microflora of the gut health and growth of the chick. Furthermore its know that for merchants of broilers it's especially important the fact that the mechanism of absorption and digestion of the chicks can be stimulated towards a maturation by means of early feedings as well a delay. The feeding can prevent the development of the absorbent functions. The environmental influences can also play and important role in the growth of poultry, caloric stress can reduce the range of growth and the efficiency of conversion on broilers, this effects are mainly attribute to the hyperthermia induce, wish leads to a decrease of feed intake, depression on growth can be mediated with the metabolic association and endocrine answer. It's important to take in count all this factors mention for the correct development and a healthy gut function, so that the poultry farmer can have a successful production free of disease and with a low rate of mortality and adequate weighting for marketing.

INDICE

Introducción	1
Historia y reciente uso de aditivos en el alimento en la Unión Europea: Aspectos legislativos y prácticos.....	2
1.1 Principios legislativos actuales	6
1.2 Alimentación avícola sin pro nutriente ni antibiótico.....	8
1.3 Holo-análisis en nutrición animal.....	10
1.4 Modelos de estructura.....	12
1.5 Pro-nutrientes y mezclas.....	15
Estructura gastrointestinal y desarrollo funcional.....	18
2.1 Totalidad y aspecto estructural del desarrollo del intestino delgado.....	18
2.2 Conformación de la cripta y proliferación de enterocitos e inmigración en el desarrollo del intestino delgado.....	19
2.3 Desarrollo de las funciones digestivas y absorbentes de la mucosa intestinal.....	21
2.4 Desarrollo y función de la secreción- mucosa de la copa de las células.....	23
2.5 Alimentación precoz y desarrollo del intestino	24
Absorción y función del intestino delgado: adaptaciones satisfacciones a la demanda.	27
3.1 Adaptación y evolución	27
3.2 Adaptación ontogénica	29
3.3 Ayuno y restricción de alimento	30
3.4 Composición dietética.....	31
3.5 Adaptaciones al consumo dietético de sodio.	31
3.6 Estrés calórico	32
3.7 Concentraciones de nutrientes lumbinales.....	34
Estructura epitelial y funciones del intestino bajo de la gallina.....	36
4.1 Efectos de una dieta salada y aldosterona en la estructura y función del intestino bajo.	39
4.2 Efectos de hormonas.....	40
Desarrollo inmunológico del intestino del ave	41
5.1 Sistema inmune digestivo en aves	42
Efecto molecular a los análisis de los ecosistemas gastrointestinales microbianos.....	44
6.1 Microbios del tracto intestinal de la gallina.....	45

6.2 Mecanismos de control patógenos del tracto gastrointestinal del ave.....	47
6.3 Barrera mucosa del intestino	47
6.4 La función de las mucinas en la protección de patógenos.....	48
El papel del micro flora en la protección patógena	49
7.1 Maduración del sistema entérico y la influencia del micro flora en el desarrollo de resistencia de patógenos.....	49
7.2 Competencia de nutrientes.....	49
7.3 Propiedades antibacterianas de la cadena corta de ácidos grasos.....	50
7.4 Bacteriocinas	50
Efectos nutricionales	51
8.1 Efectos de proteínas y aminoácidos en la nutrición.	51
8.2 Minerales.....	52
8.3 Vitaminas.....	53
8.4 Agua.....	54
Conclusiones	55
Bibliografías.....	56

Índice de tablas y figuras

Tabla 1.1.....	5
Tabla1.2.....	6
Tabla 2.2.....	11
Tabla 2.3.....	12
Tabla 2.4.....	13
Tabla 2.5.....	13
Tabal 2.6.....	14
Tabla 2.7.....	14
Tabla 2.8.....	16
Figura 2.9.....	16
Figura 3.1.....	18
Figura 3.2.....	21
Figura 3.3.....	25
Figura 3.4.....	26
Figura 5.1.....	37
Figura 5.2.....	38
Figura 5.3.....	40
Figura 5.4.....	46
Anexo simbolos.....	16-17

Introducción

La aportación principal de este trabajo trata sobre la importancia que tiene llevar un control adecuado en la producción avícola.

Los temas que comprenden esta tesina son tomados de una serie de simposios organizados por una rama del reino unido por la asociación científica avicultora. El tema elegido atrajo una gran audiencia, miembros que vinieron de todos los continentes excepto América del Sur. Esto probablemente demuestra la importancia de los científicos avícolas y la conexión que hay entre función intestinal del ave industrias mundialmente.

Desde 1960 cuando El Comité Swann en el reino unido investigo el uso de antibióticos en animales de ganadería y en la medicina veterinaria puso presión en su uso como promotores del crecimiento. Swann recomendó que solo antibióticos que tienen poco o ninguna aplicación como agentes de medicina terapéutica en el hombre deben ser usados como promotores de crecimiento. El reino unido acepto estas recomendaciones y posteriormente la unión europea adopto este principio, aunque tuvo que resistir la presión de Suecia al querer prohibir por completo los antibióticos promotores del crecimiento.

La presión continuó y a mediados de los noventas, varios antibióticos habían sido prohibidos y retirados del mercado. También había preocupación por el uso de ciertos coccidiostáticos, por el resultado de que ya habían retirado algunos otros productos.

Estas restricciones pasaban por el hecho de que había preocupación por que se creara resistencia a los antibióticos en los consumidores de productos avícolas. Pero sin embargo se le ha dado poca consideración a las consecuencias a su retiro de la salud avícola y rendimiento. El interés mundial de estos temas demostró la preocupación y retos que tenían los científicos avícolas, pero también resalta la escasez en el conocimiento científico sobre el tema de la función del intestino del ave en aves sanas.

Científicos de prestigio internacional fueron invitados para presentar sus opiniones. El tema de inicio fue una descripción de la historia en aditivos en el alimento. Este fue seguido por un documento describiendo las posibles consecuencias que causa el retiro de medicamentos sin prescripción el uso de anti-microbiales, lo cual concluyo con una breve consideración a las alternativas.

Otros documentos trataron del desarrollo del tracto gastrointestinal, su función relacionada al crecimiento, absorción de nutrientes y el desarrollo inmune.

Este fue seguido por tres documentos que hablaban de la microbiología intestinal, incluyendo análisis del ecosistema microbial, una descripción de los encuentros microbianos más comunes y un debate sobre el mecanismo de control patógeno.

El tema de los efectos de nutricionales. Incluyeron los efectos de nutrientes y anti nutrientes, no- nutrientes o toxinas y micro flora en la salud del intestino y crecimiento del ave. Fuente de proteína en nutrición y salud.

Un documento que se enfocaba principalmente en el tracto intestinal como un portal de entrada de bacteria.

Historia y reciente uso de aditivos en el alimento en la Unión Europea: Aspectos legislativos y prácticos.

Mientras el termino de aditivos en alimentos abarca una variedad de productos este capitulo se concentrara en un grupo de productos tal como antibióticos y promotores del crecimiento, coccidostaticos y encimas. Estos productos han sido un tema de escrutinio y expedición de licencias en la Unión Europea y a nivel nacional.

La historia sobre los antibióticos promotores del crecimiento sirve como un caso de estudio para el desarrollo de un grupo de productos.

La legislación EU ha sido participe a través de los años de una situación limitada a una de alcance de reglas relajadas en el sistema reciente donde el ámbito a sido ampliado a mas productos con reglas mas estrictas. La reciente regularización EU (1831/2003) esta basada en principios de prevenciones relacionadas con la salud humana, salud animal y ambiental. En la actualidad hay signos que muestran que la legislación a restringido a tal nivel que ciertos productos no se encuentran en le mercado Europeo, quizás como un resultado de los precios elevados o retrasos por causa del proceso de registro. Se necesita buscar un balance entre una legislación efectiva regulando el uso seguro de los adictivos y permitiendo nuevos productos y conceptos para le desarrollo (House of Lords 1998).

Visto desde un punto práctico de un nutricionista toda esta área es muy complicada, con varios productos en el mercado y su poca claridad que si son aditivos legales en el sentido jurídico o no lo son, pero hay una responsabilidad que tienen los nutricionistas de asegurar cumplimiento con la ley. Con antibióticos activadores del crecimiento desapareciendo varios 'reemplazos' productos necesitan ser evaluados, el cual es otro gran reto para los nutricionistas.

Los aditivos para piensos abarcan una gran cantidad de productos. De acuerdo a la reciente legislación (EC1831 -2003, Art 2 2ª) los aditivos para piensos significan sustancias, microorganismos o preparaciones diferentes a otras materias primas y pre mezclas las cuales son intencionalmente agregadas al alimento o agua para que realice particularmente, una o mas de las funciones mencionados en el Artículo 5 (3). Artículo 5 (3) puede resumirse de la siguiente manera: un aditivo para pienso debe afectar favorablemente uno de los siguientes:

- Características del pienso o producto animal
- color de pez ornamental o pájaro
- el medioambiente;

Producción animal, rendimiento o bienestar sus efectos positivos a nivel de intestinos, o satisfacer las necesidades nutricionales del animal o que tenga un efecto coccidios tático o histomonostático.

Esto potencialmente, da un gran rango de posibles a aditivos, pero el objetivo de este capítulo es para solo un grupo de productos cubrirá antibióticos promotores de crecimiento, coccidiostáticos y enzimas. La razón de esto es porque estos productos han sido y son, objeto a un justo nivel de escrutinio y aprobación / autorización a EU y a nivel nacional.

Este capítulo intenta dar una perspectiva de la historia de ambos lados de los aditivos y la legislación vigente en EU, la cual inevitablemente será incompleta pero que esperamos sirva para dar un entendimiento del tema.

Por lo tanto enseñara como el uso presente de aditivos es afectado por la legislación, y como esta y como la practica comercial interactúan.

Para los antibióticos promotores del crecimiento la historia comienza en 1940-1946 un documento que es muy citado como el primer documento científico señala un efecto del crecimiento al administrar antibióticos. El interés en antibióticos en realidad broto por la búsqueda para encontrar un sustituto para la proteína animal como factor de crecimiento. Vitamina B12 era parcialmente identificada como un factor promotor de crecimiento en la ausencia de la proteína animal, pero fue descubierto que tampoco sustituía la proteína (Heuser1955).

Subsecuentemente los antibióticos rápidamente encontraron un lugar en el área de nutrición aviar. Los nutricionistas de aquel tiempo estaban completamente convencidos de los beneficios y por consecuencia se utilizaron los antibióticos hasta que fue permitido.

Inicialmente varios antibióticos fueron utilizados para promover el crecimiento. Pero a finales de 60 se descubrió por medio del comité de Swaan, el investigo su uso y que potencial tenían las bacterias para desarrollar resistencia a los antibióticos. Ellos concluyeron que la administración de antibióticos a la ganadería de granjas particularmente tratamientos a nivel de sub- terapéuticos pose ciertos daños a la salud humana y animal. Esto en particular llevo a la resistencia de bacterias entéricas de origen animal. Esta resistencia se transmitió a otras bacterias (esto se descubrió a causa de una epidemia resistente de *Salmonella typhimurium* en 1963-1965 por lo cual el ministerio del gobierno del reino unido requirió de el comité de Swann). También se demostró que las bacterias entéricas se transmitían de animales a humanos. El comité de Swann recomendó que solo antibióticos que tuvieran poca o nada de repercusión como agentes terapéuticos en el hombre o en el animal y que no afecten la eficiencia de un medicamento prescrito mediante el desarrollo de sepas resistentes al organismo debe ser usable como promotor del crecimiento. Su reporte nombro los siguientes antibióticos. Los cuales entonces eran utilizados como promotores del crecimiento como eran inadecuados para tal uso: Clortetraciclinas, oxytetraciclinas, penicilina, tilosina (un macrolido relacionado a las eritromicinas) y las sulfonamidas. El gobierno del reino unido acepto estas recomendaciones en gran parte. (House of Lords, 1998)

En los siguientes años la presión sobre el uso de antibióticos como promotores del crecimiento ha sido constante. Suecia fue la primera ciudad en Europa que prohibió completamente el uso de antibióticos como promotores del crecimiento en 1985. Esta prohibición fue requerida por la organización Sueca de agricultores y fue subsecuentemente reforzada por el gobierno de Suecia. Cuando Suecia se unió a Estados Unidos se le fue otorgada una derogación permitiendo la prohibición que continuara en Suecia mientras otros estados de Estados Unidos continuaban con el uso de antibióticos como promotores del crecimiento. (SOU 1997) Suecia presiono a Estados Unidos para ampliar la prohibición y durante los finales de los 90 en Europa la presión política estaba a tal nivel que desde 1996 varios antibióticos avían desaparecido por completo.

En la Tabla 1.1 enseña la lista completa de los ingredientes activos que fueron prohibidos o retirados del mercado. Avopracin fue la única que desapareció globalmente, mientras todos los otros productos avían sido prohibidos en Estados Unidos ellos aun pueden ser usados en otras partes del mundo.

Antes de la pérdida de los cuatro productos en 1999 era una práctica común en muchas compañías cambiar de ingredientes regularmente, cada 6-9 meses esto ayudaba a mantener la eficacia de los antibióticos promotores del crecimiento.

Tabla 1.1 Antibióticos promotores del crecimiento usados en piensos para aves retirados del mercado de Estados Unidos 1996.

Ingrediente activo	Año que fue retirado
Avopracin	1996
spiramycin	1999
tilosina	1999
virginiamycin	1999
zinbacitracin	1999
avilammicin	2006
flavomicin	2006

Para los coccidios la historia comenzó poco antes que la de los antibióticos promotores del crecimiento. En los cincuenta las sulfas se comenzaban a usar para el control de coccidiosis y enfermedades. Pero el desarrollo realmente empezó con el desarrollo del químico coccidiostáticos en los 1960. La disponibilidad de los coccidiostáticos es generalmente considerada uno de los factores principales que permitió el desarrollo intensivo de la industria avícola. Ionoforos coccidiostáticos fueron disponibles en los 1970s después de eso un típico programa del reino unido usó un químico anticoccidiostático en el alimento de iniciación y posteriormente un ionoforo.

Sustancias químicas puras tienden a tener un hábito por destruirse resistencia a esta causa problemas significativos. Ionoforos y mezclas de ionoforos/químicos parecen permitir un nivel de producción más estable. Pero aun así las coccidiosis siguen presentes en cualquier descuido en la higiene o manejo puede resultar en pequeños brotes. Como una consecuencia al desarrollo a la resistencia de químicos puros, algunos de estos ya no existen en el mercado a diferencia de otros que mientras otros disponibles son usados esporádicamente y solo por táctica. Algunos productos han sido prohibidos en Europa solo estrictamente bajo

movimientos técnicos son permitidos. Nicarbazin como un producto puro, por ejemplo se le cancelo su licencia por no tener una renovación completa de expediente.

Actualmente el uso de coccidiostaticos es controlada bajo la legislación aditiva de los Estados Unidos la cual permite a los proveedores de alimentos que productos usar y cuando. Hay una propuesta para cambiar esta situación en la cual el control de producto o elección debe de decir el veterinario y no un nutriólogo.

La tabla 1.2 demuestra unos de los productos que han desaparecido recientemente.

Tabla 1.2 Coccidiostaticos que han desaparecido del mercado desde el 2002.

Ingrediente activo	Nombre comercial
Amprolium	Amprol
Amproliumethopabate	Amprol plus
clopidol	coyden
Clopidolmethybenzoquate	Lerbeck
Nicarbazin	varios
Salinomycin	Versiones genéricas
Monensin	Versiones genéricas

1.1 Principios legislativos actuales

Las bases principales de la regulación 1831/2003 es que solo aquellos aditivos que han sido aprobados pueden ser colocados en el mercado. La aprobación es basada en la presencia de efectos positivos dentro de una categoría de aditivos y la ausencia de efectos negativos en la salud humana, salud animal y bienestar social, ambientales y de interés en los consumidores.

Efectos positivos deben ser probados apropiadamente en una prueba de ensayo mostrando estadísticamente beneficios significativos. Ausencia de efectos negativos es casi imposible de demostrar, pero estudios de toxicidad y de residuos necesitan ser parte de la aplicación (SOU 1997).

Para la evaluación de la información uno necesita recordar que está señalado claramente que las medidas de acción de la Comunidad relacionada a la salud humana, salud animal y del medio ambiente debe ser basada en los principios de precaución y que tal aditivos no recibirán el beneficio de la duda

La categoría de aditivos identificados en 1831-2003 son:

1. aditivos tecnológicos: cualquier sustancia agregada al alimento con un propósito tecnológico.
2. Aditivos sensoriales: cualquier sustancia, el complemento que mejore o cambie las propiedades organolépticas del pienso, o las características visuales de la comida derivada de animales.
3. Aditivos nutricionales (tal como amino ácidos).
4. Aditivos zootécnicos: cualquier aditivo que su uso afecte favorablemente la el rendimiento del animal, para su salud o que se use con un efecto favorable para el medio ambiente.
5. Coccidiostáticos o histomonostáticos.

Dentro de estas categorías hay una sub división dentro de los grupos funcionales, y el solicitante tiene que sugerir dentro de cual categoría y grupo funcional el aditivo debe ser clasificado. Esta clasificación es importante, pues algunas de las reglas dependen en cual categoría el aditivo está. Por ejemplo monitoreo post comercialización es requerido para los aditivos en las categorías 3, 4 y 5.

Considerando todo lo anterior, y la presencia de todo tipo de productos en el mercado que parecen aditivos pero que aun no han sido autorizados bajo regularización 1831-2003 uno podría hacer la pregunta: cuando es un aditivo no un aditivo?

Algunos aditivos son clasificados como material de alimentación y mientras no se haga ningún reclamo hacia el aditivo ellos pueden ser utilizados como material de alimentación. Sin embargo algunos productos que llegan al mercado como productos de remplazo para antibióticos promotores de crecimiento aparecen como aditivos en vez de material de alimentación y aun así no están autorizados como tal (Heuser G.F 1995).

También algunos aditivos pueden ser promovidos para un uso que no está permitido, cuando los reclamos zootécnicos son hechos para un aditivo técnico no necesariamente quiere decir que va ser autorizado como un aditivo técnico, pero algunas autoridades pueden decir que sí. Pero si alguien hiciera algún reclamo médico entonces, una nueva serie de reglas se aplicarían.

Con la desaparición de antibióticos promotores del crecimiento hay, un interés enorme en productos que potencialmente puedan llenar la vacante en el mercado. Pero sin embargo algunas de estas "pociones mágicas" pueden ser ilegales. Uno podría considerar que algunos de los materiales de alimentación, productos técnicos o aditivos sensoriales podrían requerir autorización como los aditivos zootécnicos. Si no, entonces quizás alguno de los reclamos hechos serían difíciles de justificar y dejaría a los nutricionistas expuestos si ella o él usaran el producto con el propósito de mejorar su rendimiento zootécnico.

El uso de aditivos y la asociación legislativa ha evolucionado en el transcurso de los años, y no hay duda que continuará evolucionando en el futuro. Regulación 1831-2003 es aún relativamente nueva y como resultado no siempre son totalmente claras las reglas. La legislación necesita regular el uso de aditivos de tal modo que la seguridad sea asegurada, mientras aún permita el desarrollo de nuevos productos y conceptos. Nutricionistas tienen que tomar decisiones en el uso de aditivos y necesitan entender y trabajar con la legislación (House of Lords 1998).

1.2 Alimentación avícola sin pro nutriente ni antibiótico

Avances mundialmente progresivos retiros del uso de pro-nutrientes antibióticos en alimentación para aves presentan un gran reto para los productores de alimento y sus suministradores asociados, el como compensar consiguiente pérdidas de productividad. Varias preguntas surgen con inmediata urgencia en la Unión Europea que casi dan por terminado el proceso de prohibición de antibióticos libres de prescripción (veterinarios). Esto formula las siguientes preguntas (Rosen 2006).

- ❖ ¿Cuáles son los resultados de la prohibición?
- ❖ ¿son los reemplazos efectivos?

- ❖ ¿Cuales son los candidatos?
- ❖ ¿Como es la eficacia evaluada?
- ❖ ¿Cuales son los efectos específicos genéticos, manejo, cronológicos, geográficos y variables dietéticos?
- ❖ ¿Son las mezclas útiles?

Existe una preocupación generalizada sobre el resultado global respecto a la prohibición para productores se reducirá la productividad y/o su rentabilidad, existe una fuerte probabilidad de una inflación de precios para el consumidor. Pues aun no hay acuerdos sobre algún remplazo eficiente de productos entre la multitud de diversos candidatos y ofertas. Esto se deriva principalmente de una inadecuada investigación en el campo y también por los problemas planteados por los importantes manifestos y variaciones en las respuestas nutricionales y reacciones a piensos y antibióticos (Rosen, 1996).

Y aun así no existe una definición jurídica para aditivos en piensos en Estados Unidos. Sin embargo su definición en la Unión Europea es algo abstracta y complicada sobre el uso de aditivos:

- ❖ Aditivos para piensos ´se refiere a sustancias, microorganismos o preparaciones, mas que material para piensos y pre- mezclas- las cual intencionalmente es agredo al alimento o al agua para que este funcione.
- ❖ Aditivos para piensos, se refiere a una variedad de productos de origen animal o vegetal, en su estado natural, fresco o preservado y de productos derivados del proceso industrial del mismo y de sustancias orgánicas e inorgánicas, tengan o no aditivos que se utilicen de forma oral directa o en pre-mezclas o en cualquier preparación de alimento.
- ❖ Pre- mezclas se refiere a mezclas de aditivos para alimento o en agua o en cualquier material utilizado para la alimentación siempre y cuando no sea de forma directa.

En el artículo 5 del Reino unido declara que:

Los aditivos deben:

- ❖ Afectar favorablemente las características del pienso;
- ❖ Afectar favorablemente las características del producto animal;
- ❖ Afecte favorablemente las características de color de del pez ornamental y aves;
- ❖ Satisfaga las necesidades nutricionales de los animales;
- ❖ Afecte favorablemente las consecuencias ambientales del producto animal;

- ❖ Afecte favorablemente la producción animal, rendimiento o bienestar, particularmente la flora intestinal o digestibilidad de los piensos;
- ❖ O que tenga un efecto cocidiostático o histomonostático.

Tres más metátesis en el campo son no-nutrientes en aditivos para piensos, prebióticos y probióticos. La descripción de no-nutriente usada por el Consejo Nacional de Investigación de Estados Unidos puede ser acertada a lo natural, pero es incorrecto y engañoso para el valor nutritivo (Garland, 1995).

El término probiótico fue introducido correctamente y por primera vez por (Winter, 1955) en sus estudios sobre el significado para terapia y dieta. El correctamente afirmo que los probióticos influyen en la vida sin tener el carácter de vitaminas; ellos son antibióticos en contra de patógenos microbianos por lo tanto son probióticos para organismos infectados. Diez años después la palabra probiótico fue utilizada por (Lilley y Stillwell 1965) como un factor de protocolo estimulador para producir otro protozoario. Parker uso el término probiótico para describir organismos que contribuyen al balance intestinal, de ese modo cubre el agente microbiano identificado. El uso del término pro-biótico continuo siendo usado cuando (Fuller 1989) lo definió como un microbio vivo, suplemento aditivo que beneficia el balance intestinal del animal. Uno puede concluir entonces que cualquier pro-nutriente que mejore la salud animal y /o rendimiento puede ser apodado como pro-biótico.

1.3 Holo-análisis en nutrición animal

Las opciones de normas para el remplazo eficaz de antibióticos en la nutrición avícola pueden alcanzarse de mejor manera mediante la practica de holo-analisis empírica de modelos de antibióticos, las cuales cuantifican su respuesta nutricional para circunstancias individuales o uso (Rosen, 2004). La reunión de tales estándares y luego efectuada por los despliegues de modelos análogos para propuestas de remplazo, tal como ácidos, encimas botánicas, microbianos, sacáridos, etc. Estos tipos de pro-nutrientes con sus modalidades y variedades de acción tienen una función en común moderan el limite de nutrición en la dieta. Hay también una necesidad de incluir nutrientes por un antibiótico potencial remplazó en o investigación y desarrollo de programas.

En la práctica, modelos de holo- análisis son utilizados en aplicación informática para diseñar y determinar los nutrientes específicos y valores económicos en cada una de las situaciones. Para algunos por-nutrientes, puede ser necesario proveer aplicación informática con el objetivo de estadísticamente formar subgrupos significativos.

Un holo análisis integra todos resultados disponibles en un múltiple modelo de regresión empírica, cuantificando un variable dependiente nutricional que responde en todos los términos disponibles genéticos, cronológicos, ambientales, geográficos, direccionales ingredientes dietéticos y conteo de nutrientes independiente de variables. (Rosen y Roberts, 1996). La estructura básica del holo-análisis en resumida en la Tabla 2.2.

Tabla 2.2. Estructura y alcance del holo- análisis.

1. Recolecion de todo lo disponible, publicado, negativamente controlado, reportes de estudios de piensos.
2. Abstracción y relleno numérico por computadora y descripción de variables
3. Eliminación de errores y repeticiones ; colecciones de autores y/o calculo de valores perdidos
4. Regresión analítica múltiple , relacionada de principio a fin dependiente de efectos nutricionales a todos los variables independientes disponibles y importantes variables
5. Determinación del mejor ajuste de modelo para el efecto, teniendo la máxima correlación coeficiente cuadrado, estándar mínimo de desviación y una regresión estadística significativa de coeficientes
6. Exclusión atípica y limites de computación confidenciales
7. Elaboración de modelos para diferentes significados de sub-clases
8. Integración parcial de respuestas nutricionales(alimento, ganancia, conversión, mortalidad, carcasa, descontaminación) como un efecto económico

Draper y Smith (1981).

La tabla 2.3 contiene un lineamiento para el número de pruebas usadas en la progresión de holo-analisis.

Modelos preliminares y exploratorios basados en 20- 100 pruebas pueden ser invaluable en un lineamiento de un curso de futuras investigaciones y desarrollos.

Modelos en funcionamiento normalmente requieren de 100-300 pruebas. Incrementos sucesivos de 30- 60 pruebas después son usadas para actualizar datos. Expansión mas allá de 300 pruebas normalmente solo tiene efectos tangibles en coeficientes de regresión parcial.

1.4 Modelos de estructura

La naturaleza básica y estructura del modelo holo- analítico es ilustrado para un propósito presente con una gran fuente de ensayo de los cinco antibióticos mas utilizados en la alimentación de engorda. (Tabla 2.4). Los cuatro modelos de Byomicin ilustrados en la Tabla 2.5 incorporan una clave de variables, un nivel de control de rendimiento, duración, año de la prueba, dosis logarítmica, alimento anti- coccidio y enfermedad. Este grupo de modelos informan solo 5 -69% de variaciones en sus cuatro respuestas nutricionales. Regresión parcial de coeficientes para modelos validos deben de tener signos algebraicos lógicos. En la Tabla 2.5 los términos de control del rendimiento son únicamente negativas, como se espera que la magnitud de la respuesta a una dosis dada es reducida con negativos superiores en el control de rendimiento y. Dentro del rango de dosis 0-100ppm, dentro el conjunto de datos el control de rendimiento y la dosificación hay regresión parcial de coeficientes que son críticos para posología optima. Como esperado, ganancia, conversión y efectos de mortalidad son mayores en la presencia de diagnostico o enfermedad endémica.

Tabla 2.3 numero de pruebas negativamente controladas usadas en holo-analisis

Numero de pruebas	Aplicaciones
3	EU eficiencia mínima para primer registro
10-20	Guía para el uso de un promedio de dosificación para una repuesta promedio
20-50	Modelos de exploración
50-100	Modelos preliminares

como las mencionadas en la Tabla 2.6. o alternativamente, ellos van en retroceso a contribuciones menores para responder a variaciones

Ejemplos de dos modelos a trabajar son detallados en la Tabla 2.7. Parafitasa.

Estos modelos más grandes estiman para 64 y 72%, respectivamente, de la variación en ingesta de alimento y respuesta a ganancia de peso vivo. Mas modelos en desarrollo, sin embargo mas allá del 75% son en gran medida restringidos por la indisponibilidad en reportes y publicaciones de la clave de variables tal como temperatura, altitud y o la ausencia de clave de factores de nutrición. Sin embargo, modelos tales como esos en la Tabla 2.7 son ya útiles en la valoración de remplazo de antibióticos efectivos.

Tabla 2.6. Variables independientes usados en holo-analisis modelos nutricionales.

Control de rendimiento	Proceso de alimentación	maíz	Energía bruta
duración	antibiótico	sorgo	Energía neta
Año de prueba	anticoccidial	trigo	Proteína cruda
dosis	antihistomonal	cebada	Grasa cruda
Edad inicial	Prueba metabólica	avena	Fibra cruda
No día- viejo	Marcador de dieta	centeno	calcio
sexo	Pieza -de dieta purificada	Grasa animal	fosforo
Fase de dosificación	Reto de enfermedad	Aceite vegetal	lisina
Factor 2dosis	Prueba de proveedor	Proteína animal	Metionina-cistina
Vivienda	ciudad	Desperdicios de trigo	treonina
Densidad de almacenamiento	marca	Arroz de salvado	triptófano

Tabla 2.7. Fitasa en engorda holo-analisis ingesta de alimento y modelo de ganancia de peso.

$$FDI_{eff} = 232 - 0.136FDIC + 20.0 DUR + 226 \log(PHY+1) - 514 \log(P+1)$$

```

- 78.9 CAG + 93.0 NDO
R2 0.641 SE 56.0 0.014 1.83 46.3 54.2 13.2 18.2
SD 62.1 p 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000
+ 65.2 COC + 7.02 Ca - 150 NAT - 222 NOV - 207 FIN - 0.573 MZP +
71.0 AOF
SE 12.0 2.38 14.5 23.7 21.3 0.018 19.9
p 0.000 0.004 0.000 0.000 0.000 0.002 0.000
+ 12.1 ROP - 14.7 PFP - 9.13 AFP - 1.66 VOP
SE 0.264 0.311 0.269 0.352
p 0.000 0.000 0.000 0.001
LWGeff = 118 - 0.231 LWGC + 16.4 DUR + 168 log(PHY+1) - 339
log(P+1) - 49.6 CAG + 54.2 NDO
R2 0.717 SE 33.3 0.017 1.08 26.0 29.0 7.67 8.85
SD 35.4 p 0.000 0.000 0.000 0.002 0.000 0.000 0.000
+ 48.1 COC - 86.3 NAT - 142 NOV - 122 FIN - 0.716 MZP - 0.662
SOP - 1.97 BAP
SE 6.72 7.71 13.1 12.5 0.012 0.021 0.055
p 0.000 0.000 0.006 0.000 0.000 0.000 0.000
+ 105 AOF + 5.58 ROP - 7.41 PFP
SE 13.0 0.156 0.174
p 0.000 0.000 0.000

```

Modelos de holo-analisis pueden ser usados para comparar diferentes tipos de pro-nutrientes y también genéricos específicos y productos individuales de marca.

1.5 Pro-nutrientes y mezclas

Hasta ahora esto es virtualmente territorio desconocido, aunque aparentemente hay un gran crecimiento e interés en la potencial de las mezclas. Esta es un área donde la terminología es también confusa y en ocasiones incorrecta, particularmente para aditivos y sinérgicos. Terminología para mezclas son precisamente definidas en la Tabla 2.8

Pruebas completas de mezclas son profundamente esperadas y muy necesarias.

Resultados integrales de, un diseño de pro-nutrientes para mezclas y pruebas para hacer estrategias nuevas de mezclas son resumidas en la Tabla 2.9.

Tabla 2.8. Terminología de mezclas

Producto A = +2
Producto B = +3
A + B
Sub-aditivo = +4
Aditivo = +5
Sinérgicos = +6
Valores = +2 o +3
Antagonista = +1

Tabla 2.9. Diseño de pruebas para pro-nutrientes en mezclas

Tratamiento inversión (MU ^a)	concentración de alimento (ppm)	costo de
1. Alimentación basal	0	0
Producto A	A	4
Producto B	B	8
A + B	a + b	12
2. pro nutrientes A	3 ^a	12
Pro nutrientes B	1.5b	12
3. A + B	0.33a + 0.33b	4
A + B	0.67a + 0.67b	8

Anexo. Símbolos unidades y variables

símbolo	Variable (unidad)	Símbolo	Variable (unidad)
ABP	Antibiótico(ppm)	MORTC	Mortabilidad controlada(%)
AFP	Grasa animal (%)	MORTEff	Efecto en MORTC(%)
AOF	Aceite agregado/grasa0-	MU	Unidades de dinero

	1		
BAP	cebada	MZP	Maíz (%)
Ca	calcio	n	Numero de pruebas
CAG	Jaula de alojamiento 0-1	NAT	Natuphos(preparado enzimático)
COC	Alimento anti-coccidial	NDO	Ni un día –viejo (0-1)
CV	Variación coeficiente	NOV	Fitasa (0-1)
DUR	Duración de prueba(días)	p	propabilidad
EXD	Año de prueba	P	Fosforo
FCRC	Control de alimento, Índice de conversión	PFP	Grasa de aves
FCRC eff	Efecto de FCRC	PHY	fitasa
FDIC	Control de ingesta de alimento	R2	Correlación múltiple de coeficiente cuadrado
FDI eff	Efecto en FDIC	ROP	Aceite de colza
FIN	Finase 0o 1	sd	Desviación estándar
log	Log 10	se	Error de estándar
LWGC	Control de peso vivo	SOP	Sorgo (%)
LWGeff	Efecto en LWGC ^a	u	unidades
MAL		vet	Presencia de enfermedad (0a1)
MAS	Alimento triturado(0a1)	VOP	Aceite vegetal(%)
MD	Cloruro de metileno di salicilato	Zn	Zinc

Estructura gastrointestinal y desarrollo funcional

2.1 Totalidad y aspecto estructural del desarrollo del intestino delgado

En tanto que la incubación progresa, el peso del cuerpo del embrión incrementa, así como el peso del intestino delgado. Sin embargo el peso del intestino delgado incrementa su peso a un mayor ritmo que el peso del cuerpo. Ya al final o cerca de eclosionar solo hay un pequeño incremento. El incremento del crecimiento a un mayor ritmo del intestino delgado puede ser visto con claridad calculando el peso del intestino como un porcentaje del peso del embrión. Durante los últimos tres días de incubación este incremento de aproximadamente 1 en día 17 de edad embrionaria (17E) a 3.5 a eclosión.

La morfología del intestino delgado también cambia rápidamente. Histológicamente indica que el intestino- incluyendo el revestimiento muscular externo y las vellosidades están creciendo rápidamente. Las vellosidades a 15E son rudimentarias; sin embargo en 17E, las vellosidades están en una diferente etapa y son observadas.

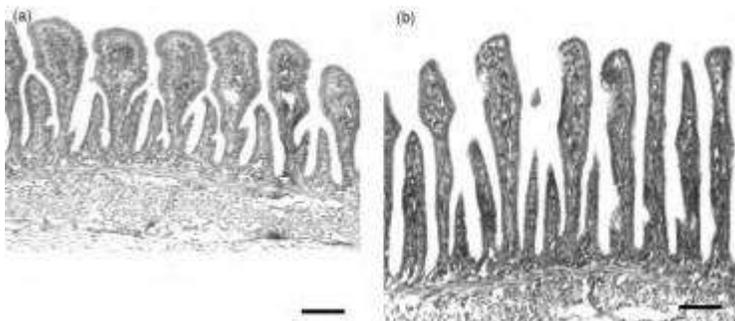


Figura 3.1 vellosidades intestinales del yeyuno de embrión de engorda a 17 días (17E) de incubación (a) y a 20 días (20E) de incubación (b) sección espesa vellosidades en forma de pera y cohete, vellosidades en diferentes etapas de desarrollo.

Dos principales etapas de desarrollo pueden ser vistas, de difenete longitud y forma, las vellosidades mas grandes son con frecuencia en forma de pera y las mas pequeñas son mas angostas y en forma de cohete. Adyacente a las vellosidades mas grandes parece aver una mas pequeña. Un patron similar fue observado a 18E y 19E, con vellosidades en crecimiento, principalmente en longitud, mientras que mantienen formas similares y distribucion. En 19E hubo algunos "incipientes" en la base de las vellosidades existentes. Estos botones se desarrollaron considerablemente y , en 20E, una ola adicional de pequeñas vellosidades fue encontrada, abarcando un 30 % del total.

En esta etapa embrionaria, un dia antes de que eclosionen, las olas anteriores de vellosidades continuan creciendo y la tercer serie de vellosidades en crecimiento estan a aproximadamente 65% del tamaño de las mas grandes. El ritmo de crecimiento de las vellosidades entre 19E y 20E fue del 30%- 40% entre 20E y dia de eclosion (Uni et al, 2003b).

Con mayor rapidez se observan cambios post-nacimiento, con desarrollo morfologico significante del intestino delgado ocurriendo inmediatamente despues de eclosionar. El intestino de los polluelos incrementan en peso rapidamente mas que el peso corporal. El ritmo de crecimiento del intestino relativo al peso corporal fue mayor en los dias 5-7 de nacidos. Y se cuatroplico en longitud a los 12 dias de nacido mientras que el peso de tres segmentos del intestino(duodeno, yeyuno, e ilio) incremento diez veces y el yeyuno e ilio se siguen desarrollando hasta el dia 14 de edad (Uni, 1999).

La densidad de los enterocitos varia de 200,000-280,000 celulas /cm² en los tres segmentos del intestino delgado y cambian poco con la edad. Sin embargo un incremento en el numero total de enterocitos por tejido es observado con la edad resultado de un dramatico incremento en la longitud de tejido.

2.2 Conformacion de la cripta y proliferacion de enterocitos e imigracion en el desarrollo del intestino delgado

Un proceso de renovacion continua ocurre en la mucosa del intestino como una proliferacion de celulas en las criptas (mucosas), predominantemente en enterocitos, los cuales migran al tejido o vellosidades y son desechadas en el lumen en la punta de las vellosidades. Durante este proceso de migracion, los enterocitos obtienen una distinta funcion en terminos de digestion, absorcion y secrecion de mucina (Traber 1991, 1992 Ferraris et al 1992).

El sitio de proliferación de enterocitos y el índice de su migración varía entre invertebrados. En la mayoría de los mamíferos la proliferación es restringida en las criptas en la base de las vellosidades y su progenie migra a los tejidos donde se especializan y pierden su capacidad para dividirse. Sin embargo en vertebrados más primitivos tales como anfibios y tortugas las zonas de proliferación yacen en mucosa en medio de canales plegados y no en zonas claramente definidas de proliferación como en los otros vertebrados (Wurth y Musacchia, 1996).

En la mayoría de los mamíferos, las criptas del intestino delgado se desarrollan en el período prenatal desde las intervillosidades lisas del epitelio el DNA se sintetiza y la proliferación son comunes sobre toda la longitud de las vellosidades hasta el nacimiento, después tal proliferación esta llega a ser restringida a la área de las criptas (Quaroni, 1985,b).

En las aves, al nacimiento, todos los enterocitos del intestino delgado están proliferando; con el tiempo, la proporción de la proliferación de células disminuye rápidamente, alcanzando aproximadamente 50% en las criptas 2-3 días post-nacimiento. Curiosamente, por el día 10 post-nacimiento, los enterocitos que proliferan no se restringen a la región de las criptas pero también existen a lo largo de las vellosidades. Su proporción a lo largo de las vellosidades disminuye rápidamente en los primeros días post-nacimiento y después con más lentitud, alcanzando un aproximadamente 10%. Falta de acceso al alimento incrementa la proporción de proliferación de enterocitos, tanto en las criptas como a lo largo de las vellosidades (Geyra 2001).

La migración de enterocitos de las criptas a las puntas de las vellosidades toma aproximadamente 72hrs en un polluelo de 4 días de edad y 96 hrs en aves mayores. Al nacimiento, los enterocitos del intestino delgado son redondos y no polares; de 24-48hrs antes de nacer, estas células incrementan rápidamente en longitud y desarrollan polaridad pronunciada y un borde con trazos bien definidos.

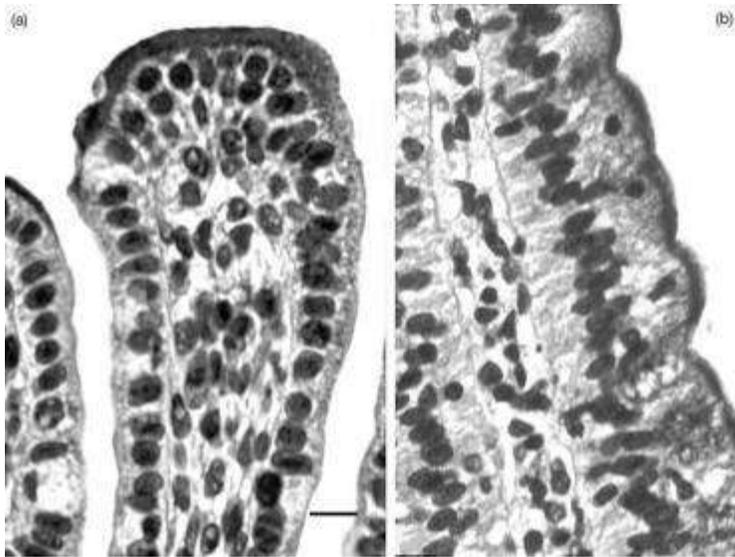


Figura 3.2 seccion del yeyuno a eclosion atravez de microscopio optico. (a); redondos y no polares enterocitos pueden ser observados. A 7 dias post-nacimiento. (b) enterocitos son polares.

El intestino delgado del ave de un polluelo recién nacido es inmaduro y experimenta cambios dramáticos durante los primeros días post-nacimiento. Esto se demuestra por la inmadurez de las criptas y la ausencia de una zona definida de proliferación enterocitos. Durante el inicio 4-5 días post-nacimiento, las criptas-villas ejes son establecidos con una área distinta de proliferación y constante migración de enterocitos. Los cambios extensivos en el desarrollo morfológico del intestino delgado cerca y inmediatamente del post-nacimiento incluyen la diferenciación de enterocitos y la definición de criptas, así como varios aumentos de plegues de la superficie absorbente del intestino (Geyra 2001).

2.3 Desarrollo de las funciones digestivas y absorbentes de la mucosa intestinal

Además de la digestión luminal derivada de las macromoléculas de los alimentos, las etapas finales de la digestión son realizadas por enzimas ancladas en la membrana en la región del borde de las células enterocitos. Esto incluye sacarasa-isomaltasa (SI), peptidasas y fosfatasa.

Las gallinas tienen una considerable capacidad para hidrolizar disacáridos vía los bordes enzimáticos SI inmediatamente post-nacimiento y hasta pre- al nacimiento, la manifestación de sacarasa- isomaltasa (SI) incrementa rápidamente justo antes del nacimiento y se continúa incrementando post- nacimiento. La manifestación de estos post-nacimiento es intrigante, porque los enterocitos intestinales aún no han sido expuestos a los carbohidratos (Ferraris 2001).

El mayor transportador para glucosa es el sodio- glucosado transportador (SGLT-1), que es manifestado durante el período prenatal. La manifestación de SGLT-1 incrementa dos días pre- al nacimiento y continúa incrementando post-nacimiento.

Otra enzima que juega un papel muy importante en la digestión proteica, vía hidrólisis de péptidos, es la enzima aminopeptidasa. Esta enzima es manifestada a un nivel relativamente alto y constante (comparado con el SGLT y SI genes) desde 15E hasta la eclosión.

Para que la absorción suceda, sodio es requerido en el lumen y, una vez que es absorbido, debe ser retirado de los enterocitos para mantener su equilibrio iónico. El transporte del sodio ocurre vía enterocitos basolateral Na/K- ATP. La manifestación de las enzimas es detectada 2 días antes de la eclosión.

Un examen de las actividades del borde del yeyuno enzimáticas como maltasa, aminopeptidos, SGLT-1 y ATPase durante los últimos períodos del desarrollo embrionario revelan una baja actividad de ambos maltasa y aminopeptidos en 15E y 17E. Actividades de todas las enzimas y transportadores se manifiestan y empiezan a incrementarse en 19E .

En general, en 19E, los niveles de mRNA de las enzimas digestivas basolaterales y transportadores de nutrientes han significativamente incrementado a su nivel en 15E y 17E. Esta elevación es una expresión genética y es seguida de un incremento en las actividades bioquímicas de las enzimas enterocíticas y transportadoras esto sucede en el día de la eclosión.

El revestimiento de la mucosa intestinal parece cambiar rápidamente durante el período de pre- nacimiento, y durante el último término el intestino embrionario parece tener la capacidad para digerir y absorber disacáridos y péptidos cortos dos días antes del parto. Estos grandes cambios en la manifestación y localización del borde curricular funcional preparan las proteínas y estructuras para la ingestión de carbohidratos y alimentación exógena rica en proteína post-nacimiento.

Actividad regional de la mucosa enzimática es relacionada con la capacidad digestiva del sistema digestivo en tres diferentes regiones del intestino: el yeyuno

tiene la mayor region de capacidad para digerir disacaridos, el duodeno tiene la menor capacidad y el ileo es intermedio. Al final de la primera semana post-nacimiento, las mucosas encimaticas per- masa y actividad del intestino es cercamente correlacionadas al numero de enterocitos por vellosidades, esto sugiere que el numero de actividad encimatica es manifestada por enterocitos no cambia en gran medida con la edad.

2.4 Desarrollo y funcion de la secrecion- mucosa de la copa de las celulas

El epitelio de las funciones del tracto gastrointestinal(GIT) esta cubierto por un revestimiento de mucosa que actua como un medio de proteccion, lubricacion y transportador entre los contenidos lumbales y las celulas epiteliales. El revestimiento de la mucosa esta compuesto predominantemente de mucina glicoproteinas producidas por la secrecion – de la copa de las celulas. Otros compuestos del revestimiento mucoso son agua, varios sueros y celulas macromoleculares, electrolitos, microorganismos y celulas descamadas.

Tipos de mucina glicoproteinas se cree que son capaces de agregar varias especies de bacterias y prevenir fijacion de bacterias patogenas por medio de una modulacion de adherencias al intestino del epitelio. El revestimiento de la mucosa es un compuesto innato anfitrión el cual es regulado en respuesta a la inflamacion e infeccion(Allen y Kent , 1968; Allen , 1981, 1989; 1993).

Produccion de la mucina para el mantenimiento del revestimiento es la responsabilidad de las copas celulares. Las copas celulares surgen por medio de mitosis de tallos celulares pluripotenciales en la base de la cripta o de celulas mal diferenciadas en la parte baja de la region de la cripta, referidas como celulas oligomucosas.

Las mucinas estan clasificadas en tres distintas familias: conformacion de gel, soluble, y membranas. Las mucinas secretoras de gel son caracteristicas son de gran tamaño, viscoelásticas y tienen un alto contenido de carbohidratos. Las mucinas de glicoproteinas muestran un alto nivel de diversidad, composicion de ramificacion y un alto nivel de sulfacion y acetilacion de los oligosacaridos.

Las mucinas son clasificadas en neutral y subtipos acidos, y tambien son distinguidas en dos grupos sulfato o no-sulfato. Manifestaciones de diferentes mucinas, se definen por diferencias en sus proteinas y patrones de glicosilacion. Las moleculas de mucinas son agrupadas y almacenadas en los limites de las membranas granuladas, antes de ser secretadas de la copa celular. Las mucinas

secretoras son secretadas de la superficie apical de la copa celular por exocitosis compuesta. Degradación del revestimiento y mucosa es parte del balance entre síntesis de secreción y ruptura del revestimiento mucosal.

Una investigación de la ontogenia y desarrollo de la producción de células de mucina en el intestino delgado de gallina. Demuestra que las células productoras de mucina pueden ser detectadas desde 17E y solo contiene ácido mucina. Después del nacimiento y después del séptimo día post-nacimiento, el intestino delgado contiene proporciones similares a las de las copas celulares que producen ácidos y mucinas neutras. Una pendiente creciente de copas de células densas fueron observadas a lo largo del duodeno íleo-axis.

Una vez que la mucina es sintetizada en las copas celulares y secretada a la superficie del intestino, forma un revestimiento que sufre una continua degradación y renovación. En polluelos de 3 semanas de edad la mucosa adherida es de similar grosor en todos los segmentos del intestino delgado maduro.

Estudios en pollos y pavos confirman que las condiciones de la alimentación, composición dietética y flora microbiana influyen en los diferentes parámetros de mucinas en el intestino delgado del ave. Sin embargo, el papel que juega la mucina en la absorción y protección en contra de patógenos, y la edad en la cual el revestimiento actúa como una barrera funcional, aún no se entienden por completo (Smirnov 2004,2005).

2.5 Alimentación precoz y desarrollo del intestino

Al nacimiento, el intestino delgado inmaduro es fisiológicamente activo y listo para la actividad de asimilación de alimento. Retraso en el acceso de alimento después del nacimiento puede causar una situación fisiológica anormal y lleva a consecuencias negativas de falta de nutrición entera. Suministro de nutrientes inmediatamente después del nacimiento es un factor crítico para el desarrollo del intestino delgado en polluelos (Núñez 1996; Noy, 2001).

Alimentando inmediatamente post nacimiento lleva una aceleración intestinal morfológica, a lo contrario si hay un acceso tardío al alimento, resulta un retraso en el desarrollo del revestimiento mucoso del intestino delgado. Además, a las aves que se les niega alimento por 24 – 48 hrs manifestaron una disminución en la longitud de las vellosidades, en el tamaño de las criptas, y menos criptas por revestimiento, como una disminución en la migración de enterocitos y un incremento en la densidad de las copas celulares que producen ácidos y mucinas

neutrales en el yeyuno y vellosidades del ilio al final del periodo de ayuno(Geyra 2001b).

Ademas, el tamaño del area del cruce- seccional de una copa celular individual en el intestino delgado tiene segmentos que significativamente eran mayor en polluelos en ayuno que en aquellos que llevaban un control. Esta acumulacion de mucina en las copas celulares puede ser causada por su sintesis incrementada y/o decremento en la secrecion. La biosintesis de mucina cambia con el ayuno y se asocia con alteraciones en la migracion y el rango de celulas epiteliales de la proliferacion de criptas y con perturbaciones en los rangos de diferenciacion, celulas precursoras en copas de celulas inmaduras.

Ya que el revestimiento de la mucosa tiene ambas funciones, protectora y transportadora, el tiempo de alimentacion es importante en las primeras horas pos-nacimiento para que se de el desarrollo de la mucosa que cubre el intestino delgado de la gallina.

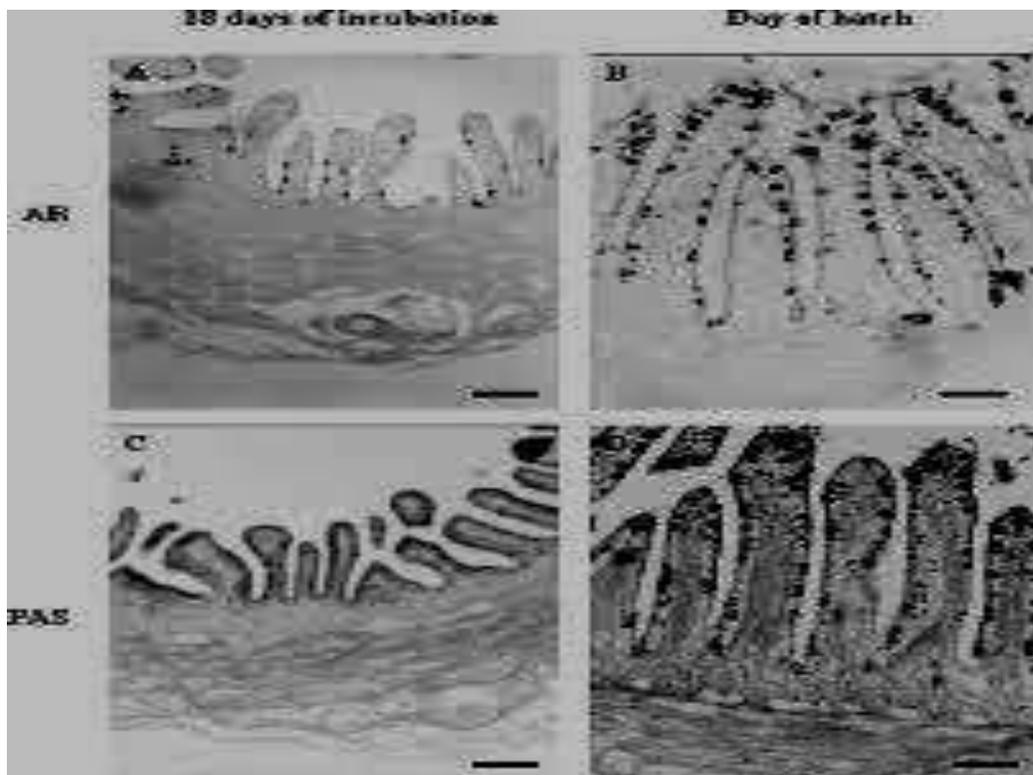


Fig 3.3

(c,d) copas celulares produciendo solamente mucina acida pueden ser observadas a los 18 dias de incubacion. (a,c) en el dia de eclosion (b,d) se observan copas

celulares que producen mucinas acidas y mucinas neutrales. Las criptas aun no se desarrollan y las copas celulares son distribuidas a lo largo da las vellosidades.

Todos los aspectos del desarrollo temprano del intestino delgado tienen importantes influencias en el crecimiento y desarrollo de toda la ave. Los efectos de una alimentacion temprana y un ambiente inmediato de iniciacion, los aspectos morfologicos, digestivos y funciones de absorcion y inmunologia y barreras de bio-proteccion , todas estas actividades deben ser tomadas en consideracion en relacion a la agricultura, y regimenes nutricionales y en el contexto de optimizacion de produccion comercial estrategias y metodos (Uni y Ferket, 2003).

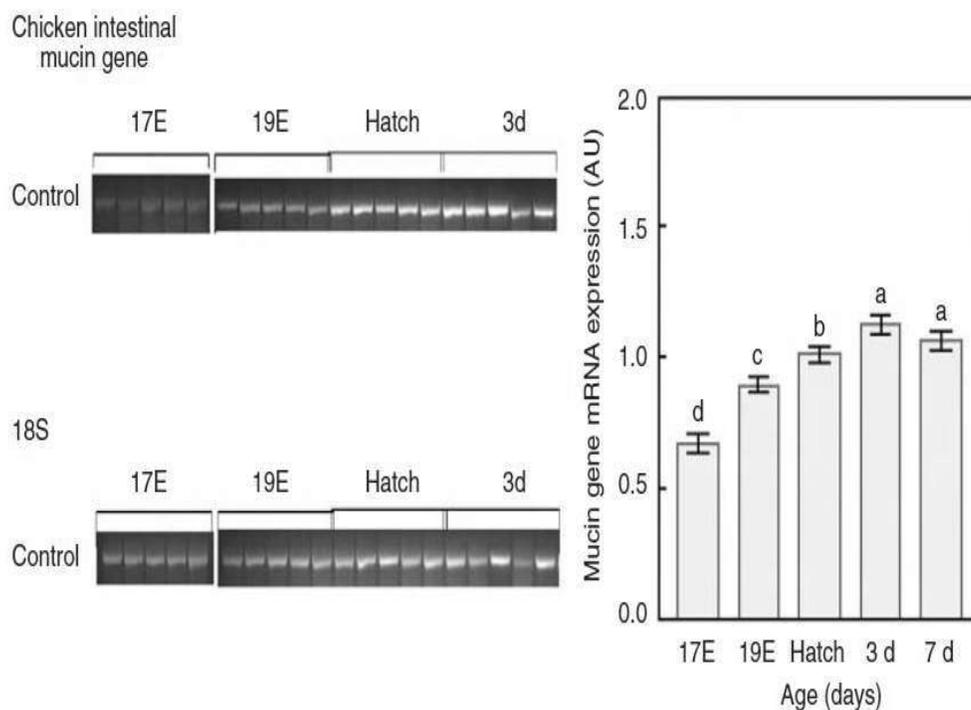


Figura ; 3.4

Expresion genetica de mucina en el intestino delgado de la gallina. Amplificacion del la mucina intestinal de la gallina mARN y 18 S ARN.

Absorción y función del intestino delgado: adaptaciones satisfacciones a la demanda.

Adaptación y regularización de nutrientes (glucosa y amino ácidos) transportación en los intestinos del vertebrado han sido analizados en el pasado. Se ha planteado que muchos mecanismos son involucrados en la adaptación, incluyendo la mucosa masiva, sistemas específicos de transportación, y sodio gradiente, y las señales para respuestas adaptables incluyen los efectos de solutos dietéticos, inanición, hiperfagia, volumen dietético, diabetes, posición intestinal, resección intestinal, hibernación, lactación, y envejecimiento, y también diferencian entre especies.

Mayores conclusiones fueron que un incremento de requerimientos metabólico habría de cumplirse por el incremento de absorción involucrada, incremento en la mucosamasiva, considerando que los nutrientes esenciales y no esenciales solutos son usados como una fuente calórica debe, respectivamente, reprimir e inducir su transportación (Hugues 2005).

Adaptaciones no específicas son descritas que guiar a cambios paralelos en la transportación de diferentes nutrientes implica alteraciones en la superficie de la mucosa y el ratio de absorción a células de no- absorción. Adaptaciones específicas, para substrato individual, sus consideraciones incluyen cambios en sitios transportadores, y constantes de densidades y afinidades. Los efectos sobre el transporte de azúcares de cambios en la dieta, presupuestos de energía, y ambientales, salinidad, así como recesión intestinal, inanición, edad y estrés son analizados.

3.1 Adaptación y evolución

La función de las células epiteliales del intestino o eritrocitos pueden cambiar o adaptarse en respuesta a un gran número de demandas y cambios. Estas incluyen lo siguiente: (I) fuerzas evolucionarías (II) selección genética (natural o artificial) ;(III) respuestas a los estatus de alteraciones fisiológicas;(IV) retos ambientales o restricción sobre disponibilidad de nutrientes;(V) composición dietética; (VI) exposición a anti- nutrientes o toxinas (VII) estados de enfermedad;

y (VIII) factores externos humanos tal como intervenciones quirúrgicas (Karasov y Hume, 1997).

El nutriente más esencial y básico cuyo proceso de absorción es exhibir una regulación adaptativa son azúcares y amino ácidos y en particular, el transportador de azúcares de hexosa a recibido una grande atención, ya que la absorción de glucosa es fundamental y una principal vía en los intestinos de todas las especies. La absorción de glucosa es uno de los temas más estudiados en el campo. El mecanismo transportador de glucosa representa una llave modelo para entender el sistema de absorción de nutrientes (Reus2000).

Los nutrientes específicos de las diferentes categorías y especies de vertebrados han resultado en el desarrollo de digestión adaptada y funciones de absorción vertebrados superiores pueden ser divididos en dos grupos: aquellos que tienen dietas con una proporción alta de carbohidratos (herbívoros, y omnívoros) y aquellos que comen relativamente una dieta libre de carbohidratos (carnívoros). Vertebrados difieren dramáticamente en la cantidad de comida que comen a diario, y los índices metabólicos diarios (ej. Mamíferos y aves) son generalmente en una orden de magnitud más altos que aquellos ectodérmicos peces, anfibios y reptiles (Karasov, 1987, 1988).

De este modo la glucosa y amino ácidos en el intestino delgado de los mamíferos y aves tiene alrededor de 13 pliegues mayores a los de los reptiles y peces. Esto es conseguido por los cambios morfológicos en el intestino y capacidad funcional de los mecanismos de absorción. Diferencias en las características morfológicas tal como el tamaño de las vellosidades y longitud de micro-vellosidad han demostrado que entre mamíferos y reptiles la correlación con un número de transportadores de glucosa y transportadores de densidad, representan una mayor contribución a especies con variaciones en la absorción de glucosa. Puede ser seguro asegurar que muchas adaptaciones exhibidas por mamíferos también pueden ser observadas en las aves. En las aves domésticas la capacidad para absorber nutrientes depende principalmente de la área superficial de la mucosa del intestino delgado y grueso, así como a las propiedades funcionales de los transportadores específicos de nutrientes presentados en el borde cuticular y membranas baso laterales.

Hay sistemas transportadores específicos para las dietas abundantes en hexosas. La glucosa es absorbida a través del sodio-dependiente apical SGLT-1 sistema que es expresado a lo largo del intestino delgado y grueso, la fructosa es tomada por un sistema transportador apical facilitado y ambas azúcares son transportadas al intestino por un compartimiento baso lateral transportador. Estudios detallados,

sin embargo, de las respuestas por estos sistemas durante adaptación en la función del intestino del ave están en pañales (Diamond y Hammond, 1992).

3.2 Adaptación ontogénica

El desarrollo eficiente del intestino delgado, su estructura y funciones digestivas y absorbentes inmediatamente previa y alrededor del nacimiento y durante las etapas tempranas del crecimiento es de vital importancia para promover el desarrollo del organismo. En el caso de avicultura comercial es reconocido que las funciones intestinales tempranas son relacionadas con una expresión posterior del desarrollo potencial y otras características de producción.

El desarrollo ontogénico de la función de absorción ha sido examinado en pavos y patos. Y se concluyó que la capacidad de absorción incrementa en proporción al grado de crecimiento y peso corporal, pero el grado de absorción puede reducir después del primer día del nacimiento. En gallinas, la absorción de monosacáridos es expresada por unidad de peso corporal y desciende con la edad. Glucosa dependiente de sodio se asimila en el borde de la cutícula vehículos que se preparan en el tejido del yeyuno de la gallina durante la primera semana de post nacimiento y luego declina, así como la densidad de SGLT-1 y el borde de la cutícula transportadora (Sklan y Nov 2003).

Curiosamente, cambios similares se desarrollaron en un ave silvestre, un gen salvaje precursor de la gallina doméstica en cual demostró una disminución específica de absorción de glucosa con la edad post-nacimiento, pero un incremento de capacidad de absorción principalmente relacionada con el peso corporal, el cual especialmente fue atribuido al incremento de la masa corporal intestinal y el tamaño del compartimiento de absorción (Jackson y Diamond, 1995).

Tiene especial importancia a los comerciantes de pollos que es un hecho que los mecanismos de absorción y digestión de los polluelos pueden ser estimulados hacia una más maduración por miedo de alimentación temprana. Un retraso en el acceso de alimento y agua puede impedir el desarrollo de las funciones absorbentes intestinales en pavos y pollitos a lo contrario si tienen a disposición el alimento esto promueve el desarrollo de la función de absorción.

Privación temprana de alimento, lo cual es muy común en la práctica comercial, reduce la profundidad de las criptas, la proliferación celular, vellosidades por cripta, altura de vellosidades y migración de criptas celulares a grandes rangos hubo una diferencia con los polluelos que si fueron alimentados (Corless y Sel 1999).

3.3 Ayuno y restricción de alimento

Ayuno y restricción en la alimentación y la re-alimentación, posiblemente representa una gran cantidad de trabajos en relación a la estimulación y absorción intestinal. Estos tratamientos se han utilizado para explicar que mecanismos son involucrados totalmente en el intestino y adaptaciones mucosas en varias especies. Estudios recientes demostraron que el ayuno puede incrementar la absorción por unidad de mucosa activa o por peso de intestino, aunque la absorción total por el animal puede ser reducida. En mamíferos se supone que hay un incremento en la absorción de glucosa durante el ayuno esto puede representar una función de adaptación cerebral de soporte en la fase de inanición. Restricción calórica también estimula la absorción de una manera similar al del ayuno a corto plazo (Casirola 1996).

Estudios aun más recientes han desarrollado un modelo integral de los mecanismos mediadores de adaptación celular que ocurren durante el ayuno y re-alimentación (Habold,2005). Estos estudios han examinado los efectos de estos tratamientos sobre el gen y abundancia proteica y localización celular de los transportadores de glucosa (SGLT-1, GLUT-2, GLUT-2) a si como las enzimas glucoprotegenicas en entrocitos de ratas. Fue concluido que una expresión aumentada de SGLT-1 durante el ayuno puede permitir una absorción eficiente de glucosa de baja concentraciones tan rápido como exista disponibilidad de alimento. Reducción baso lateral de GLUT-2 la abundancia puede ser compensada por la transferencia de glucosa a la sangre a través de la membrana, acareando glucosa-6- fosfatasa reforzada. Inducción al ayuno incrementa una permeabilidad pasiva de la mucosa y también incrementa el potencial de la absorción de glucosa vía la ruta para-celular Finalmente, re- alimentación desencadena la síntesis de GLUT-2 y GLUT-5 y el borde apical y recluta GLUT-2 para facilitar una mejor absorción de glucosa y el substrato es disponible.

Otros estudios indican que la morfología cambia en el intestino y mucosa en respuesta al ayuno de 1, 2,3 días y son similares a las que observaron en mamíferos en términos de altura de las villas, el área superficial de la celular y números mitóticos. Estudios *in vivo* han confirmado el incremento de absorción en el duodeno de glucosa en polluelos sumamente o intermitentemente hambrientos (Rayo, 1992).

3.4 Composición dietética

El concepto de modulación dietética de las funciones absorbentes ha sido explorado ampliamente en mamíferos, sistemas y un gran número de hipótesis relacionadas subrayando mecanismos se ha propuesto, en aves salvajes, cambios estacionales en su dieta respuestas adaptables en los rangos de absorción de substratos individuales. Los efectos de diferentes proteínas y carbohidratos composiciones dietéticas sobre la función intestinal han sido descritos en animales salvajes y domésticos y los hallazgos sugieren que las razas producidas comercialmente son capaces de regular su sistema digestivo y funciones absorbente de respuesta a la proteína para alterar composición (Karasov 1992)

Los efectos de dietas ricas en fibra también han demostrado en aves domesticas. La absorción de ambas azúcares hexosa y pentosa se ha visto que responden a la incorporación de pasto para incrementar el contenido de fibra a diferencia de otras dietas con diferentes estándares. Se observó respuestas diferenciales en diferentes regiones del intestino. En pavipollos alimentación temprana con una dieta alta en carbohidratos regula la transportación de glucosa en el intestino delgado y estimula la digestión mucosa de carbohidratos y actividad enzimática por ejemplo la maltasa (Savory y Michell 1991, 1992).

3.5 Adaptaciones al consumo dietético de sodio.

En gallinas la glucosa es absorbida en el intestino delgado como también en algunas partes del intestino grueso. De echo en el ciego y el recto o colon también puede llevar azúcares hacia un gradiente de concentración aunque la capacidad total de azúcar de las regiones distales son bajas debido a su superficie relativamente pequeña comparada con la del intestino delgado, su papel no es insignificante ya que cuenta con el 5% de absorción intestinal total (Amat 1996).

La absorción de azúcares por regiones distales puede servir dos funciones: (i) absorber hexosa que no es absorbida en el intestino delgado o presentar los contenidos evacuados por el ciego; y (ii) para reabsorber glucosa excretada en la orina y aparentemente en el recto y ciego por medio de retro- peristalsis del coprodeudeno. En gallinas la regiones distales del intestino, la glucosa es transportada por SGLT-1 isoforma que es muy similar (si no idéntica) a la de la proteína presente en el intestino delgado. SGLT-1 esta localizada en el borde cuticular y transporta glucosa y galactosa junto con Na del lumen al citosol (Garriga 1999).

La absorción de azúcares es una función bien regulada en la mayoría de los invertebrados. En mamíferos SGLT responde a los cambios de concentración de glucosa en la lumina. Sigue un ritmo circadiano y se puede adaptar a varias condiciones fisiológicos y patológicos. Sin embargo en algunas aves salvajes la dieta rica en carbohidratos no le afecta su absorción y se atribuye a que hay un predominio de la célula pasiva de absorción. Se sugería que SGLT-1 puede ser regulada por medio de la lumina Na un suplemento dietético Na puede afectar la expresión de SGLT-1. Sin embargo los resultados resientes, fuertemente indican que estos efectos son regulados por el sistema de renina- angiotensina y aldosterona (RAA) mas que por los efectos directos de Na en el sito de absorción de azúcar. Es interesante señalar que una baja de Na en la dieta reduce la cantidad de SGLT-1 en la membrana apical de la parte proximal de ciego y recto, como también en la parte distal del ilion. Esto es por lo tanto un efecto que esta restringido a las regiones distales del intestino de la gallina, mientras las funciones absorbentes en el duodeno e yeyuno no son alteradas. Esto significa que las necesidades básicas de la glucosa son aun realizadas, aun en condiciones estrictas de largo plazo con bajo Na. (Ferraris 2001).

3.6 Estrés calórico

Esta bien establecido que el estrés calor crónico reduce el índice de crecimiento y la eficiencia de conversión en pollos de engorda. Mientras estos efectos son en parte atribuidos a la hipertermia inducida que lleva un decremento en la ingesta de alimento, depresión del crecimiento puede ser directamente mediada con la asociación metabólica y respuestas endocrinas, como esta indicado por estudios. Pollos de engorda son mas susceptibles al estrés calórico que las aves domesticas de bajo crecimiento y ambas respuestas adaptivas y patológicas responden a cambios extensos térmicos, esto involucra una múltiple cantidad de

órganos y sistemas. Es por eso posible que tanto como inanición y cambios metabólicos y estatus metabólico pueden inducir respuestas adaptables en la función absorbente del intestino (Geratert 1996- 2000).

La habilidad del intestino de los vertebrados para adaptarse durante alteración de nutrientes la disponibilidad y retos térmicos son bien reconocidos y la caracterización de los mecanismos mediadores, las respuestas en la absorción de nutrientes individuales durante la exposición a factores estresantes específicos, guiara nuestro diseño para estrategias nutricionales apropiadas (Altan 2003).

En gallinas la temperatura ambiental elevada reduce el consumo de alimento pero aparentemente incrementa la capacidad del epitelio intestinal para tomar azucares.

Por lo tanto el estrés calórico crónico moderado puede inducir un incremento potencial de la hexosa y absorción de amino ácidos por unidad por masa de tejido en el intestino delgado del pollo de engorda, y esta respuesta puede ser medida por los cambios en ambas respuestas activas de sustrato por los enterocitos y una transferencia elevada pasiva mediante el epitelio absorbente (Karasov y Diamond 1983-1987).

Esto aparentemente aumenta la capacidad de absorción y fue confirmado en pruebas de *in vitro* se aislaron enterocitos del calor crónico de aves adaptadas y demostraron un 50% de incremento en acumulación de galactosa a comparación con las células de las gallinas controladas. Sin embargo, el mecanismo preciso de esta adaptación y las contribuciones de reducir ingesta de alimento asociando esto con el estrés calórico y hipertermia, propiamente dicho no nos queda claro. Fue sugerido que el mejoramiento de asimilación de galactosa y metionina observado durante el estrés calórico reflejo una adaptación para optimizar absorción de nutrientes en respuesta para reducir nutrición luminal y reducir el tamaño del compartimento absorbente (Mithchell y Carlisle 1992).

Además estudios mecanicistas aclararon el sistema mediador de la absorción de la hexosa alterada y establecieron que si los efectos eran atribuidos al bajo consumo de alimento o al estrés calórico. La glucosa transportadora de cinética fue examinada en preparaciones apical y membranas baso laterales del yeyuno de pollos en engorda mantenidas en cámaras climáticas por 2 semanas. Análisis morfológicos del tejido intestinal también fueron efectuados. Los grupos experimentales fueron (i) control *ad libitum* grupal (CAL), alimentado *ad libitum* en condiciones termoneutrales 20° C (ii) estrés calórico *ad libitum* (HSAL) se mantuvieron en un ambiente caliente 30°C; y (iii) controlaron un par alimentados

(CPF), se mantuvieron en condiciones termo neutrales y se administro el mismo alimento que al grupo HSAL (Garriga 2006).

Este enfoque facilito la distinción entre respuestas adaptivas e inducidas por la disminución de ingesta de alimento y aquellas causadas por el estrés calórico o hipertermia. los grupos CPF y HSAL demostraron una reducción en su ganancia de peso; solo las aves HSAL manifestaron una marcada hipertermia. Estudios morfometricos señalaron que el peso fresco y longitud del yeyuno fueron reducidas en el grupo HSAL y que este efecto es independiente a la restricción de comida. El yeyuno distal demostró vellosidades pequeñas en los grupos CPF y HSAL mientras micro vellosidades en ambos grupos eren significativamente mas largas que en CAL.

Esta claro que mientras no hubo mayor diferencias entre el grupo CAL y CPF, hay cambios sustanciales en el proceso absorbente en el grupo HSAL. La actividad y expresión apical de SGLT-1 fueron incrementadas por un 50% en HSAL pollos, sin ningún efecto en el grupo CPF. Ningún cambio en GLUT-2 fue inducido por estrés calórico o restricción de alimento. Durante exposición prolongada térmicas el yeyuno de la gallina incremento su superficie de micro vellosidades apicales para compensar por la reducción en el tamaño de las vellosidades, debido a la restricción de alimento (Garriga 2006).

3.7 Concentraciones de nutrientes luminales

El epitelio intestinal actúa como una interfaz entre la ingesta, los fluidos intercelulares y la circulación. Absorción de nutrientes individuales son mediados por numerosos sistemas. Estos incluyen ambos transportadores mediadores pasivos y no pasivos. Determinación experimental de transportadores de nutrientes transportan y transfieren rangos y las capacidades son basadas conforme la exposición de tejido intestinal, células o preparación de membranas ya sea en *vivo* o en *vitro* en concentraciones o medio incubación.

Las bases para esta selección de concentraciones a menudo no son específicas y con frecuencia son emparejadas a las características del componente transportador para poder ser estudiadas. Mientras este enfoque proporciona algo racional y entendimiento del sistema transportador individual y las adaptaciones que están en un estado fisiológico, cambios ambientales y composición dietética alterada, es difícil relacionarla a los hallazgos de absorción en todo el animal durante alimentación normal. De echo, se ha propuesto que 'mientras exista

incertidumbre de la concentración luminal esto hace difícil calcular las contribuciones relativas de mediación frente a la no- mediación echas en *vivo* o en *vitro*(Alpers y Hopfer 1987).

Un primer paso para conseguir un modelo mas integrado del la absorción animal completa es medir la composición del fluido luminal en el intestino delgado. Este fluido no solo contiene las cargas masivas de concentraciones de los nutrientes a las cuales el sistema absorción y digestivo son expuestos, pero representan una mayor determinación del micro- ambientes en el cual la digestión y absorción toma lugar. Para ser más específicos, el fluido luminal determina el pH iónico osmolaridad del micro- ambiente de las capas no agitadas en la membrana del borde cuticular de enterocitos activos.

Un estudio reciente ha determinado las concentraciones de glucosa, metionina, sodio, y potasio concentraciones de pH y os molaridad de fluido luminal de diferentes regiones del intestino delgado de gallinas en engorda. Comparaciones de estos parámetros fueron hechos en aves que fueron mantenidas bajo condiciones termoneutrales y grupos expuestos a estrés calórico crónico; esta ultima condición reporto una alteración en la absorción de nutrientes asi como el consumo de alimento y desarrollo. Fue demostrado que la glucosa luminal y concentraciones de metionina exhibieron un gradiente proximal distal y las del intestino delgado estas concentraciones fueron considerablemente altas que las concentraciones asociadas con las características cinéticas del sistema transportador conocidos (Karasov y Cork 1994).

Figura 4.1 concentraciones lumbales de glucosa, metionina, sodio potasio y pH sobrenadante y os molaridad en el duodeno, yeyuno e ilion de control(C, termoneutral, 20°C) y estrés calórico(HS, 30°C) aves de engorda(los valores son presentados con el significado+_ uno sem, n=12) (Mitchell 2006).

	Temperature regime	Duodenum	Jejunum	Ileum
Glucose (mmol/l)	C	68.1 ± 6.4	58.9 ± 4.0	7.6 ± 1.6
	HS	56.1 ± 6.8	44.4 ± 3.3	12.4 ± 2.4
Methionine (mmol/l)	C	11.0 ± 3.5	6.8 ± 1.9	3.0 ± 1.6
	HS	1.9 ± 1.2	1.3 ± 0.5	1.3 ± 0.3
Sodium (mmol/l)	C	67.3 ± 5.0	68.5 ± 4.0	83.5 ± 6.5
	HS	118.4 ± 2.8	83.2 ± 7.6	71.3 ± 4.0
Potassium (mmol/l)	C	19.8 ± 1.3	13.3 ± 1.0	26.8 ± 2.4
	HS	12.2 ± 0.5	14.5 ± 1.4	37.1 ± 3.0
pH	C	6.4 ± 0.06	6.6 ± 0.16	7.7 ± 0.09
	HS	6.6 ± 0.06	6.8 ± 0.16	8.2 ± 0.26
Osmolarity (mOsm/l)	C	389 ± 16.7	430 ± 7.8	342 ± 4.9
	HS	463 ± 6.9	452 ± 22.2	413 ± 13.6

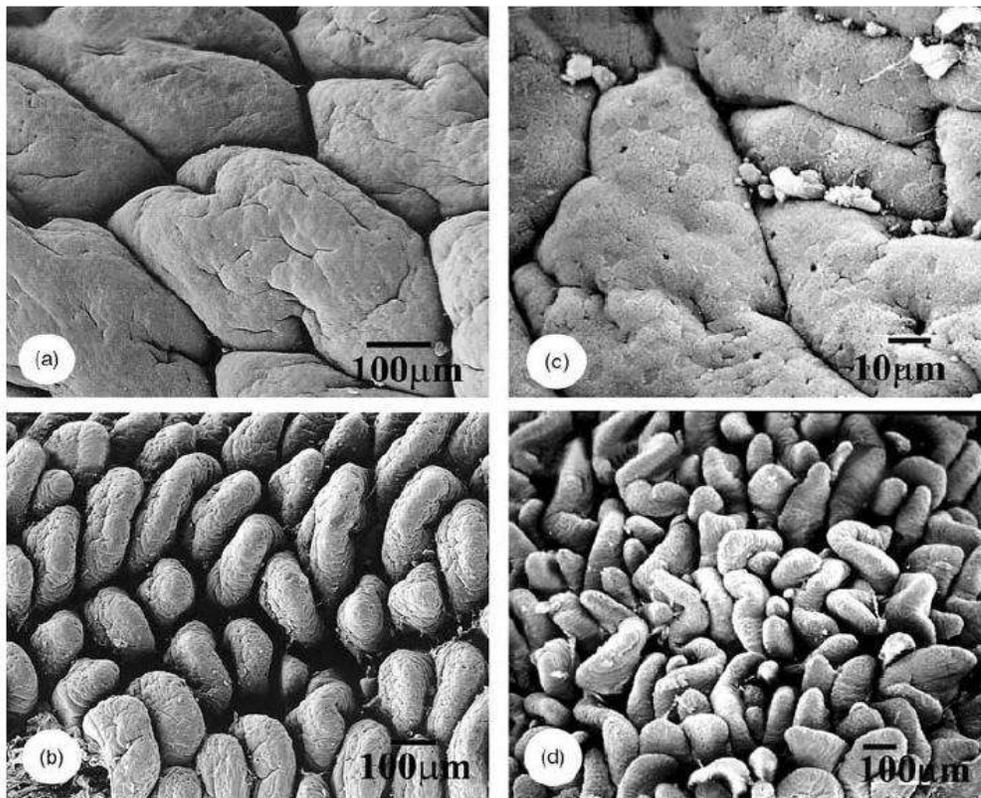
Fue concluido que el fluido luminal del intestino delgado del ave domestica puede ser considerada como hiperosmolar , bajo en sodio, solución alta en potasio de pH no- fisiológico. Las concentraciones asociadas de nutrientes mayores varían significativamente con la ubicación anatómica y pueden diferir substancialmente de aquellas asumidas, de características conocidas de sistemas de transporte que son utilizados en varios protocolos experimentales. Es evidente que las composiciones del fluido luminal en el intestino delgado tiene importantes implicaciones para el diseño fisiológico significativo, absorción de nutrientes, estudios y sus interpretaciones en relación a mecanismos absorbentes, capacidades y adaptaciones.

Estructura epitelial y funciones del intestino bajo de la gallina

La morfología básica de los segmentos transportadores del intestino delgado bajo consiste de una superficie mucosa amplificada por cualquier de estas partes, vellosidades, como en el colon y en la base del ciego o por pliegues de mucosa, como en el cuerpo del ciego (ver Fig5.1) se encuentran criptas en las tres estructuras. En la capa más profunda hay un epitelio simple en forma de columna, en el cual ambos colon y ciego tiene desarrollados unas micro vellosidades amplias en el borde cuticular. El coprodeum tiene relativamente pocas y pequeñas micro-vellosidades en dietas normales o con un alto contenido de sal, pero sufren un marcado desarrollo durante la aclimatación al la dieta baja en sales, incluyendo

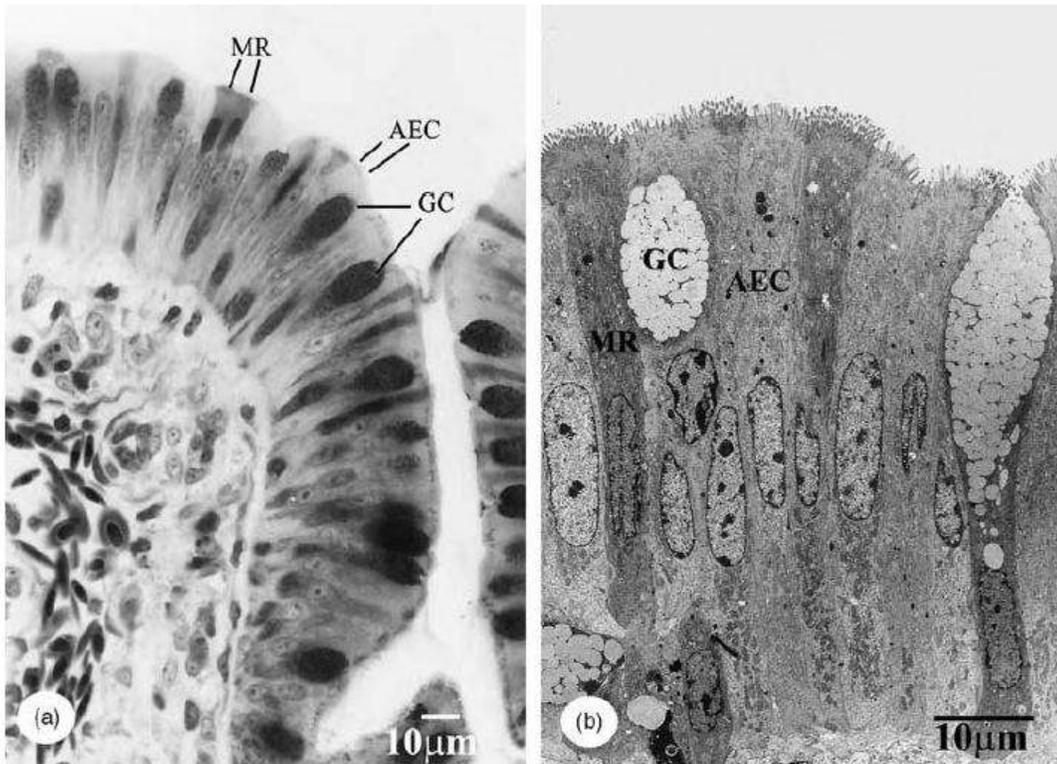
un incremento en las micro-vellosidades, densidad y altura (véase abajo). Las *laminae epithelialis* están compuestas de tres tipos de células principales que han sido bien descritas en el colon y coprodeum, pero con menos importancia en el ciego (ver Fig. 5.1) (Skadhauge 1968 – Goldstein y Brown 1986).

Las células transportadoras mayores han sido designadas como las células de absorción epiteliales (CAE). En complemento hay células caliciformes y células ricas en mitocondrias (RM) que han sido particularmente bien caracterizadas en el coprodeum. Las células RM a veces en el pasado se les refería como células modulo y han sido tema de recientes investigaciones. En el coprodeum estas células están localizadas en la parte superior



Escaneo electrón micrografías de el intestino bajo de la gallina mostrando que diferente las regiones se amplifican en la superficie del área de la mucosa absorbente. El panel superior izquierdo (a) presenta el coprodeum con pliegues y aberturas por las criptas de en medio. El panel bajo izquierdo (b) es del colon e ilustra mucosa con una densidad compacta y con forma de hoja con criptas entre abiertas. Los paneles de la derecha (c y d) presentan respectivamente,

ampliaciones altas y bajas, imagen de la *basiscaecien* el cual la densidad de las vellosidades y criptas se ven similares a las del colon.



Micrografía de luz y se incorporo tinción con azul de toluidina de las células de la gallina del coprodeum. Los tres tipos de células epiteliales mayores: células absorbentes epiteliales (CAE-AEC) células caliciformes (CC-GC) y células ricas en mitocondrias (RM-MR) estas están situadas en el epitelio en los pliegues de la mucosa. Figura 5.2 es una microfotografía electrónica de transmisión del epitelio colonico el cual muestra que sus células son muy similares a las del coprodeum. Para incrementar la superficie del área celular son amplificadas apicalmente con microvellosidades. La figura también ilustra con más claridad las diferencias ultra estructurales entre las tres clases de células: (i) densidad de electrón del citoplasma y núcleo (ii) número de mitocondria; (iii) longitud y densidad de carga y microvellosidades (iv) gránulos citoplasmicos.

de los márgenes laterales de los pliegues de la mucosa, y manifiestan ambas anhidrasas carbonicas (AC) y isoformas epiteliales del sodio de hidrogeno intercambiador , NHE-2 sugiere una posible función de secreción de protón. Ambos colon y coprodeum tienen un microclima ácido en la superficie de la mucosa, probablemente resultante de una secreción de protón y efectos de un

capa sin agitar. Las células RM pueden ser importantes en secreción de protones por estos epitelios, que en turno pueden prever un mecanismo de absorción de ácidos volátiles grasos (Annison 1968).

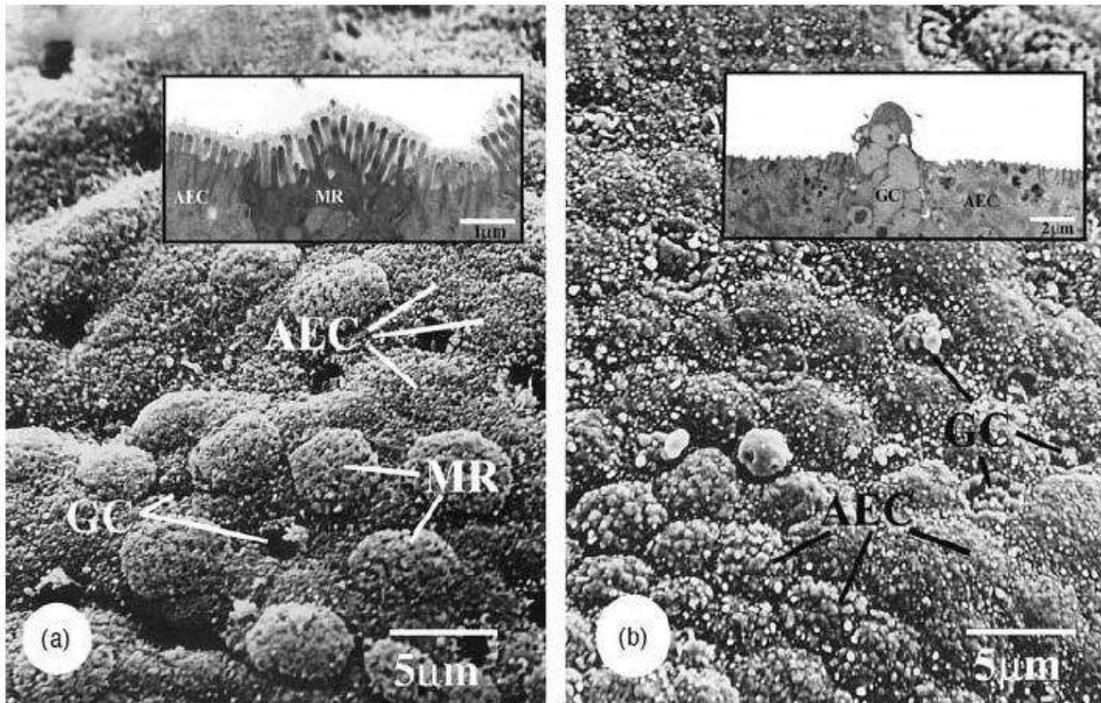
En general, estas propiedades no son parecidas a las de los mamíferos. Sin embargo a diferencia del colon de los mamíferos, el colon de las gallinas también manifiesta Na^+ vinculado co- transportadores para hexosas y amino ácidos que transportan características más similares a las del intestino delgado.

4.1 Efectos de una dieta salada y aldosterona en la estructura y función del intestino bajo.

Los estudios más ampliamente disponibles son aspectos del intestino bajo funciones, cambios sorprendentes en actividad de transporte que acompañan aclimatación de las gallinas niveles de variación de una dieta rica en sales. Muchos de estos trabajos se han hecho *in vitro*.

Cuando a las gallinas se les mantiene en dietas con un contenido de sal alto o mediano incluyendo dietas comerciales en el coprodem se transporta Na^+ y corrientes de circuitos cortos, con una resistencia epitelial alta. Sin embargo cuando están aclimatadas a dietas bajas en sales, este tejido notablemente se incrementa y transporta el Na^+ (Choshniak 1977).

En el colon, los cambios que acompañan la aclimatación de dietas saladas son un poco más complejos. Una vez más con dietas bajas en sales, se transportan corrientes de circuito corto caracterizadas por electrógenos, absorción de amilorida sensibles con cadenas de sodio. En cambio con dietas altas en sales los canales de actividad de la amilorida sensible con cadenas de sodio casi por completo desaparecen. El transporte de sodio continúa en el tejido, pero apical Na^+ ingresa ahora mediante una variedad de Na^+ vinculado al sustrato co-transportador. Estos incluyen Na^+ - hexosa co- transportador atribuido a: (i) transportador luminal de glucosa de sodio (ii) Na^+ amino ácidos co transportadores y (iii) Na^+ / H^+ intercambian primeramente mediado por sodio de hidrogeno. Por lo tanto, bajo condiciones de dietas altas en sodio, máximo Na^+ transportador requieren la presencia de hexosas y amino ácidos para estimular estos transportadores (Donawitz 1998, De la Horra 2001).



Escaneo micrografías de electrón de la superficie epitelial del coprodeum de la gallina con inserciones de transmisión de micrografías de electrón de aves con dietas respectivamente bajas y altas en sales. Cuadro (a) presenta tres clases de células principales y su localización. La superficie de la célula esta amplificada con microvellosidades largas y bien desarrolladas, y células ricas en mitocondria son las más largas y con una alta densidad cuando son comparadas con las células epiteliales absorbentes intestinales. En el cuadro (c) la s células epiteliales tienen solo un poco de microvellosidades cortas. El número de células ricas en mitocondrias es muy limitado y solo las células intestinales epiteliales y células caliciformes están presentes. (fig 5.3)

4.2 Efectos de hormonas

Los candidatos más comunes son corticosteroides, prolactina y arginina vasotocina(AVT). Plasma corticostirona, como la aldosterona, disminuye con un incremento de sal en la dieta, aunque solo cuando existen altos niveles de ingesta. También son elevados con la privación de agua, e incrementan significativamente a niveles altos de ingesta de sal. Ambos cortisona y el sintético análogo dexametasona potencializan la susceptibilidad del la amilorida en el colon cuando se administra por inyección en tan poco tiempo como 4 a 5 horas previo a la

eliminación de tejido. Con respecto a la prolactina aunque normalmente esta hormona se relaciona como una hormona osmoreguladoravertebral, se han hecho muy pocos estudios de sus efectos en aves. El incremento de niveles de plasma con la deshidratación y aclimatación de una dieta alta en sal sugieren que esta hormona puede funcionar de dos formas una en disminución de excreción de agua y en un incremento en la excreción de Na⁺(Arnason y Skadhauge1991).

Por otro lado la prolactina demostró inhibir la absorción de agua en el colon de las ratas. En gallinas un estudio descubrió un decremento de Na⁺ y absorción de agua por medio de un yeyuno invertido y saco del colon después de siete días de prolactina inyectada. Las infusiones de prolactina también demostraron incrementar la excreción renal de Na⁺ C1 en gallinas salvajes. Sin embargo los efectos inhibidores en la absorción de agua no encajan bien con la asociación de prolactina elevada asociada a la privación de agua (Grub y Bently 1989).

Desarrollo inmunológico del intestino del ave

El intestino es un sitio altamente especializado en la absorción de nutrientes pero también representa una barrera importante entre el medioambiente externo e interno. Es el sitio de replicación y/o un portal de entrada para varios patógenos importantes y requiere un conjunto de diferentes células efectoras inmunitarias que son organizadas en tejidos especializados tal como la bursa de Fabricius, cecal amígdalas, Meckelsdivertículo y placas de Peyer, o distribuida ampliamente en el epitelio del intestino o sub- epitelio *lamina propia*. Ambos mecanismos de efectos inmunitarios ya sea innato o adaptivos juegan un papel importante en la protección del intestino (Kaiser 2005).

El periodo después del nacimiento es especialmente crucial para el desarrollo del sistema inmune del intestino. Con el inicio de ingesta de alimento y la colonización microbial el sistema inmune debe diferenciar entre los contenidos inocuos de la comida y patógenos potencialmente dañinos. En esta etapa el sistema inmune es inmaduro y el polluelo debe depender de los mecanismos efectores innatos y anticuerpos de la madre especialmente IgY que son transmitidos por la gallina vía la yema. Esto hace al polluelo especialmente vulnerable a un gran numero de patógenos hasta que el sistema inmune adaptable se ha desarrollado eficientemente para producir una respuesta inmune eficiente. El desarrollo del sistema inmune adaptivo depende de la llegada y replicación especializada de leucocitos.

El sistema inmune digestivo se considera como uno de los más grandes al ser el sitio que contiene mayor cantidad de células inmunológicas (Bar-Shira y Friedman 2005).

5.1 Sistema inmune digestivo en aves

Las estructuras anatómicas en las que se han identificado grandes cantidades de células del sistema inmune digestivo en las aves comerciales son: Bolsa de Fabricio (BF), Divertículo de Meckel (DM), Placas de Peyer (PP), Tonsilas Cecales (TC), Tejido Linfoide Asociado a Intestino (GALT) y Tonsila Esofágica (TE). Bolsa de Fabricio (BF) Macroscópicamente, esta estructura se observa como un saco ciego en la región dorsal de la cloaca. Es un órgano linfoide primario en las aves por lo que en este sitio se realizan procesos de diferenciación y maduración de los linfocitos B. Históricamente, el término de célula B o linfocito B se sustenta en las células existentes en la bolsa o bursa de las aves. El desarrollo embrionario de la BF se inicia desde el día 4; posteriormente, entre los días 8 y 14, se encuentran presentes las células precursoras (células madre) de los linfocitos B. Al nacimiento del pollo, la BF está integrada estructuralmente por pliegues que desembocan en un ducto central o bursal. (Goble2001). Éste provee comunicación directa entre el lumen de la BF y el lumen intestinal, lo que permite la captación de antígenos. La aplicación de éstos en la cloaca da como resultado el desarrollo de respuestas de anticuerpos. Microscópicamente se observan folículos linfoides que interactúan con células epiteliales y vasos sanguíneos. También se describe la presencia de linfocitos T, infiltrados de manera difusa en el área dorsal del ducto de la bolsa, los cuales tienen un papel importante en el desarrollo de una respuesta inmune local. Este órgano involuciona cuando las aves alcanzan la madurez sexual.

Divertículo de Meckel (DM) Es una estructura en forma de un saco ciego que macroscópicamente se localiza sobre el yeyuno y sirve como referencia para dividir éste del ileón, disminuye su tamaño de manera proporcional a la edad del polluelo. En la etapa embrionaria, el DM es el vitelo (yema), mismo que sirve como fuente de alimento para el embrión (Burns y Maxwell 1986).

Placas de Peyer (PP) Son acúmulos linfoides que están presentes en las aves, situadas en la parte media del intestino, en la submucosa. Se consideran como un órgano linfoide secundario, por tanto, es un sitio donde se desarrolla la respuesta inmune específica. La presencia de 5 a 6 PP en aves de hasta 12 semanas de edad con un diámetro aproximado de 5mm. Sin embargo, en aves adultas sólo se cita la presencia de una sola PP localizada en la unión entre el ileón y los ciegos.

El epitelio que recubre a las PP es diferente al resto del intestino delgado; ya que las vellosidades localizadas sobre las PP son más cortas y anchas para permitir una comunicación más estrecha y directa entre el antígeno con las células M que se encuentran intercaladas con los enterocitos del intestino; su función principal es la de células especializadas en el transporte de los antígenos los cuales son captados en la luz intestinal y transportados hacia las PP, donde se desarrolla una respuesta inmune específica. Microscópicamente, cada PP está formada por la confluencia de varios folículos linfoides que al ser estimulados por algún antígeno, forman centros germinales que contienen una cantidad importante de linfocitos B, los cuales son precursores de las células productoras de anticuerpos o plasmáticas (Befus 1980).

Tejido Linfoide Asociado a Mucosas (MALT) Es un tejido difuso que se localiza en la submucosa y mucosa del intestino. Debido al sitio de localización es llamado GALT (Tejido Linfoide Asociado a Intestino). Se ha señalado que en el GALT se encuentra de 70 a 80% de todas las células del sistema inmune por lo que se considera el órgano inmune efector más grande de todo el organismo. Asimismo, se ha reportado la presencia de linfocitos B y T; y de células epiteliales especializadas dispuestas sobre las PP llamadas células M; se ha descrito la presencia de granulocitos y macrófagos. Al contar este tejido con esa diversidad de células inmunes puede inferirse que GALT funciona como un tejido linfoide secundario (Cacho 1993, Kitagwa 1996-1998).

Tonsilas Cecales (TC) Este tejido linfoide especializado se localiza en la unión ileón cecal con una estructura de tipo esferoidal, donde histológicamente, se distingue una cripta central, tejido linfoide difuso y centros germinales de estructura similar a las PP. Es el tejido más grande en proporción en el ciego. Estimaron que una TC está formada aproximadamente por 400 de estas unidades. El tejido linfoide presente en las TC, se encuentra distribuido en dos áreas: Una zona subepitelial donde se encuentran células B que consisten en 45-55% y una más profunda donde se localizan los linfocitos T con un 35%. En estas dos zonas se localizan los centros germinales. En la zona cortical se localizan algunos macrófagos y debajo del epitelio (Friedmen 2003).

Tonsila Esofágica (TE) Es la estructura recientemente descrita en aves, está localizada alrededor de la entrada del proventrículo y consiste de 6 a 8 unidades rodeadas por una cápsula delgada de tejido fibroso. Estas unidades se encuentran en la parte más baja de los pliegues longitudinales del esófago, formando un epitelio escamoso estratificado, infiltrado por células linfoides como linfocitos T, células plasmáticas, dendríticas, macrófagos, pero no se ha indicado la presencia de células B. Todo este conjunto de células se conocen como el linfoepitelio (LE). Un hallazgo de gran importancia es el grado tan alto de circulación sanguínea que

se encuentra en esta zona, representado por muchas vénulas, hecho que sugiere una comunicación entre la TE y otros órganos linfoides. Además, se menciona que durante el proceso de la digestión, la TE se expone de manera directa al bolo alimenticio, que contiene alimento, agentes patógenos o vacunos esto permite el reconocimiento de antígenos con la producción de respuestas inmunes efectoras en este nivel (Friedman 2003).

Efecto molecular a los análisis de los ecosistemas gastrointestinales microbianos

Los microorganismos que colonizan el intestino de los mamíferos y aves tienen una gran influencia en el estado de nutrición y salud de su huésped en algunas especies, comparten características comunes varios patógenos visibles, tienen la habilidad de sobrevivir en ambiente exterior y en huésped alternativo. Por esta razón, (la ecología microbiana es la rama de la ecología que estudia a los microorganismos en su ambiente natural, los cuales mantienen una actividad continua imprescindible para la vida en la Tierra) es importante considerar la ecología microbiana como una disciplina que cruza los límites, incluyendo una comparación del intestino del ave y mamíferos (Dil y Qureshi 2002, Iqbal 2005).

En ambos tipos de huésped, el intestino grueso y ciego desarrollan un denso, predominante anaeróbico, comunidad microbiana, mientras el intestino delgado soporta una comunidad menos densa que es dominada por una bacteria acidoláctica. El papel de estas comunidades es suministrar energía y nutrientes al huésped y resistir colonización por patógenos y en el desarrollo de el sistema inmune del huésped (Qureshi 2003).

Información de 16S Secuencias

Ribosomas son universalmente presentes en organismos celulares vivos y los genes que codifican ribosomas ARN ribosomáticos de moléculas proveen un amplio contenido de información valiosa en filogenia microbiana, diversidad y evolución. La pequeña sub-unidad ARN molecular (16S en bacteria) en particular ha demostrado ser valiosa, ya que ha sido posible identificar regiones que son altamente conservables en secuencia.

Amplificaciones de PCR (son siglas por las que se conoce a la reacción en cadena de la polimerasa en inglés), en imprimación que tienen la meta de conservar regiones del ADN que es extraído del intestino de muestras de heces fecales,

rendimiento de productos que deben comprender todas las 16S ADNr secuencias de codificación que se presenta en el ADN presente. Un sencillo estudio de estructura, que fue seguida de secuenciación de los productos PCR ha sido ampliamente utilizado para analizar la complejidad de las bacterias y, en algunos casos también archeana y eucarotica, colonizadores microbianos del intestino en mamíferos, aves e insectos.

Estudios en la avicultura han detectado una proporción alta de secuencias correspondientes a Clostridium en el ciego anaerobias.

6.1 Microbios del tracto intestinal de la gallina

Aves silvestres recién nacidas son expuestas a bacterias desde los primeros días del nacimiento. Su tracto gastrointestinal recibe inóculo de bacterias de la superficie de los cascarones del huevo el cual tiene una carga de bacteria pesada que proviene del intestino de la madre y el ambiente natural, sin embargo en una incubadora moderna los cascarones y los cuartos eclosión se mantienen libres de bacterias lo mas posible. Esto normalmente afecta el desarrollo de la micro flora, sistema inmune y la fisiología intestinal del los pollos de engorda (Uni et 2000).

La bacteria que de principio ingresa tracto gastrointestinal de los pollos, se descubrió que crece rápidamente. La densidad bacteriana máxima se encontró que se pudo alcanzar en menos de una semana. Cuando la densidad bacteriana máxima se ha alcanzado el crecimiento subsecuente de la bacteria en el tracto gastrointestinal ocurre en sincronía con el paso digestivo manteniendo la densidad bacteriana en cada parte del tracto gastrointestinal constante (Geyra 2001).

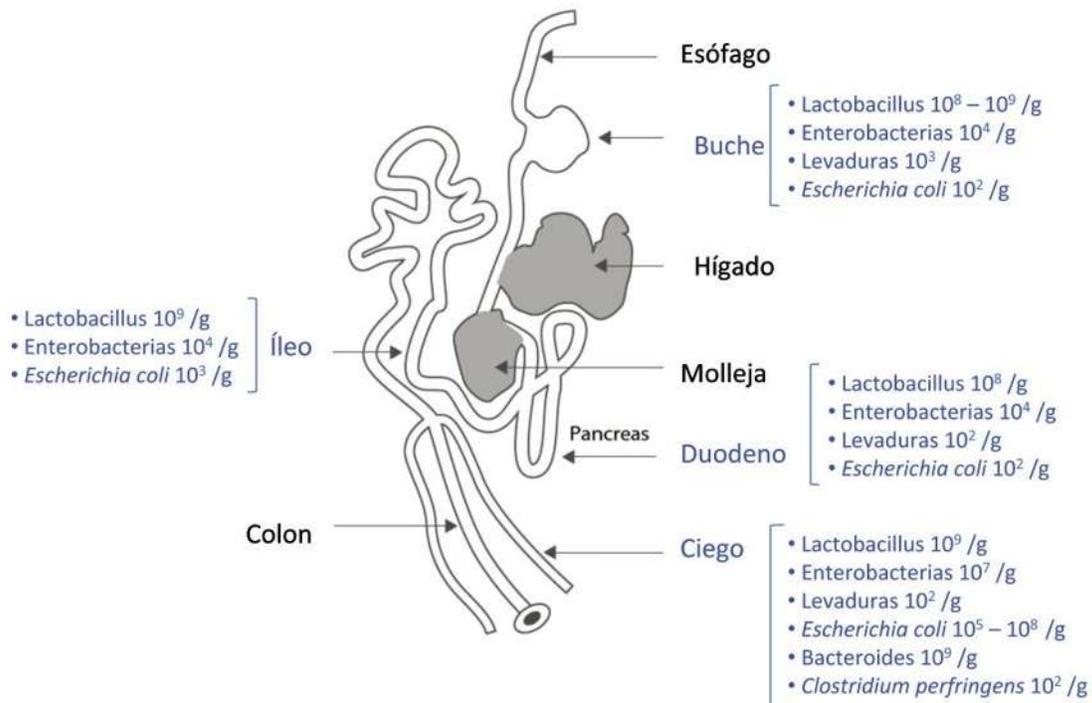
Si tomamos en cuenta que la digestión del intestino delgado es muy rica en nutrientes es sorprendente que eficiencia tienen las aves para mantener los números de bacteria bajas en esta parte crítica del tracto digestivo. Las gallinas tienen varios mecanismos que restringen el crecimiento bacteriano en la parte proximal del tracto gastrointestinal incluyendo los siguientes (i) inhibición química (ii) altos niveles competitivos de nutrientes y absorción(iii) altos rangos de función de digestión (iv)desprendimientos constantes de células epiteliales y mucosa y (V) los mecanismos de defensa inmunológicos (Geyra 2001).

El buche aloja una gran población de lactobacilos. Estas bacterias fermentan el alimento y producen ácido láctico, que reduce el pH del ambiente del buche. Las condiciones dentro del proventrículo son altamente ácidas y crean un ambiente inadecuado para la mayoría de las bacterias. La molleja también tiene un ambiente ácido pero con una población importante de lactobacilos, originada

principalmente en el buche. La población bacteriana del intestino delgado se compone principalmente de lactobacilos, pero en ocasiones se pueden encontrar enterococos, E. coli, eubacterias, clostridia, propionibacterias y fusobacterias. La población bacteriana del intestino delgado evoluciona a medida que el ave crece, pero generalmente es estable cuando tiene dos semanas de edad. El intestino cecal aporta un ambiente más estable que permite la colonización de bacterias de más lento crecimiento. Al principio el intestino cecal está dominado por lactobacilos, coliformes y enterococos, pero a las tres o cuatro semanas la flora cecal del adulto debe estar bien establecida y constar de bacteroides, eubacterias, bífidobacterias, lactobacilos y clostridia.

Dentro del tracto gastrointestinal existen múltiples interacciones entre las células del huésped (ave), el ambiente intestinal, las células bacterianas y los componentes alimenticios. Estas interacciones enfatizan el papel extremadamente importante de la microbiota intestinal en la salud y bienestar del huésped (como se analiza en seguida), aunque la forma exacta en la que esto ocurre no se conoce del todo (Uni 2003).

(Fig 5.4)



6.2 Mecanismos de control patógenos del tracto gastrointestinal del ave

Los mecanismos que controlan los patógenos en el intestino involucran (i) la estructura, fisiología y el ambiente del sistema entérico; (ii) competencia de los sitios de unión (iii) competencia con los huésped y otros microbios por nutrientes; (iv) producción de componentes antimicrobiales o agentes tal como bacteriocinos y bacteriofagos ; y (v) estimulación del sistema inmune. Sin embargo, algunas bacterias patógenas pueden adaptarse a su ambiente hostil para colonizar y evadir la mucosa intestinal. Por que el estado dinámico del ambiente y complejidad de las interacciones se involucran, es difícil entender que diferencia hay cuando los factores influyen en la fisiología del intestino y limitan la influencia patógena (Rose 1972).

Además, las características que determinan si un microbio es un comensal o un patógeno son poco claras. Por ejemplo ciertas cepas de *Salmonella* pueden ser altamente contagiosas en aves, y otras actúan como comensales. *Campylobacter*, es otro patógeno que se contagia por medio del alimento, y puede causar enfermedad en humanos desde una dosis menor a 500 células puede ser infecciosa y sin embargo no hay señal de enfermedad en las aves con 10 ufc/g(unidades formadoras de colonias)en el excremento (Wallash 1995).

6.3 Barrera mucosa del intestino

El sistema entérico ha evolucionado para poder balancear la digestión de nutrientes con proteína del huésped de organismos indeseables por ambos propósitos físicos y químicos. La capa de la mucosa proporciona una barrera física y fisiológica. Las células epiteliales tienen una membrana apical cubierta de glicocalix(material polimérico extracelular producido por algunas bacterias u otras células, tales como las epiteliales) y uniones estrechas entre células adyacentes que restringen la penetración de patógenos. Segmentos del tracto gastrointestinal proveen un ambiente no favorable para químicos físicos y bacterias patógenas (Beal 2004)

Por ejemplo, el pH del cultivo, proventrículo y molleja pueden ser altamente ácidos (pH2.5-4.8)lo cual inhibe la colonización de bacteria sensible a ácidos como la *Salmollela*. El intestino grueso es menos acido y favorece a varios organismos, con una gran cantidad de bacteria anaeróbica residiendo en el ciego. Sin embargo hasta en esta regiones bacteria de acido -láctico (eje *Lactobacillus*, *Bifidobacterianaspp.*) puede reducir el pH del intestino de ese modo inhibe el crecimiento de varios patógenos.

6.4 La función de las mucinas en la protección de patógenos

La mucina gastrointestinal es un componente de la barrera luminal y una línea integral de defensa en contra de patógenos invasores. La integridad de la capa de la mucosa es crítica en la resistencia del huésped. El epitelio del tracto intestinal está cubierto por una capa de mucosa que está compuesta principalmente de mucina glicoproteínas, las cuales son sintetizadas y secretadas por las células caliciformes, las cuales forman un gel que se adhiere a la superficie de la mucosa. Esta barrera actúa como una barrera entre los contenidos lumenales y el sistema de absorción del intestino, y protege la superficie de la mucosa de irritantes lumenales exógenos y endógenos. (Barrow 1988, Gast y Beard 1989).

Los genes de las mucinas son regulados por niveles de transcripciones por citoquinas (IL4) productos metabólicos bacterianos y factores de crecimiento. La biosíntesis de la mucina es también influenciada por condiciones de agentes que afectan la diferenciación de las células del precursor en células caliciformes maduras, así como de aquellas que desacoplan el proceso de glicosilación y síntesis de proteínas.

La presencia de mucosa puede prevenir la translocación de bacteria, ya que los patógenos primero deben pasar por la capa de la mucosa para poder adherirse a una célula epitelial invadida. Esto reduce la producción de mucina en ratas por medición de inanición.

La mucina también puede servir como un sustrato para la fermentación por bacteria comensal. Se demostró que *Lactobacillus* spp. Se puede adherir a la mucina intestinal purificada de los pollos. La microflora nativa y ciertos patógenos bacterianos también están involucrados en la rotación de la mucina por medio de la estimulación del gen de expresión y también por la producción de enzimas que degradan la mucina. Por ejemplo el patógeno humano *Helicobacterium pylori* usa mucosa del estómago para proteger asimismo del ambiente ácido, sujetándose a la superficie de la mucosa produciendo fosfolipasa, la cual disuelve la capa de fosfolípidos. Además este organismo utiliza la degradación de mucina glucosidasas y glucosulfatasa para destruir glicoproteínas en la mucosa, esto conlleva a la inflamación y ulceración (Uni 2000).

Componentes de bismuto, y tratamientos efectivos para úlceras *H. pylori* en humanos, inhiben enzimas bacterianas que el *H. pylori* utiliza para obtener nutrientes y penetrar la capa de la mucosa. También nosotros hemos usado estos compuestos con algo de éxito en la reducción de colonización en heces fecales en aves, sugiriendo que la manipulación de enzimas en la capa de la mucosa

puede ser una estrategia efectiva para reducir la colonización patógena en el tracto intestinal. Dinámicas de la mucina también pueden ser alteradas por medio de dietas suplementarias, aves alimentadas con dietas que contienen xilanas, la cual reduce la colonización *C. jejuni* disminuyendo las cantidades de viscosidad de la mucosa cecal alterando el tránsito del intestino, se observó que las células caliciformes, su densidad era mayor en el íleon y yeyuno y que los niveles de mucinas glicoproteicas eran menores en el duodeno de pollitos que se les administró antibiótico promotor del crecimiento. En el mismo estudio, el uso de probióticos incrementó las células caliciformes en el intestino grueso de los pollos (Uni 2000).

El papel de la microflora en la protección patógena

7.1 Maduración del sistema entérico y la influencia de la microflora en el desarrollo de resistencia de patógenos.

La microflora indígena es un componente clave en la protección del intestino de la invasión por patógenos. Este es uno de los fenómenos mejor conocidos en relación al control de patógenos entéricos. El tracto gastrointestinal del pollito recién nacido está estéril y altamente susceptible a la colonización de patógenos, mientras que el ave madura es mucho más resistente a la colonización.

Varios estudios han demostrado que las aves recién nacidas pueden infectarse con unas pocas células de *salmonella*, mientras que las aves de más edad tienen una microflora capaz de resistir patógenos. La influencia protectora transferible de la madre de la microflora entérica se le conoce a varias especies de sangre caliente. Desafortunadamente en varias actividades avícolas, la transferencia de microflora por medio de la gallina a su hijo ya no ocurre pues los hijos son criados separados de los padres (Weisburg 1991)

7.2 Competencia de nutrientes

Competencia de nutrientes esenciales entre la microflora nativa y los microbios patógenos puede ser un factor limitante en la colonización de patógenos en el intestino. El hierro es un nutriente esencial para todos los organismos vivos y la adquisición de hierro es un aspecto importante de la colonización bacteriana. Una limitación de disponibilidad de hierro retrasa el crecimiento de bacteria y

desencadena su expresión de factor virulento. A lo contrario, un exceso de hierro hace que la asimilación del mismo lleve a una toxicidad y estrés oxidativo, el cual interrumpe el crecimiento bacterial. (Elwinger y Saterby 1987).

Varios estudios hechos en vitro han demostrado que limitando el hierro puede inhibir ciertas cepas de *E. coli*, *Salmonella* spp. y *Campylobacter* spp. el contenido de hierro puede ser limitado agregando quelantes de hierro natural o sintético (Friesen 1991).

7.3 Propiedades antibacterianas de la cadena corta de ácidos grasos

La cadena corta de ácidos grasos es antibacteriana producida por ácidos orgánicos tal como *Lactobacillus* y *Bifidobacterian* spp. durante la fermentación de carbohidratos indigeribles en el tracto gastrointestinal la cadena de ácidos grasos cortos predominantes en el tracto gastrointestinal son acético propiónico y butírico, los cuales todos son ácidos débiles con valores bajos.

La cadena corta de ácidos grasos incrementa de niveles indetectable en el ciego en pollos de un día de nacidos a las mas altas concentraciones a los 15 días de nacidos. En las etapas tempranas del crecimiento del polluelo la concentración de ácidos grasos cortos en el ciego son muy bajas y el pH muy alto para prevenir la multiplicación de *Salmonella*. Cuando la micro flora llega a ser mas compleja, las concentraciones de ácidos grasos cortos incrementan y las condiciones son entonces menos favorables para la *salmonella* (Bedford 1992).

Se ha reportado que la cadena corta de ácidos grasos inhibe el crecimiento de niveles reducidos de *S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *S. pollorum*, *E. coli*, *C. jejuni* y *C. coli*. Y aunque no ha sido completamente entendido, los mecanismos antibacterianos incluyen propiedades bacteriostáticas y bactericidas, esto dependiendo del estado fisiológico de la bacteria y las características físico químicas del medio ambiente externo.

7.4 Bacteriocinas

Las bacteriocinas son péptidos o proteínas producidas por bacterias que matan o inhiben el crecimiento de otras bacterias. Las bacteriocinas tienen una gran actividad en contra de un gran número de patógenos, Gram negativos y son unos de los mecanismos de acción de preparaciones de exclusión competitiva. Sin

embargo hay evidencia que las bacteriocinas no juegan un papel importante en el tracto gastrointestinal.

La administración de bacteriocinas aislada de *L. salivarius* y *Paenibacillus polymixa* reduce *Campylobacter* y hay niveles indetectables de colonización en el ciego de las gallinas. En complemento se observó que la administración de bacteriocinas significativamente redujo la densidad de las células caliciformes y la profundidad de las criptas en el duodeno de los pavos.

Efectos nutricionales

8.1 Efectos de proteínas y aminoácidos en la nutrición.

La función de las proteínas alimentarias es proporcionar los aminoácidos necesarios para el mantenimiento, el desarrollo muscular y la síntesis de la proteína del huevo. La síntesis de las proteínas de músculos y huevos requiere un suministro de 20 aminoácidos, los cuales forman parte, todos ellos, de las necesidades fisiológicas. Diez de ellos o bien no se sintetizan en absoluto o bien se sintetizan demasiado lentamente como para satisfacer las necesidades metabólicas (Marini 2003).

Se consideran elementos esenciales de la dieta y deben ser suministrados mediante la misma. El resto puede ser sintetizado a partir de otros aminoácidos, conocidos como elementos no esenciales de la dieta, los cuales no necesitan ser considerados en las formulaciones de los alimentos animales. Desde el punto de vista fisiológico, sin embargo, los 20 aminoácidos son todos ellos esenciales para la síntesis de varias proteínas en el cuerpo. Los aminoácidos esenciales para las aves de corral son la lisina, la metionina, la treonina, el triptófano, la isoleucina, la leucina, la histidina, la valina, la fenilalanina y la arginina. Además, algunos consideran esencial también la glicina para las aves jóvenes. La cisteína y la tirosina se consideran aminoácidos semi-esenciales, ya que pueden ser sintetizados a partir de la metionina y la fenilalanina, respectivamente (Moran 1982).

De los diez aminoácidos esenciales, la lisina, la metionina y la treonina son los más limitantes en la mayoría de las dietas de aves de corral. Las aves de corral no tienen una necesidad de proteínas. Sin embargo, un suministro alimenticio adecuado de nitrógeno a partir de las proteínas es esencial para sintetizar los aminoácidos no esenciales. Esto garantiza que no se utilicen los aminoácidos esenciales para suministrar el nitrógeno necesario para la síntesis de los

aminoácidos no esenciales. Así pues, satisfacer las necesidades recomendadas tanto de proteínas como de aminoácidos garantiza el suministro de todos los aminoácidos que se precisan para cubrir las necesidades fisiológicas de las aves. En las necesidades de aminoácidos de las aves de corral influyen varios factores como el nivel de producción, el genotipo, el sexo, las condiciones fisiológicas, el medio ambiente y el estado de salud. Por ejemplo, un nivel elevado de deposición de carne magra requiere un nivel relativamente alto de lisina, mientras que un nivel elevado de producción de huevos o de crecimiento de las plumas requiere un nivel relativamente alto de metionina. Sin embargo, la mayoría de los cambios en las necesidades de aminoácidos no comportan cambios en las proporciones relativas de los diferentes aminoácidos. Existe, por tanto, un equilibrio ideal de aminoácidos alimentarios para las aves de corral y los cambios en las necesidades de aminoácidos suelen expresarse en relación con una proteína equilibrada o proteína ideal (Bedford 1992).

8.2 Minerales

Los minerales son necesarios para la formación del sistema óseo, para la salud en general, como componentes de la actividad metabólica general, y para el mantenimiento del equilibrio entre los ácidos y las bases del organismo. El calcio y el fósforo son los elementos minerales más abundantes en el cuerpo y se clasifican como macrominerales, junto con el sodio, el potasio, el cloro, el azufre y el magnesio. Los macrominerales son elementos necesarios en la dieta en concentraciones de más de 100 mg/kg. El calcio y el fósforo son necesarios para la formación y el mantenimiento de la estructura del esqueleto y para la buena calidad de la cáscara del huevo. En general, del 60 al 80 por ciento del fósforo total presente en los ingredientes de origen vegetal está en forma de fósforo fitato.

En condiciones de alimentación normales, el fósforo fitato es escasamente utilizado por las aves de corral debido a la falta de fitasas endógenas de sus enzimas digestivas. En general se supone que alrededor de un tercio del fósforo presente en los alimentos animales es no fitato y se encuentra biológicamente disponible para las aves de corral, por lo que las necesidades de fósforo para las aves de corral se expresan como fósforo no fitato en lugar de fósforo total. Se debe mantener una relación de 2-1 entre el calcio y el fósforo no fitato en la dieta de las aves en crecimiento, a fin de optimizar la absorción de estos dos minerales. La relación en las dietas de las aves ponedoras es, sin embargo, de 13:1 debido al elevado nivel de calcio que se precisa para una buena calidad de la cáscara. Las proporciones en la dieta del sodio (Na), el potasio (K) y el cloruro (Cl) determinan en gran medida el equilibrio ácido-base en el organismo para mantener el pH

fisiológico. Si se produce un cambio a condiciones ácidas o básicas, los procesos metabólicos se alteran para mantener el pH, con el resultado probable de la reducción del rendimiento. El balance electrolítico en la dieta se describe mediante la sencilla fórmula ($\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^-$) y se expresa como mEq/kg de dieta (Bedford 1996).

Ha de prestarse especial atención a la prevención del desequilibrio electrolítico, especialmente en los climas cálidos. En la mayoría de las condiciones, un equilibrio de alrededor de 250 mEq/kg de dieta se considera satisfactorio para un crecimiento óptimo. El equilibrio global entre estos tres minerales y sus concentraciones individuales son importantes. Para ser eficaces, el nivel de cada uno de ellos en la dieta debe situarse dentro de márgenes aceptables, ni insuficientes ni excesivos. Las aves expuestas a estrés por calor consumen más agua y soportan mejor el calor si el agua contiene electrolitos.

Se ha demostrado que la sustitución de parte del cloruro sódico suplementario con bicarbonato sódico resulta útil en estas condiciones. Oligoelementos como el cobre, el yodo, el hierro, el manganeso, el selenio, el zinc y el cobalto funcionan como componentes de las moléculas más grandes y como co factores enzimáticos en diferentes reacciones metabólicas. Son necesarios en la dieta solo en cantidades muy pequeñas (Cuadro 1). En la práctica las dietas de las aves de corral deben suplementarse con macrominerales y oligoelementos, ya que las dietas típicas, basadas en cereales, son carentes en ellos. Las formas orgánicas de algunos oligoelementos están actualmente disponibles y se considera que, en general, tienen una mayor biodisponibilidad que las formas inorgánicas (Almirall 1995).

8.3 Vitaminas

Las vitaminas se clasifican en liposolubles (vitaminas A, D, E y K) e hidrosolubles (vitaminas del grupo B y vitamina C). Todas las vitaminas, salvo la vitamina C, deben suministrarse en la dieta. La vitamina C no suele considerarse un elemento esencial para la dieta, ya que puede ser sintetizada por las aves. Sin embargo, en condiciones adversas tales como el estrés por el calor, la suplementación en la dieta de vitamina C puede resultar beneficiosa. Las funciones metabólicas de las

vitaminas son más complejas que las de otros nutrientes. Las vitaminas no son simples elementos constitutivos del organismo o fuentes de energía, sino que actúan como mediadores o participan en todos los procesos bioquímicos del cuerpo.

8.4 Agua

El agua es el nutriente más importante pero también el más ignorado en la nutrición de las aves de corral. El agua tiene un impacto prácticamente en todas y cada una de las funciones fisiológicas de las aves. Un suministro constante de agua es importante para: i) la digestión de los alimentos; ii) la absorción de los nutrientes; iii) la excreción de las sustancias de desecho del organismo, y iv) la regulación de la temperatura corporal.

El agua constituye alrededor del 80 por ciento del cuerpo. A diferencia de otros animales, las aves comen y beben todo el tiempo. Si se les priva de agua aunque solo sea por un breve período de tiempo, la producción y el crecimiento se verán irreversiblemente afectados. El agua, por lo tanto, debe estar disponible en todo momento. Tanto el consumo de alimento como el índice de crecimiento están fuertemente correlacionados con el consumo de agua (Almirall 1995).

Es difícil establecer con precisión las necesidades de agua, ya que en ellas influyen diversos factores tales como las condiciones ambientales, la edad o las condiciones fisiológicas de las aves. En la mayoría de las condiciones, se considera que la ingesta de agua debe ser el doble que la ingesta de alimento.

La temperatura del agua potable debe estar entre los 10 y los 25 °C. Temperaturas superiores a los 30 °C reducirán el consumo. La calidad del agua es asimismo importante. Aunque la calidad es a menudo un factor que se da por descontado, la mala calidad del agua puede acarrear un bajo nivel de productividad e importantes pérdidas económicas. El agua es un medio ideal para la propagación de contaminantes, tales como sustancias químicas y minerales, y la proliferación de microorganismos nocivos. La calidad del agua suministrada a las aves de corral puede ser un problema importante en las regiones áridas y semiáridas, donde el agua es escasa. En particular, en estas zonas las aguas subterráneas pueden tener índices de sal elevados. El agua potable salada con menos del 0,25 por ciento de sal es tolerada por las aves, pero puede causar toxicidad de sodio si el consumo de agua está limitado.

Conclusiones

Los antibióticos promotores del crecimiento, coccidiostáticos, enzimas, vitaminas, y probióticos son un factor importante para desarrollar una producción avícola adecuada siempre y cuando se utilicen con las normas que requieren. Ya que si no se lleva un programa adecuado, puede haber resultados poco favorables para reproducción avícola, salud animal, salud pública, ambiental y bienestar social. Otros factores que también son de mayor importancia para la salud avícola son factores fisiológicos, histológicos, patológicos, medioambientales y nutricionales. Todos estos factores si no se toman en cuenta pueden traer problemas para los productores avícolas y sus consumidores.

Para poder llevar un control adecuado de los antibióticos, nutrición, enzimas, vitaminas, etc. es necesario en algunos casos hacer pruebas in vitro, monitoreo en campo, y también serían eficientes emplear holo análisis. Todo esto con el fin de tener mejores resultados en la producción de pollo de engorda y huevo.

También es importante llevar estos estándares para que la función del intestino del ave goce de una salud ideal, ya que sino se toman en cuenta pueden surgir varios padecimientos como mala absorción de nutrientes, un mal desarrollo de la microflora y un bajo sistema inmune que termina por afectar la fisiología del intestino y por ende da camino a enfermedades tales como salmonelosis, E coli, clostridia entre otras.

BIBLIOGRAFIA

Allen, A. and Kent, P.W. (1968) Biosynthesis of intestinal mucins. *Biochemical Journal* 106,301–309.

Almirall, M., Francesch, M., Perez-Vendrell, A.M., Brufau, J. and Esteve-Garcia, E. (1995) The differences in intestinal viscosity produced by barley and beta-glucanase alter digesta enzyme activities and ileal nutrient digestibilities more in broiler chicks than in cocks. *Journal of Nutrition* 125, 947–955.

Alpers, D.H. (1987) Digestion and absorption of carbohydrates and proteins. In: Johnson, L.R.(ed.) *Physiology of the Gastrointestinal Tract* 2nd edn. Raven Press, New York,pp. 1469–1488.

Altan, O., Pabuccuoglu, A., Altan, A., Konyalioglu, S. and Bayraktar, H. (2003) Effect of heat stress on oxidative stress, lipid peroxidation and some stress parameters in broilers. *British Poultry Science* 44, 545–550.

Amat, C., Planas, J.M. and Moretó, M. (1996) Kinetics of hexose uptake by the small and large intestine of the chicken. *American Journal of Physiology* 271, R1085–R1089.

Annison, E.F., Hill, K.J. and Kenworthy, R. (1968) Volatile fatty acids in the digestive tract of the fowl. *British Journal of Nutrition* 22, 207–216.

Árnason, S.S. and Skadhauge, E. (1991) Steady-state sodium absorption and chloride secretion of colon and coprodeum, and plasma levels of osmoregulatory hormones in hens in relation to sodium intake. *Journal of Comparative Physiology B* 161, 1–14.

Barrow, P.A., Simpson, J.M. and Lovell, M.A. (1988) Intestinal colonization in the chicken of food-poisoning *Salmonella* serotypes; microbial characteristics associated with faecal excretion *Avian Pathology* 17, 571–588.

Bar-Shira, E. and Friedman, A. (2005) Ontogeny of gut associated immune competence in the chick. *Israel Journal of Veterinary Medicine* 60, 42–50.

Bar-Shira, E., Sklan, D. and Friedman, A. (2003) Establishment of immune competence in the avian GALT during the immediate post-hatch period. *Developmental and Comparative Immunology* 27, 147–157.

Bedford, M.R. and Classen, H.L. (1992) Reduction of intestinal viscosity through manipulation of dietary rye and pentosanase concentration is effected through

changes in the carbohydrate composition of the intestinal aqueous phase and results in improved growth rate and food conversion efficiency of broiler chicks. *Journal of Nutrition* 122, 560–569.

Bedford, M.R. and Classen, H.L. (1993) An *in vitro* assay for prediction of broiler intestinal viscosity and growth when fed rye-based diets in the presence of exogenous enzymes. *Poultry Science* 72, 137–143.

Befus, A.D., Johnston, N., Leslie, G.A. and Bienenstock, J. (1980) Gut-associated lymphoid tissue in the chicken. I. Morphology, ontogeny, and some functional characteristics of Peyer's patches. *Journal of Immunology* 125, 2626–2632.

Casirola, D.M., Rifkin, B., Tsai, W. and Ferraris, R.P. (1996) Adaptations of intestinal nutrient transport to chronic caloric restriction in mice. *American Journal of Physiology* 271, G192–G200.

Choshniak, I., Munck, B.G. and Skadhauge, E. (1977) Sodium chloride transport across the chicken coprodeum. Basic characteristics and dependence on sodium chloride intake. *Journal of Physiology* 271, 489–503.

Corless, A.B. and Sell, J.L. (1999) The effects of delayed access to feed and water on the physical and functional development of the digestive system of young turkeys. *Poultry Science* 78, 1158–1169.

Diamond, J.M. and Karasov, W.H. (1987) Adaptive regulation of intestinal nutrient transporters. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 84, 2242–2245

Dil, N. and Qureshi, M.A. (2002) Differential expression of inducible nitric oxide synthase is associated with differential Toll-like receptor-4 expression in chicken macrophages from different genetic backgrounds. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 84, 191–20

Donowitz, M., De la Horra, C., Calonge, M.L., Wood, I.S., Dyer, J., Gribble, S.M., Sanchez de Medina, F., Tse, C.M., Shirazi-Beechey, S.P. and Ilundáin, A.A. (1998) In birds, NHE2 is major brush-border Na⁺/H⁺ exchanger in colon and is increased by a low-NaCl diet. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative Comparative Physiology* 274, R1659–R1669

Draper, N.R. and Smith, H. (1981) *Applied Regression Analysis*, 2nd edn. John Wiley and Sons Inc., New York, 709 pp..

Elwinger, K. and Saterby, B. (1987) The use of B-glucanase in practical broiler diets containing barley or oats. Effect of enzyme level, type and quality of grain. *Swedish Journal of Agricultural Research* 17, 133–140.

Ferraris, R.P. (2001) Dietary and developmental regulation of intestinal glucose transport. *Physiology Review* 77, 257–302.

Ferraris, R.P. (2001) Dietary and developmental regulation of intestinal sugar transport. Biochemical Journal 360, 265–276.

Ferraris, R.P., Villenas, S.A., Hirayama, B.A. and Diamond, J. (1992) Effect of diet on glucosetransporter site density along the intestinal crypt–villus axis. *American Journal of Physio*

Friedman, A., Bar-Shira, E. and Sklan, D. (2003) Ontogeny of gut-associated immune competence in the chick. World's Poultry Science Journal 59, 209–219.

Friesen, O.D., Guenter, W., Rotter, B.A. and Marquardt, R.R. (1991) The effects of enzyme supplementation on the nutritive value of rye grain (Secale cereale) for the young broiler chick. Poultry Science 70, 2501–2508.

Garland, P.W. (1995) Range of substances currently available and problems to be addressed for the future. In: Senkoylu, N. (ed.) *Proceedings of the 10th European Symposium on Poultry Nutrition*, 15–19 October, Antalya, Turkey, pp. 203–207..

Garriga, C., Barfull, A. and Planas, J.M. (2004) Kinetic characterization of apical D-fructose transport in chicken jejunum. Journal of Membrane Biology 197, 71–76.

Garriga, C., Hunter, R.R., Amat, C., Planas, J.M., Mitchell, M.A. and Moretó, M. (2006) Heat stress increases apical glucose transport in the chicken jejunum. American Journal of Physiology 290, R195–R201.

Gast, R.K. and Beard, C.W. (1989) Age-related changes in the persistence and pathogenicity of Salmonella typhimurium in chicks. Poultry Science 68, 1454–1460.

Geyra, A., Uni, Z. and Sklan, D. (2001a) The effect of fasting at different ages on growth and tissue dynamics in the small intestine of the young chick. *British Journal of Nutrition* 86,

Goldstein, D.L. and Braun, E.J. (1986) Lower intestinal modification of ureteral urine in hydrated house sparrows. American Journal of Physiology 250, R89–R95.

Heuser, G.F. (1955) *Feeding Poultry*. J. Wiley and Sons, Inc., New York; Chapman and Hall Ltd., London.

House of Lords (1998) *Select Committee on Science and Technology – Seventh Report*. HMSO, London.

Iqbal, M., Philbin, V.J. and Smith, A.L. (2005a) Expression patterns of chicken Toll-like receptor mRNA in tissues, immune cell subsets and cell lines. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 104, 117–127.

Jackson, S. and Diamond, J. (1995) Ontogenic development of gut function, growth and metabolism in a wild bird, the red jungle fowl. *American Journal of Physiology* 269, R1163–R1173.

Karasov, W.H. and Cork, S.J. (1994) Glucose absorption by a nectarivorous bird: the passive pathway is paramount. *American Journal of Physiology* 267, G18–G26.

Lilley, D.M. and Stillwell, R.H. (1965) Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Journal of Bacteriology* 89, 747–48.

Mitchell, M.A., Carlisle, A.J. and Hunter, R.R. (1999) Cellular mechanisms of adaptation in intestinal hexose absorption in the broiler chicken during chronic heat stress. *Poultry Science* 78 (supplement 1), 56 (248).

Moran, E.T. (1982) In: *Comparative Nutrition of Fowl and Swine: the Gastrointestinal Systems*. University of Guelph, Ontario, Canada.

Quaroni, A. (1985a) Crypt cell development in newborn rat small intestine. *Journal of Cellular Biology* 100, 1601–1610.

Quaroni, A. (1985b) Pre- and postnatal development of differentiated functions in rat intestinal epithelial cells. *Developmental Biology* 111, 280–292. Semenza, G. (1986) Anchoring and biosynthesis of stalked brush

Rayo, J.M., Esteban, S. and Tur, J.A. (1992) Effect of starvation on the *in vivo* intestinal absorption of sugars and amino acids in young chickens (*Gallus domesticus*). *Archive Internationales de Physiologie de Biochimie et de Biophysique* 100, 155–158.

Rose, M.E. (1972) Immunity to coccidiosis: maternal transfer in *Eimeria maxima* infections. *Parasitology* 65, 273–282

Rosen, G.D. (1995) Antibacterials in poultry and pig nutrition. In: Wallace, R.J. and Chesson, A. (eds) *Biotechnology in Animal Feeds and Animal Feeding*, VCH Verlagsgesellschaft mbH, D69451 Weinheim, Germany, pp. 143–172.

Rosen, G.D. (1996) Feed additive nomenclature. *World's Poultry Science Journal* 54, 53_57.

Rosen, G.D. (1997) Future prospects for pronutrients in poultry production. In: *Proceedings of the 16th Scientific Day*, 16 October, University of Pretoria, Pretoria, Republic of South Africa, pp. 60–79.

Rosen, G.D. (2004a) Holo-analysis in animal nutrition. *Poultry International* 25 (12), 17–18, 21.

Rosen, G.D. (2004b) How many broiler feeding tests are required to elaborate working models for the prediction of nutritional effects of pronutrients in praxis? *British Poultry Science* 45S1, S8–S9.

Rosen, G.D. (2004c) Admixture of exogenous phytases and xylanases in broiler nutrition. In: *Abstracts and Proceedings, XXII World's Poultry Congress*, 13–17 June, Istanbul (CD-ROM). *Poultry Abstracts* 1 (1), 27–29.

Savory, C.J. and Mitchell, M.A. (1991) Absorption of hexose and pentose sugars *in vivo* in perfused intestinal segments in the fowl. *Comparative Biochemistry and Physiology* 101A(4), 969–974.

Skadhauge, E. (1968) The cloacal storage of urine in the rooster. *Comparative Biochemistry and Physiology* 24, 7–18. Skadhauge, E. (1983) *Temporal*

Smirnov, A., Sklan, D. and Uni, Z. (2004) Mucin dynamics in the chick small intestine are altered by starvation. *Journal of Nutrition* 134, 736–742.

SOU (Swedish Ministry of Agriculture) (1997) Antimicrobial feed additives. *Report from the Commission on Antimicrobial Feed Additives*. SOU 1997:132, Stockholm.

Uni, Z. (1999) Functional development of the small intestine in domestic birds: cellular and molecular aspects. *Poultry and Avian Biology Reviews* 10, 167–179.

Uni, Z. and Ferket, P.R. (2003) Enhancement of development of oviparous species by *in ovo* feeding. *Patent number US 6,592,878*.