

Probióticos

Su impacto en la
nutrición y la salud

Una visión desde
el Cono Sur

Juan Andrés De Paula

Gabriel Vinderola

Ricardo Weill



PROBIÓTICOS

SU IMPACTO EN LA NUTRICIÓN Y LA SALUD
UNA VISIÓN DESDE EL CONO SUR

PROBIÓTICOS

SU IMPACTO EN LA NUTRICIÓN Y LA SALUD
UNA VISIÓN DESDE EL CONO SUR

Juan Andrés De Paula
Gabriel Vinderola
Ricardo Weill

Tapa y contratapa: Blaunt

Diseño de interiores: Blaunt

Edición general: Alejandro Ferrari

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita de los titulares del copyright, bajo las sanciones establecidas en las leyes, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, y la distribución de ejemplares de ella mediante alquiler o préstamo públicos.

1ª edición, Asociación Civil Danone para la Nutrición, la Salud y la Calidad de Vida, 2018.

© de todas las ediciones

Asociación Civil Danone para la Nutrición,
la Salud y la Calidad de Vida
Moreno 877 - Piso 13 - C.A.B.A.
secretaria@institutodanoneconosur.org

Queda hecho el depósito que previene la Ley 11.723
Impreso en Argentina – Printed in Argentina

Tirada: 50 ejemplares.

Impreso en Latingráfica
Rocamora 4161
CABA
Argentina

PRÓLOGO

Cuando los primeros organismos animales hicieron su aparición en la tierra –hace más de 600 millones de años– las bacterias ya eran dueñas del mundo. Desde entonces, no solo hemos aprendido a convivir con ellas, sino que hemos experimentado lo que podría denominarse una co-evolución en un diálogo caracterizado por una interacción que ha sido tan constante como diversa.

Es necesario reconocer que solamente en muy pocos casos, estas interacciones revisten de un carácter patógeno. En la mayor parte de los procesos, bacterias y organismos animales nos ayudamos mutuamente. En el cuerpo humano la microbiota estable más importantes se encuentra en boca, tracto gastrointestinal, vagina y piel. Sin lugar a dudas, la microbiota intestinal es la más compleja, tanto por la cantidad de organismos que la componen como por la diversidad de funciones que posee como las interacciones con el sistema inmune. Basta mencionar que un animal axénico (sin bacterias en su intestino) por demás saludable, tienen una sobrevida muy frágil, aparecen enfermedades no solo infecciosas sino degenerativas y además requiere de un 30% más de alimento que un animal naturalmente colonizado por bacterias. Esa es una medida aproximada de la contribución nutricional aportada por el salvataje de nutrientes realizado por la microbiota intestinal. No debería sorprendernos, porque los humanos contamos con apenas 20 genes para codificar las enzimas necesarias para digerir carbohidratos, mientras que solamente los bacteroides cuentan con más de 260.

La microbiota intestinal crece y madura a partir del nacimiento (y existen indicios que algunos procesos comienzan en la vida intrauterina) hasta que alcanza su homeostasis alrededor de los tres años de edad. Los primeros microorganismos colonizadores son claves y de allí el papel de la exposición durante el parto, los prebióticos de la leche de madre que representan hasta el 8% del total de sus nutrientes) están compuestos por más de 200 oligosacáridos diferentes tienen como propósito fundamental el desarrollo de una microbiota estable y saludable. Es altamente probable que en el mismo objetivo opere el papel activo de la ruta entero-mamaria seleccionando cepas del entorno intestinal de la madre para conformar los 3 enterotipos predominantes. Aunque, escasas en variedad (no suelen ser más de 2 a 15 las especies cultivables en leche materna) la evidencia demuestra que son estables y características de cada mujer y que luego pueden ser “rescatadas” de la microbiota intestinal.

Hoy existe evidencia de la asociación entre la microbiota y varios posibles mecanismos fisiopatológicos en numerosas enfermedades crónicas: alérgicas, inflamatorias, obesidad, diabetes y el síndrome metabólico.

En un mundo donde es común uso de antibióticos, la dieta, las condiciones de crianza animal se han modificado tan sustancialmente que hay un impacto en la composición, función e interacción de nuestra microbiota intestinal y la salud. En este sentido, es válido preguntarnos si existe una microbiota saludable? Los alimentos y

compuestos bioactivos de la dieta que hoy consideramos saludables son promotores de una mayor diversidad en la composición de la microbiota intestinal, todos aportan sustratos que favorecen el desarrollo de diversas vías metabólicas hacia el interior de la propia microbiota. Es probable que esta riqueza en el dialogo molecular bacteriano pueda contribuir al mantenimiento de la salud.

Estas son algunas de las consideraciones que han impulsado al vertiginoso crecimiento de la ciencia detrás de los probióticos. Apenas hace menos de 20 años un comité de expertos reunido en Córdoba definió a los probióticos como microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas ejercen un beneficio para el hospedador. La enorme contribución de esta comisión radicó en que puso un nombre y un territorio común que ayudo que las distintas disciplinas involucradas tuvieran un intercambio más rico y que se ha traducido en el cuerpo de conocimiento científico que hoy está disponible.

Pero, aún mucho antes de la definición surgida en Córdoba, los probióticos han acompañado la historia del hombre desde hace al menos 10.000 años. El viejo testamento atribuí la longevidad de Abraham al consumo de leche agria, gran parte de los alimentos fermentados en su denominación cultural como su diseminación reconocían un componente de salud, Metchnikof atribuí la longevidad de los pueblos balcánicos a la composición de la flora intestinal. No nos debería sorprender, porque los alimentos, en especial los lácteos fermentados son el segundo hábitat natural de las bacterias acidolácticas. Existen numerosas razones tecnológicas y estudios experimentales para pensar que los alimentos fermentados tienen una profunda transformación y las perspectivas del uso de probióticos es amplia.

Desde el Instituto Danone del Cono Sur hemos abordado siempre con una perspectiva regional temas centrales de la alimentación, la nutrición y la salud. Es por ello, que el IDCS ha convocado a más de 15 investigadores referentes de la Región y del mundo para organizar un Taller en las afueras de la ciudad de Buenos Aires, que es la semilla germinal de este libro.

Merece destacarse el papel de Gabriel Vinderola, Juan de Paula y Ricardo Weill quienes más allá de su responsabilidad editorial, han desempeñado un papel central en la armonización de los temas y de sus documentos. Como en otras ocasiones, me es grato agradecer el compromiso de Alejandro Ferrari en la revisión y compilación del libro

Aspiramos a que este documento contribuya a enriquecer el material de consulta, ser una guía en la investigación, mejorar la docencia, ayudar a la toma de decisiones clínicas y constituir una referencia en idioma español de una visión moderna y actualizada del complejo mundo de los probióticos así como un mojón más en el necesario proceso de avanzar hacia un marco regulatorio global en el contexto del CODEX.

Dr. Esteban Carmuega
Director Instituto Danone

ÍNDICE

PRÓLOGO	5
• CAPÍTULO 1	
ESTABLECIMIENTO Y DINÁMICA DEL MICROBIOMA INTESTINAL Y FECAL HUMANO DURANTE LOS PRIMEROS 1000 DÍAS DE VIDA	17
MIGUEL GUEIMONDE - ROCIO MARTIN - JAN KNOL - SEppo SALMINEN	
I. INTRODUCCIÓN	19
II. EL DESARROLLO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL	21
II.A. COLONIZACIÓN <i>IN UTERO</i>	21
II.B. MODO DE PARTO	22
II.C. TIPO DE ALIMENTACIÓN	23
II.D. EDAD GESTACIONAL	25
II.E. USO DE ANTIBIÓTICOS	25
II.F. IMPACTO DE LA COLONIZACIÓN	26
II.G. CONCLUSIONES	27
III. BIBLIOGRAFÍA CITADA	27
• CAPÍTULO 2	
EL USO DE PROBIÓTICOS DURANTE LOS PRIMEROS 1000 DÍAS DE VIDA	31
MARIA CARMEN COLLADO - KAOUTHER BEN AMOR - SEppo SALMINEN - JAN KNOL - ROCIO MARTIN	
I. LA LECHE MATERNA HUMANA COMO REFERENCIA PARA EL DESARROLLO DE ESTRATEGIAS	

NUTRICIONALES EN LA VIDA TEMPRANA	33
I.A. LA MICROBIOTA DE LA LECHE HUMANA	34
I.B. OLIGOSACÁRIDOS DE LECHE HUMANA	35
II. LOS PROBIÓTICOS EN LOS PRIMEROS 1000 DÍAS	37
II.A. LOS PROBIÓTICOS DURANTE EL EMBARAZO	38
II.A.I. LOS PROBIÓTICOS Y LAS INFECCIONES GENITOURINARIAS	38
II.A.II. LOS PROBIÓTICOS Y LA COLONIZACIÓN POR <i>STREPTOCOCCUS</i> DEL GRUPO B	38
II.A.III. LOS PROBIÓTICOS Y LA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL	39
II.B. LOS PROBIÓTICOS DURANTE LA INFANCIA	41
II.B.I. LOS PROBIÓTICOS Y LA PREVENCIÓN DE LA ALERGIA	41
II.B.II. LOS PROBIÓTICOS EN LA PREVENCIÓN DE LA ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE Y LA SEPSIS DE DEBUT TARDÍO	43
II.B.III. EL USO DE PROBIÓTICOS PARA MANEJAR Y PREVENIR EL CÓLICO INFANTIL	44
II.B.IV. LOS PROBIÓTICOS EN EL MANEJO DE LA DIARREA AGUDA, Y LA DIARREA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS, EN NIÑOS.	45
III. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	46
IV. BIBLIOGRAFÍA CITADA	47
• CAPÍTULO 3	
YOGURES CON PROBIÓTICOS; UNA VISIÓN TECNOLÓGICA	61
GABRIEL VINDEROLA	
I. ARGENTINA, CUNA DE UNA DEFINICIÓN DE PROBIÓTICOS CON CONSENSO INTERNACIONAL	63
II. ALIMENTOS UTILIZADOS COMO VEHÍCULOS DE PROBIÓTICOS	64
III. LECHE FERMENTADAS Y YOGURES CON PROBIÓTICOS	65
IV. ¿CÓMO SE ELABORA UN YOGUR CON PROBIÓTICOS?	69
V. RECuento DE CÉLULAS VIABLES DE PROBIÓTICOS EN YOGURES	71

VI. CONCLUSIONES	73
VII. BIBLIOGRAFÍA CITADA	74

• CAPÍTULO 4

METODOLOGÍAS EN LA INVESTIGACIÓN DE LOS BENEFICIOS DE LOS PROBIÓTICOS	77
--	----

DIEGO HERNÁN GIUNTA

I. INTRODUCCIÓN	79
II. DISEÑOS	79
II.A. ESTUDIOS OBSERVACIONALES	79
II.B. COHORTE	80
II.C. CASOS Y CONTROLES	80
II.D. CORTE TRANSVERSAL	81
II.E. ESTUDIO ECOLÓGICO	81
II.F. REPORTE DE CASOS/SERIE DE CASOS	82
II.G. ESTUDIOS EXPERIMENTALES	82
II.H. ENSAYO CLÍNICO	82
II.I. ESTUDIO CUASIEXPERIMENTAL	84
III. POBLACIÓN	85
IV. INTERVENCIÓN	87
V. COMPARADOR	89
VI. EVENTOS DE INTERÉS	90
VII. SEGUIMIENTO	92
VIII. SEGURIDAD	92
IX. ASIGNACIÓN AL AZAR DE TRATAMIENTO	94
X. CIEGO	96

XI. ADHERENCIA	97
XII. ESTIMACIÓN DE TAMAÑO MUESTRAL	99
XIII. CONCLUSIÓN	101
XIV. BIBLIOGRAFÍA CITADA	102

• CAPÍTULO 5

EVIDENCIAS ACERCA DEL PAPEL DE LOS PROBIÓTICOS EN LA SALUD DIGESTIVA DESDE LA PERSPECTIVA DE LA CLÍNICA GASTROENTEROLÓGICA	109
--	-----

JUAN ANDRÉS DE PAULA

I. INTRODUCCIÓN	111
II. LA MICROBIOTA Y EL HUÉSPED	111
III. PROBIÓTICOS Y TRASTORNOS FUNCIONALES:	112
IV. PROBIÓTICOS Y SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO DEL INTESTINO DELGADO	113
V. PROBIÓTICOS Y CÁNCER COLORRECTAL	113
VI. PROBIÓTICOS Y DIARREA INFECCIOSA	114
VII. PROBIÓTICOS Y OTRAS AFECCIONES GASTROINTESTINALES	115
VIII. CONCLUSIONES	115
IX. BIBLIOGRAFIA CITADA	116

• CAPÍTULO 6

ENFERMEDADES ALÉRGICAS, MICROBIOTA Y EMPLEO DE PROBIÓTICOS PARA SU TRATAMIENTO	119
--	-----

GUILLERMO H. DOCENA

I. GENERALIDADES SOBRE ENFERMEDADES ALÉRGICAS Y TRATAMIENTOS	121
--	-----

I.A. ENFERMEDADES ALÉRGICAS. DEFINICIONES Y CONCEPTOS GENERALES	121
I.B. PREVALENCIA, “HIPÓTESIS DE LA HIGIENE” Y MICROBIOTA	123
I.C. MECANISMOS DE TOLERANCIA	126
II. MICROBIOTA Y ENFERMEDADES ALÉRGICAS	127
III. TRATAMIENTOS BASADOS EN EL EMPLEO DE PROBIÓTICOS, ENSAYOS CLÍNICOS EN PACIENTES ALÉRGICOS	131
V. BIBLIOGRAFÍA CITADA	134

• CAPÍTULO 7

EVIDENCIA DE LA EFECTIVIDAD DE LOS PROBIÓTICOS EN PROGRAMAS SOCIALES	137
JULIO VILLENA - SUSANA ALVAREZ - GRACIELA FONT - SUSANA SALVA - MARÍA PÍA TARANTO	
I. INFECCIONES INTESTINALES Y RESPIRATORIAS EN NIÑOS	139
II. LOS MICROORGANISMOS BENEFICIOSOS COMO ALTERNATIVA PARA COMBATIR INFECCIONES	139
III. <i>LACTOBACILLUS RHAMNOSUS</i> CRL1505 Y SUS MECANISMOS DE ACCIÓN	140
IV. EFECTO DEL <i>LACTOBACILLUS RHAMNOSUS</i> CRL1505 EN LA SALUD DE LOS NIÑOS Y EL NACIMIENTO DEL PROGRAMA “YOGURITO”	143
IV. A. ESTUDIO CLÍNICO	143
IV. B. ETAPAS DE IMPLEMENTACIÓN	144
IV. C. RESULTADOS DEL ESTUDIO CLÍNICO	147
IV. D. CONCLUSIONES GENERALES	150
V. EL PROGRAMA SOCIAL “YOGURITO”: DESAFÍOS, APRENDIZAJES E IMPACTOS	150
VI. MODELO DE LA TRIPLE HÉLICE EN BENEFICIO DE LA SOCIEDAD: CONVIVENCIA ESTADO-SECTOR CIENTÍFICO-SECTOR PRODUCTIVO	152
VII. AGRADECIMIENTOS	153
VIII. BIBLIOGRAFÍA CITADA	153

• CAPÍTULO 8

EVIDENCIAS CIENTÍFICAS DE LOS MECANISMOS INDUCIDOS POR PROBIÓTICOS EN LA MODULACIÓN DEL SISTEMA INMUNE 157

CAROLINA MALDONADO GALDEANO - SILVIA INÉS CAZORLA - GABRIELA PERDIGÓN
JOSÉ MARÍA LEMME DUMIT

I. INTRODUCCIÓN: EL PAPEL DE LA MICROBIOTA EN LA RESPUESTA INMUNE	159
II. BACTERIAS PROBIÓTICAS COMO INMUNOMODULADORES	159
III. EFECTO DE LOS PROBIÓTICOS SOBRE LA BARRERA EPITELIAL	161
IV. EFECTO SOBRE LÁMINA PROPIA DEL INTESTINO DELGADO	165
V. MECANISMOS INDUCIDOS POR PROBIÓTICOS EN ETAPAS TEMPRANAS DE LA VIDA	170
VI. MECANISMOS INMUNES DIFERENCIALES ENTRE BACTERIAS COMENSALES Y PROBIÓTICAS	171
VII. CONCLUSIONES	172
VIII. BIBLIOGRAFÍA CITADA	172

• CAPÍTULO 9

PROBIÓTICOS Y NUTRICIÓN ANIMAL 179

ELOY ARGANARAZ MARTÍNEZ - JAIME BABOT - MARÍA CRISTINA APELLA - ADRIANA PÉREZ CHAIA

I. INTRODUCCIÓN	181
II. PRODUCCIÓN ANIMAL INTENSIVA	181
III. LA MICROBIOTA INTESTINAL DE ANIMALES DE GRANJA	183
III.A. MICROBIOTA DE AVES	184
III.B. MICROBIOTA DE PORCINOS	186
III.B. MICROBIOTA DE RUMIANTES	187
IV. FACTORES QUE AFECTAN A LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA PRODUCCIÓN INTENSIVA	189
V. USO DE ADITIVOS EN LA PRODUCCIÓN ANIMAL	191

VI. MODO DE ACCIÓN DE LOS PROBIÓTICOS PARA ANIMALES	192
VII. USO DE PROBIÓTICOS EN LA PRODUCCIÓN ANIMAL	194
VIII. PROTECCIÓN DEL MEDIOAMBIENTE	196
X. BIBLIOGRAFÍA CITADA	197

• CAPÍTULO 10

PROBIÓTICOS: BENEFICIOS BÁSICOS Y MECANISMOS COMUNES	203
MARY ELLEN SANDERS	
I. INTRODUCCIÓN	205
II. BENEFICIOS DE SALUD DE LOS PROBIÓTICOS	205
III. BENEFICIOS DE SALUD DE LOS PROBIÓTICOS EN INDIVIDUOS SANOS	208
IV. MANEJO DEL SESGO EN ESTUDIOS SOBRE PROBIÓTICOS	209
V. MECANISMOS COMPARTIDOS Y BENEFICIOS CENTRALES DE PROBIÓTICOS	210
VI. IMPLICANCIAS CIENTÍFICAS Y REGULATORIAS DE LOS MECANISMOS COMPARTIDOS ENTRE TAXONES PROBIÓTICOS	211
VII. EL FUTURO DE LOS PROBIÓTICOS	212
VIII. CONCLUSIONES	213
IX. AGRADECIMIENTOS	213
X. BIBLIOGRAFIA CITADA	213

• CAPÍTULO 11

ASOCIACIÓN INTERNACIONAL DE PROBIÓTICOS: UNA PERSPECTIVA GLOBAL	219
GEORGE PARASKEVAKOS	

I. INTRODUCCIÓN	221
I.A. PROBIÓTICOS; UN MERCADO QUE EXPERIMENTA UN CRECIMIENTO SIN PRECEDENTES	221
II. SEGMENTACIÓN DEL MERCADO Y DE LA CATEGORÍA DE PRODUCTO	224
III. SEGMENTACIÓN DEL MERCADO EN ÁREAS ESPECÍFICAS DEL MUNDO	225
IV. OBSERVACIONES Y PREDICCIONES PARA EL 2025	226
V. FACILITADORES DEL CRECIMIENTO	227
VI. ESTADO DEL ARTE CIENTÍFICO EN USOS NO CONVENCIONALES DE LOS PROBIÓTICOS; NUEVAS OPORTUNIDADES	229
VII. REGULACIONES EN EL CAMPO DE LOS PROBIÓTICOS; UN PAISAJE DIVERGENTE	230
VIII. LOS PROBIÓTICOS EN LAS DISTINTAS REGIONES DEL MUNDO	230
VIII.A. CANADÁ; LOS PROBIÓTICOS COMO PRODUCTOS DE SALUD NATURALES (PSN)	230
VIII.B. ESTADOS UNIDOS: LOS PROBIÓTICOS COMO SUPLEMENTOS DIETARIOS	233
VIII.C. EUROPA; SUPLEMENTOS ALIMENTARIOS	234
VIII.D. AUSTRALIA; MEDICINA COMPLEMENTARIA	234
IX. RESUMEN GENERAL	235
X. PERSPECTIVAS Y DESAFÍOS	236
XI. BIBLIOGRAFÍA CITADA	236

• CAPÍTULO 12

ACORTANDO LA BRECHA EN LA REGLAMENTACIÓN SOBRE PROBIÓTICOS EN EL CONO SUR: ESCENARIO EN ARGENTINA	239
SUSANA FATTORI - ELIANA CORIA - ANDREA MOSER	
I. INTRODUCCIÓN	241
II. NORMATIVA ALIMENTARIA EN ARGENTINA	241
III. REGULACIÓN SOBRE PROBIÓTICOS EN PARTICULAR	242
IV. ANTECEDENTES QUE LLENARON EL VACÍO REGULATORIO EN ARGENTINA	243

V. LOGROS DEL TRABAJO EN ARGENTINA	244
VI. ESCENARIO ACTUAL DE LA REGULACIÓN SOBRE PROBIÓTICOS	245
VII. SITUACIÓN REGIONAL	246
VII.A. MERCADO COMÚN DEL SUR (MERCOSUR)	246
VII.B. BRASIL	246
VII.C. CHILE	248
VII.D. COLOMBIA	248
VII.E. ECUADOR	249
VII.F. SECRETARÍA DE INTEGRACIÓN ECONÓMICA CENTROAMERICANA (SIECA)	250
VIII. SITUACIÓN INTERNACIONAL	251
VIII.A. CANADÁ	251
VIII.B. ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	251
VIII.C. EUROPA	252
VIII.D. AUSTRALIA Y NUEVA ZELANDA	252
VIII.E. JAPÓN	253
IX. CONCLUSIONES	254
X. BIBLIOGRAFÍA CITADA	254

PROBIÓTICOS Y NUTRICIÓN ANIMAL

Eloy Argañaraz Martínez

- CCT Tucumán-CONICET,
- Universidad Nacional de Tucumán, Ayacucho 471, T4000ILC San Miguel de Tucumán, Argentina.

Jaime Babot

- Centro de Referencia para Lactobacilos (CERELA-CCT Tucumán-CONICET), Chacabuco 145, T4000ILC San Miguel de Tucumán, Argentina,

María Cristina Apella

- Centro de Referencia para Lactobacilos (CERELA-CCT Tucumán-CONICET), Chacabuco 145, T4000ILC San Miguel de Tucumán, Argentina,
- Universidad Nacional de Tucumán, Ayacucho 471, T4000ILC San Miguel de Tucumán, Argentina.

Adriana Pérez Chaia

apchaia@cerela.org.ar

- Centro de Referencia para Lactobacilos (CERELA-CCT Tucumán-CONICET), Chacabuco 145, T4000ILC San Miguel de Tucumán, Argentina,
- Universidad Nacional de Tucumán, Ayacucho 471, T4000ILC San Miguel de Tucumán, Argentina.

RESUMEN

Desde hace miles de años, el aporte de proteínas, vitaminas y micronutrientes proviene fundamentalmente de la carne, cuando se la consume con suficiente frecuencia. La carne, a su vez, aporta los aminoácidos necesarios para el metabolismo humano, en tanto la composición proteica animal y humana son –en líneas generales– similares. En la actualidad, dicha carne proviene de terneros, cerdos y pollos de engorde y, en menor extensión, pavos, ovejas, cabras y peces. El mejoramiento en la producción de estas especies de animales se centra alrededor del diseño de nuevas estrategias para lograr productos de alto valor nutricional, sea para conseguir mejores carnes como para mejorar la calidad de la producción de huevos y leche.

No obstante, la calidad de los animales producidos no es la única

preocupación, sino que el diseño de nuevas estrategias de producción debe atender también al respeto por el bienestar animal, debe garantizar la sanidad durante la producción y la seguridad alimentaria de los productos, preservando –ambas– la salud animal y la salud humana.

En este marco, a lo largo de este capítulo se revisa la composición de la microbiota de los distintos grupos de animales de cría, junto con los factores que pueden afectarla. Dicha revisión sirve, en este capítulo, como base para el análisis del uso de probióticos en la alimentación de animal. Se realiza aquí, una revisión de los principales efectos y ventajas de dicha práctica.

I. INTRODUCCIÓN

Junto con el desarrollo de la agricultura, hace más de 10.000 años, el hombre aprendió a domesticar y utilizar a los animales para el aprovechamiento de la carne, leche, huevos, y productos derivados que fue incorporando progresivamente a su dieta. La carne de diferentes animales, bajo la forma de cortes del tejido muscular y órganos internos, embutidos y productos fermentados, contribuye significativamente a la ingesta de proteínas, vitaminas y micronutrientes, cuando se consume con frecuencia [1]. Debido a que el perfil de aminoácidos en las células de animales y humanos es similar, la proteína animal puede aportar la mayoría de los aminoácidos requeridos por el hombre.

Actualmente, la producción mundial de animales para consumo humano de carnes, se concentra principalmente en la cría de terneros, cerdos y pollos de engorde y, en menor extensión, pavos, ovejas, cabras y peces, aplicando diversas estrategias dietarias para lograr productos de alto valor nutricional [2]. La producción de leche y de huevos da base a industrias independientes que, junto a la industria cárnica, proveen una gran parte de los alimentos que consume el hombre.

De acuerdo con la proyección del crecimiento poblacional, se espera que en el año 2050 la población mundial supere los 9 mil millones de habitantes, causando una fuerte demanda de alimentos [3]. Ante este panorama, la agricultura mundial está forzada a generar estrategias para producir mayor cantidad y calidad de alimentos, preservando los recursos naturales, como el agua, la atmósfera, los suelos, y la biodiversidad amenazada por el uso intensivo de la tierra. La producción animal enfrenta, además, la responsabilidad de respetar el bienestar animal, garantizar la sanidad durante la producción y la seguridad alimentaria de los productos, preservando la salud humana [4, 5], sumado al esfuerzo de proteger el medio ambiente de la contaminación por desechos y emisiones de gases que derivan de la actividad pecuaria.

II. PRODUCCIÓN ANIMAL INTENSIVA

Los sistemas de producción intensiva desempeñan un papel cada vez más importante en la actividad pecuaria en todo el mundo. Se caracterizan por ser una forma de explotación animal altamente "tecnificada", que coloca al ganado en condiciones tales que permitan al productor lograr altos rendimientos productivos en el menor tiempo posible. En el modelo de producción intensiva se utilizan instalaciones y maquinarias de mayor complejidad y mano de obra calificada; la raza del animal se selecciona por la velocidad de conversión del alimento en músculo, leche o huevos, y el animal dispone de menor espacio para moverse. Aunque el sistema intensivo permite obtener productos uniformes con alto rendimiento, aumenta la necesidad de controlar algunos aspectos relacionados con el bienestar y la sanidad animal.

Tradicionalmente, se han utilizado dosis subterapéuticas de algunos antibióticos para prevenir enfermedades infecciosas y lograr el rápido crecimiento de los animales bajo cría intensiva. El mecanismo por el cual los Antibióticos Promotores de Crecimiento (APC) ejercen efectos positivos en la producción animal, se relaciona con la disminución de poblaciones microbianas intestinales por antibiosis, lo que permite que una mayor cantidad de los nutrientes que alcanzan el intestino queden disponibles para ser digeridos y utilizados por el hospedador animal. A pesar de los beneficios que esta práctica aportaba a la producción, la Unión Europea prohibió el uso de antibióticos como promotores del crecimiento animal hace poco más de 10 años, debido a que la exposición de las bacterias intestinales a concentraciones sub-letales de agentes antimicrobianos puede producir adaptación y selección de microorganismos resistentes a antibióticos. Cuando la resistencia obedece a cambios a nivel del genoma, las bacterias alcanzan alta resistencia a un determinado antibiótico, y muchas veces a múltiples agentes [6].

Debido a la alta densidad de la comunidad microbiana intestinal, existe un alto riesgo de transferencia de genes de resistencia a otros microorganismos del mismo ecosistema, lo que puede ocurrir por incorporación de fragmentos de ADN libre proveniente de bacterias muertas y lisadas, o por transferencia de plásmidos conteniendo un gen de resistencia. Los microorganismos resistentes a antibióticos, tanto comensales como patógenos, alcanzan el medio externo con la evacuación de las heces del animal portador. En el exterior, las bacterias intestinales utilizan mecanismos de supervivencia como la aerotolerancia, latencia, y esporulación hasta llegar a un nuevo hospedador [7]. La transmisión de resistencias puede ocurrir por el contacto directo con las heces de animales portadores en las granjas y en establecimientos de faena. De manera indirecta, la transmisión se produce a través de efluentes o alimentos de origen animal contaminados, y por contacto entre seres humanos, cuando uno de ellos es portador de una población microbiana con genes de resistencia [8].

Una vez ingeridas por un nuevo hospedador, las bacterias alcanzan el intestino, donde deben competir con la microbiota residente para su establecimiento. Los patógenos utilizan los mismos mecanismos de la microbiota comensal, pero pueden lograr la colonización del hospedador induciendo la expresión de factores de virulencia, como toxinas, mucinasas, adhesinas, invasinas, que interfieren con el metabolismo intestinal, pueden provocar inflamación y perturbar la microbiota residente del receptor. El metabolismo de los nutrientes y la replicación promueven la persistencia del patógeno e inciden sobre su potencial transmisión convirtiendo al individuo receptor en un donante [7].

La prohibición del uso de APC, ha aumentado la incidencia de infecciones propias del animal y, actualmente, se estima que las enfermedades causan el 20% de las pérdidas económicas de la producción pecuaria en el mundo. El 60% de las enfermedades infecciosas en humanos son zoonóticas, lo que evidencia el impacto que tiene el aumento de las enfermedades durante la producción animal. Aunque la prohibición del uso de APC en la Unión Europea y Estados Unidos se encuentra vigente desde

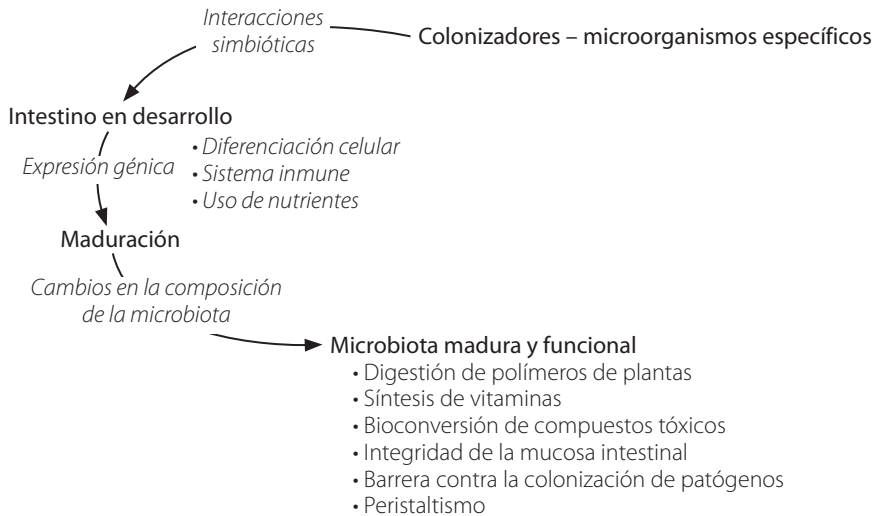
hace varios años, un gran número de países no ha adoptado todavía esta restricción y tampoco cuentan con organismos de control en la etapa de producción primaria, lo que podría llevar al aumento del uso de APC en paralelo a la demanda de productos alimenticios de origen animal, especialmente en países que comienzan a reemplazar la producción animal extensiva por intensiva [9].

Algunos patógenos intestinales, como *Campylobacter*, *Salmonella*, algunas cepas de *E. coli* y *Clostridium*, pueden alcanzar la cadena alimentaria, ser causa de enfermedades en el hombre y un problema para la salud pública. Las enfermedades transmitidas por los alimentos (ETAs) son una causa importante de morbilidad y mortalidad en humanos en todo el mundo, por lo que es necesario extremar las medidas de control, tanto en la fase de producción animal primaria como en las etapas subsiguientes de la cadena alimentaria, para minimizar el riesgo de transmisión de patógenos. Sin embargo, resulta claro que la principal forma de control consiste en evitar su proliferación a nivel intestinal.

Los conocimientos disponibles sobre la ecología intestinal, factores que predisponen a la infección y proliferación de patógenos intestinales, y los mecanismos de defensa del hospedador animal, son fundamentales para desarrollar estrategias de control de las enfermedades y de su transmisión al hombre, que permitan el reemplazo de APC en la producción animal.

III. LA MICROBIOTA INTESTINAL DE ANIMALES DE GRANJA

Al momento del nacimiento, el intestino de los vertebrados es aún inmaduro. Los animales parecen tener un programa conservado de interacciones con los microorganismos con los que han co-evolucionado, lo que incide sobre la selección de las bacterias que colonizan el intestino, en una etapa previa o a partir del nacimiento [10]. En la luz intestinal, éstas encuentran los nutrientes necesarios para su proliferación y establecen relaciones simbióticas con su hospedador (ver **Figura 1**). La colonización microbiana, a su vez, induce cambios en la homeostasis del epitelio intestinal, debido al aumento de la expresión de genes relacionados con la proliferación y diferenciación celular, la función inmune y la utilización de nutrientes. Así, el establecimiento de los microorganismos es fundamental para el desarrollo y maduración del intestino.

Figura 1. Eventos de la colonización y sucesión microbiana intestinal en animales.

Los cambios que se producen durante la maduración se acompañan a su vez de cambios progresivos en la composición de la comunidad microbiana intestinal hasta que ésta alcanza la complejidad de una microbiota comensal madura y funcional. Entre sus efectos beneficiosos, la microbiota intestinal está involucrada en la degradación de nutrientes complejos como las proteínas, y en la hidrólisis y fermentación de polímeros de plantas, siendo esto último de particular importancia en animales herbívoros. También es responsable de la síntesis de vitaminas, bioconversión de compuestos tóxicos a residuos no tóxicos, mantenimiento de la peristalsis y de la integridad de la mucosa intestinal, además de actuar como una barrera frente a la colonización por patógenos (ver **Figura 1**).

La caracterización de las comunidades microbianas en los distintos animales y de los procesos metabólicos que llevan a cabo los microorganismos, aporta información de gran valor para el desarrollo de estrategias de nutrición adecuadas, y de programas de prevención de salud que permitan limitar el uso de antibióticos con fines tanto profilácticos como terapéuticos.

III.A. MICROBIOTA DE AVES

La avicultura es, actualmente, el sistema productivo animal más eficiente gracias a un proceso de selección genética que se desarrolló durante varias décadas. En animales adultos genéticamente seleccionados, las funciones bioquímicas del ave, coordinadas con la actividad de su microbiota intestinal, permiten el máximo aprovechamiento de los alimentos y la producción de proteínas de alta calidad.

Estudios recientes de Wei y col. [11], utilizando todos los datos disponibles sobre microbioma de aves de corral, mostraron la existencia de aproximadamente

900 especies, clasificadas en 13 filos, de los cuales Firmicutes representa el 70%, Bacteroidetes el 12.3% y Proteobacteria el 9,3%, abarcando entre estos tres filum más del 90% de las secuencias analizadas. Entre los géneros predominantes se ubican *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Clostridium* y *Ruminococcus*. Entre las Actinobacterias, *Bifidobacterium* representa sólo el 1% de las secuencias encontradas, mientras que las Archeas están representadas sólo por algunas secuencias de *Euryarcheota*, confirmando la escasez de metanógenos en las aves.

La colonización microbiana del tracto intestinal en estos animales puede iniciarse en la etapa de formación del huevo en el oviducto de la madre, o en el periodo previo a la eclosión con el ingreso de microorganismos a través de poros de la cáscara del huevo [12, 13]. Después del nacimiento, la colonización continúa con microorganismos provenientes del ambiente externo, en la granja de cría o durante el transporte a ellas [14]. La complejidad de la microbiota intestinal aumenta durante las primeras semanas de vida, mientras la variación individual disminuye con el aumento de la edad del animal [15]. Los principales grupos bacterianos encontrados en el buche y estómago, incluyen a *Lactobacillus*, *Clostridiaceae*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium* y *Enterobacteriaceae*.

La microbiota del intestino delgado completa su conformación en aproximadamente dos semanas después del nacimiento, por lo cual, tanto las funciones digestivas como las de defensas del animal frente a infecciones no se desarrollan completamente hasta después de los primeros 15 días de vida. Durante este período, la salud del animal depende, casi completamente, de los anticuerpos transmitidos por la madre a través del huevo [16]. El intestino delgado aún en las aves adultas tiene baja diversidad bacteriana, lo que se relaciona con el rápido tránsito de los alimentos y menor tiempo de retención comparado al de otros animales y el hombre. Los principales microorganismos alojados en el intestino delgado son *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Clostridiaceae*, y *Enterobacteriaceae*. La microbiota del intestino grueso y de los ciegos alcanza estabilidad después de las tres o cuatro semanas de vida del animal debido a su mayor complejidad [17] y, coincidiendo con un mayor tiempo de retención de los alimentos, los ciegos alcanzan mayor recuento de microorganismos. Predominan *Clostridiaceae*, *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium*, y otros anaerobios obligados como *Faecalibacterium*, *Butyrivibrio*, *Megamonas*, *Roseburia*, *Ethanoligenes*, *Hespellia*, *Veillonella*, y *Anaerostipes* [11]. El análisis metagenómico muestra la presencia de gran cantidad de secuencias que corresponden a glicosil hidrolasas. Se encuentran genes que codifican enzimas de la degradación de celulosa y xilanos, sugiriendo la capacidad de degradar polisacáridos no amiláceos [18]. El metagenoma cecal muestra, además, la presencia de varias vías metabólicas que conducen a la producción de ácidos grasos de cadena corta [19]. Las heces de aves están colonizadas por *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Bacillus*, *Eubacterium*, y *Fusobacterium*. El análisis metaproteómico de las heces muestra presencia de proteasas y enzimas relacionadas a glucólisis [20].

La rentabilidad de la producción pecuaria depende, entre otros factores, de la

calidad del alimento que se usa y de la capacidad del animal para transformarlo en masa corporal, o en otros productos objeto de la actividad. La relación entre el alimento consumido y el peso ganado por el animal en un periodo de prueba se puede expresar como Índice de Conversión Alimenticia (ICA), mientras la Eficiencia Alimenticia (EA), representa el peso ganado por el animal en relación a la cantidad de alimento ingerido para obtenerlo. Los animales con menores requisitos de energía de mantenimiento, pueden obtener mayor peso corporal cuando los alimentos se digieren de manera adecuada. Esto se interpreta como un mejor aprovechamiento de nutrientes, y puede relacionarse con la actividad de la microbiota intestinal. La pirosecuenciación de la región V3 del gen del ARN 16S, ha demostrado que bacterias que degradan celulosa y almidón y bacterias que producen butirato en el ciego, incluyendo a *Clostridium*, *Ruminococcus* y *Bacteroides*, se asocian con un valor más bajo de ICA [21]. En otro estudio, amplificando la región V4 del gen del ARNs 16S, se determinó la relación entre la composición de la microbiota del tracto gastrointestinal y la ganancia de peso corporal de aves alojadas y alimentadas de la misma manera. Se estableció que la presencia de *Streptococcus*, en el íleon, y *Akkermansia*, tanto en íleon como en ciego, se relaciona negativamente con la ganancia de peso corporal; por el contrario, *Bifidobacterium*, en íleon, y *Lactococcus*, en el ciego, favorecen la ganancia de peso del animal [22].

Un bajo aprovechamiento de nutrientes consumidos, con exceso de alimentos no digeridos en el intestino, pueden ser factores predisponentes a la infección por diferentes patógenos. Ente los patógenos encontrados en el intestino de aves, *Campylobacter* puede alcanzar un recuento elevado, del orden de 10⁷ UFC/g, aunque se acepta que en general no produce enfermedad en el animal. Las especies de *Salmonella*, en cambio, se encuentran en bajo nivel y esporádicamente, pero causan enfermedad en el animal dependiendo de la edad, estado inmunológico y serovariedad. En aves, *E. coli* alcanza un recuento moderado en el intestino y tiene importancia principalmente en la transmisión de genes de resistencia a antibióticos a la microbiota intestinal; la variedad patógena para aves de corral, *E. coli* APEC, produce enfermedad respiratoria pero no se relaciona con el patógeno aislado de la cadena alimentaria. *Clostridium perfringens* se encuentra como bacteria comensal en las aves y en bajo número, pero puede ser causa de enteritis necrotizante especialmente en animales con dietas excesivamente ricas en polisacáridos solubles resistentes a digestión, y transmitirse al hombre a través de productos alimenticios de origen aviar.

III.B. MICROBIOTA DE PORCINOS

Los cerdos se parecen al ser humano en términos de anatomía del tracto gastrointestinal, fisiología, régimen dietario y digestibilidad de nutrientes [23]. Deusch y col. [18] analizaron la microbiota de cerdos por amplificación de las regiones V1-V3 del gen del ARNr 16S y posterior pirosecuenciación de los amplicones. Se determinó la presencia casi exclusiva de los filos *Firmicutes* y *Proteobacteria* en el lumen del íleon,

mientras que el ciego y la primera porción del colon mostraron mayor diversidad, con *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* y *Spirochetes* como los filos mayoritarios. *Bacteroidetes* representó casi la mitad del microbioma en el intestino grueso, con presencia de genes relacionados a la degradación de polisacáridos. Por el contrario, *Firmicutes* mostró abundancia de genes asociados a la utilización de moléculas de menor tamaño, aminoácidos y monosacáridos, sugiriendo la cooperación de las poblaciones de la microbiota en el metabolismo de los nutrientes.

El análisis metagenómico de las heces, reveló abundancia de Firmicutes no clasificados, *Bacteroidales*, *Clostridiales*, *Spirochetales*, *Gammaproteobacteria* no clasificadas y *Lactobacillales*, como los principales órdenes. Las Arqueas representaron menos del 1% del total de secuencias analizadas en el intestino de cerdos, con presencia de *Methanomicrobia* y *Thermococci*.

McCormack y col. [24] mostraron la relación entre la composición de la microbiota de cerdos y la eficiencia en el consumo de alimentos (EA). Los animales se agruparon de acuerdo a la eficiencia para analizar la composición microbiana en diferentes regiones del intestino, los metabolitos y la morfología intestinal durante la vida del animal. A diferencia del estudio de Deusch y col. [18], McCormack y col. encontraron mayor abundancia de *Firmicutes* y *Actinobacterias* en el íleon, y *Firmicutes* y *Bacteroidetes* en las restantes regiones del intestino. *Proteobacteria* fue más abundante en íleon y ciego que en heces, mientras *Spirochetes* sólo estuvo presente en el ciego. A nivel de género, observaron correlación positiva entre la presencia de *Butyrivibrio* y la fermentación de carbohidratos complejos en animales de mayor eficiencia alimentaria a la edad del destete, coincidiendo con la incorporación de cereales en la dieta. En estos animales observaron, además, abundancia de *Prevotella* y miembros de *Bacteroidetes*, coincidiendo con la mayor capacidad de estos microorganismos para fermentar carbohidratos. Con respecto a la morfología intestinal, observaron mayor longitud de vellosidades, menor profundidad de criptas, menor número de células caliciformes y menor producción de mucinas en animales de mayor eficiencia en la conversión del alimento, sugiriendo una relación entre la eficiencia alimentaria y la mayor superficie de absorción intestinal, con menor interferencia en la captación de nutrientes por la capa de mucus superficial. Por otra parte, demostraron la existencia de bacterias con actividad proteolítica, por la presencia de ácido isobutírico, derivado de la fermentación de valina. Un hallazgo importante en el íleon de animales de mejor eficiencia alimentaria, fue la menor abundancia de *Rhodococcus*, un género que incluye especies que causan enfermedades en cerdos, lo que podría interpretarse como indicativo de un estado más saludable en animales de mejor EA [24].

III.B. MICROBIOTA DE RUMIANTES

El rumen alberga un complejo microbioma constituido mayoritariamente por bacterias (10¹⁰/mL), y en menor proporción arqueas, protozoarios y esporas de hongos [25]. De acuerdo a estudios realizados por Rey y col. (2013), la colonización del

rumen se inicia después del nacimiento del animal, es secuencial, y se produce en tres etapas coincidiendo con cambios en la alimentación. Hasta los 3 días de vida, se establecen bacterias que provienen de la vagina de la madre, la piel, el calostro y el ambiente, particularmente de los filos *Proteobacteria* (70% del total), *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* y *Fusobacteria*. A nivel de género, estos microorganismos están representados mayormente por *Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus*, entre los anaerobios obligados, y *Pasteurella* y *Streptococcus*, entre los facultativos. En un segundo estadio, entre los 3 y los 12 días, los animales consumen leche en reemplazo del calostro inicial. En este periodo, predomina *Bacteroides*, aunque son importantes también *Prevotella*, *Actinobacillus*, *Fusobacterium* y *Streptococcus*, que aportan al rumen su actividad fermentativa. Al final de este periodo, cuando el animal comienza a consumir concentrado, la comunidad microbiana comienza a modificarse; se observa disminución de *Bacteroides*, y se detecta *Succinivibrio* y producción de ácidos grasos volátiles. El tercer estadio, se caracteriza por el aumento de consumo de concentrado hasta representar el mayor porcentaje de la dieta, lo que conduce a cambios en la composición de la microbiota ruminal, con descenso de *Actinomyces*, *Bacteroides*, *Streptococcus*, *Fusobacterium*, y aumento de *Proteobacteria*, entre estas, *Prevotella* y *Coriobacterineae* [26].

Un estudio metagenómico reciente del rumen de animales adultos [27], permitió resolver los genomas ruminales a nivel de filo, mostrando predominio de *Firmicutes* (50%), *Bacteroidetes* (36%), *Actinobacteria* (3,5%), *Proteobacteria* (3,1%), *Euryarchaeota* (3,1%) y *Spirochaetes* (1%). A nivel de especies detectaron la presencia de *Bacillus licheniformis* que codifica enzimas que degradan celulosa y hemicelulosa; *Kandleria vitulina*, positivamente relacionada con el rendimiento de leche y negativamente relacionada con las emisiones de metano; *Acidaminococcus fermentans*, un productor de hidrógeno que se asocia a la producción de metano por reacción con dióxido de carbono; *Megasphaera* spp., que produce una variedad de ácidos grasos volátiles; *Bifidobacterium merycicum*, fermentador de almidón con producción de ácido acético y láctico; y *S. bovis*, considerada una bacteria clave en la producción de ácido láctico, y responsable de la acidosis ruminal. También detectaron la presencia de especies de *Methanobrevibacter*, *Methanomethylophilus* y *Methanosphaera*, productoras de metano a partir de CO₂, metanol y acetato, respectivamente. Los genomas analizados permitieron predecir la presencia de glicosido hidrolasas (GHs), glicosil transferasas (GTs), polisacárido liasas (PLs), carbohidrato esterasas (CEs) y otras enzimas accesorias. GHs y GTs abundan en *Prevotellaceae* y otros *Bacteroidales*, *Fibrobacteres* y algunos *Clostridiales*, y, en cambio, están ausentes en las *Archaea* y en *Proteobacteria* del rumen.

La microbiota intestinal participa en diferentes aspectos de la vida del animal, incluyendo el desarrollo del sistema inmunológico y el balance energético. Un crecimiento eficiente y baja incidencia de enfermedades, son condiciones indispensables para una producción animal rentable. Oikonomou y col. [28] determinaron el perfil microbiano de terneros durante las primeras siete semanas de vida, diferenciando grupos

de animales de alto o bajo peso corporal, y grupos afectados o no con diarrea en las primeras semanas. En este estudio concluyeron que la presencia de *Faecalibacterium* sp. en la primera semana de vida del animal, estaba asociado con mayor ganancia de peso y baja incidencia de diarrea en las semanas previas al destete, lo que parece estar relacionado con su capacidad para producir ácido butírico a partir de acetato, dado que el primero es intensamente utilizado como fuente de energía por el epitelio del rumen y el epitelio colónico. La menor incidencia de diarreas se atribuyó principalmente a la actividad antiinflamatoria de *Faecalibacterium*.

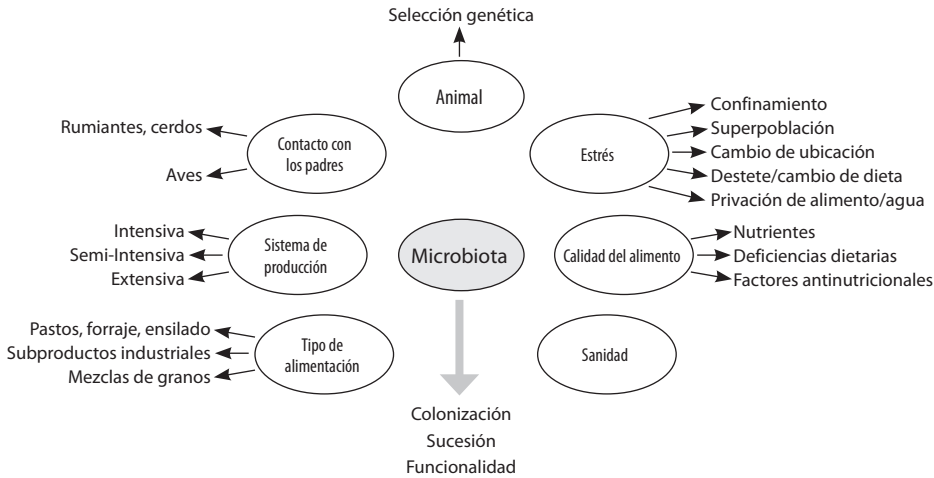
La producción de leche es también un objetivo de la ganadería que depende de varios factores, como la genética del animal, factores ambientales, alimentación, estado inmunológico, entre otros. Jewell y col. [29] evaluaron la eficiencia en la producción de leche en diferentes periodos de dos ciclos de lactación de vacas Holstein, con el objetivo de determinar si la comunidad microbiana del rumen tenía influencia en la productividad. De los resultados de este estudio, concluyeron que la diferencia entre animales con alta y baja eficiencia de lactación tenía mayor relación con la presencia de determinados miembros en la comunidad del rumen que con la diversidad total de la microbiota ruminal. Una baja eficiencia en la lactación se asoció con alta prevalencia de *Anaerovibrio* y *Butyrivibrio*, mientras la alta eficiencia de lactación se relacionó con comunidades ruminales de mayor abundancia de *Coprococcus*.

IV. FACTORES QUE AFECTAN A LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA PRODUCCIÓN INTENSIVA

Diferentes factores externos influyen sobre la sucesión microbiana intestinal durante el desarrollo del animal de cría intensiva, y sobre la composición de la microbiota del adulto. Entre éstos, los más significativos son la relación con los progenitores y otros adultos (crecimiento aislado o en contacto con adultos), tipo y forma de alimentación (fórmulas a base de granos, pasturas o ensilados), cambios en la composición o tipo de alimentos (el cambio de pastura a granos más fácilmente fermentables, y el destete, con una microbiota aún inmadura), cambios fisiológicos durante el desarrollo y madurez sexual, interacción con el ambiente (confinamiento en jaulas, galpones, o cría en corrales a cielo abierto), traslado de animales (a diferentes alojamientos o lugares geográficos), y medidas higiénicas de los establecimientos (limpieza, calidad microbiológica del agua y almacenamiento de los alimentos) (ver **Figura 2**). Estos factores influyen sobre el balance microbiano en el tracto gastrointestinal y, consecuentemente, afectan la función digestiva, eficiencia alimentaria, el bienestar y la salud de los animales.

Una producción segura supone una combinación de estrategias que promuevan la correcta colonización microbiana intestinal en los primeros días de vida y la sucesión microbiana posterior hasta el establecimiento de una microbiota funcional.

Figura 2. Factores que influyen en la colonización y en la composición microbiana final en el intestino del animal adulto



En general, el bienestar animal en los sistemas de producción intensiva depende de causas comunes de estrés, que están principalmente relacionadas con los sistemas de alojamiento y prácticas de manejo; el estrés es una respuesta biológica a factores que alteran el equilibrio fisiológico normal [30]. En los sistemas modernos de producción, los animales se alojan en grupos grandes y homogéneos, en ambientes cerrados (establos y corrales), que ejercen presión sobre su capacidad de adaptación. La sobrepoblación y la manipulación humana de los animales, pueden ser causas de estrés en estos sistemas. Otros factores comunes de estrés incluyen la nutrición inadecuada, la privación de agua y/o alimentos, los cambios climáticos y el transporte a lugares donde los ingredientes de los piensos están más disponibles o para la matanza, causando cambios en la estructura social a través de la separación y mezcla de animales durante el transporte. Estos desafíos perturban la homeostasis de los animales y conducen a una respuesta adaptativa que se activa en un intento de restablecer el equilibrio. Esta respuesta reduce la aptitud de un animal, lo que puede manifestarse como imposibilidad de lograr estándares de producción o, de manera extrema, la enfermedad y muerte.

El estrés puede conducir a importantes cambios en la respuesta inmune y, en consecuencia, en la susceptibilidad a la infección. Por otra parte, produce liberación de catecolaminas, lo que lleva a una producción disminuida de ácido y retraso en el vaciamiento gástrico, con motilidad intestinal y tránsito colónico acelerados. Como consecuencia, el aumento del pH en el estómago conduce a una mayor probabilidad de que los patógenos de origen alimentario como *Escherichia coli*, *Salmonella* y *Campylobacter*, sobrevivan al paso gástrico y alcancen viables el tracto gastrointestinal. Adicionalmente, se ha observado un aumento en la permeabilidad de la mucosa

intestinal en respuesta a estrés psicológico y físico, que conduce a la translocación de microorganismos desde el lumen intestinal a los tejidos. En consecuencia, los animales bajo estrés se vuelven más susceptibles a infecciones nuevas, y con mayor probabilidad de transportar patógenos en el tracto gastrointestinal y tejido linfoide asociado.

Con respecto a la dieta de los animales, es fundamental que aporte los nutrientes adecuados y en cantidad suficiente según la edad y el animal del que se trate. Los cambios en la composición de la dieta durante el crecimiento animal influyen sobre la estabilidad de la microbiota intestinal y la susceptibilidad a infecciones. Debido a esto, son estadios críticos el inicio de la lactancia y el destete en cerdos y rumiantes, y el cambio de una dieta con alto contenido de fibras a otra con alto contenido de carbohidratos fácilmente fermentables en la etapa de engorde de terneros en *feedlot*, lo que lleva a la necesidad de formular las dietas para un cambio progresivo en la alimentación.

V. USO DE ADITIVOS EN LA PRODUCCIÓN ANIMAL

La industria de los alimentos hace esfuerzos para lograr alimentos con mayor digestibilidad, que promuevan una correcta nutrición animal, eviten la acumulación de alimentos mal digeridos en el intestino y la proliferación de patógenos intestinales. Dependiendo del animal, el esfuerzo se ha centrado en la obtención de aditivos dietarios que contienen una o más enzimas, entre estas, proteasas, glicosidasas, glucanasas, feruloyl esterases, y en el desarrollo de inoculantes bacterianos. Estos tienen la función de controlar microorganismos potencialmente patógenos en el alimento, favorecer la pre-digestión de fibras y reducir factores antinutricionales presentes en los granos de algunos cereales y leguminosas, como los α -galactósidos, xilanos, mananos, taninos, fitatos, inhibidores de proteasas, y lectinas vegetales, que interfieren en una correcta digestión de los alimentos. Otros aditivos actúan directamente inhibiendo o destruyendo microorganismos patógenos, como los ácidos orgánicos y algunos extractos vegetales por su contenido de alcaloides, flavonoides, polifenoles, o aceites esenciales, que tienen actividad antimicrobiana [31].

La tendencia a la erradicación de APC se ha extendido progresivamente en el mundo, aunque todavía no se ha logrado sustituirlos de manera realmente satisfactoria. Los ácidos orgánicos y extractos vegetales con acción antimicrobiana, son sólo parcialmente efectivos en el control de patógenos y pueden limitar el desarrollo de algunas bacterias comensales. Las enzimas utilizadas para mejorar la digestión de alimentos, evitan la acumulación de nutrientes no utilizados en el tracto digestivo y contribuyen a la nutrición, pero no garantizan una correcta colonización y balance microbiano intestinal necesario para la protección frente a infecciones. Las paredes celulares de levaduras como *Saccharomyces cerevisiae*, ricas en α -D-mananos y β -D-glucanos, promueven un estado saludable estimulando el sistema inmunológico y bloqueando la

adhesión de patógenos al epitelio intestinal. Sin embargo, su administración no necesariamente conduce a una mejora en el estado nutricional del animal. Igualmente, los oligosacáridos no digeridos por las enzimas digestivas del animal, conocidos como oligosacáridos prebióticos, pueden estimular selectivamente el desarrollo de determinadas bacterias intestinales mejorando el balance intestinal y las defensas del hospedador; sin embargo, los resultados obtenidos al estudiar la promoción del crecimiento animal con el uso de prebióticos son contradictorios [32]. Finalmente, los microorganismos utilizados como probióticos, resultan una alternativa con gran potencial para el reemplazo de APC en la producción animal. Dado que se incorporan al ecosistema intestinal como organismos vivos, los probióticos son capaces de desarrollar en el animal, y establecer interacciones con la microbiota residente y con el hospedador que resultan en beneficios para el animal. Este concepto se resume en la definición de probióticos del Grupo de Trabajo conjunto de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura, y la Organización Mundial de la Salud [33]. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), distingue a los microorganismos que se utilizan en la alimentación animal, no con el término probióticos sino como productos microbianos para alimentación directa (DMF, por sus siglas en inglés).

El Código de Prácticas sobre Buena Alimentación Animal CAC / RCP 54-2004 de la Comisión del Codex Alimentarius (CAC), agrupa a enzimas, reguladores de la acidez, oligoelementos, vitaminas, microorganismos, con el nombre de aditivos para piensos, por lo cual los probióticos para animales quedan incluidos con esta denominación.

En la UE, los aditivos para piensos se agrupan como aditivos tecnológicos; sensoriales; nutricionales; zootécnicos; y coccidiostáticos e histomonastatos [34]. Los probióticos quedan incorporados entre los estabilizadores de la flora intestinal, que constituyen un grupo funcional entre los aditivos zootécnicos.

VI. MODO DE ACCIÓN DE LOS PROBIÓTICOS PARA ANIMALES

Actualmente, es posible encontrar diferentes clases de probióticos para animales. Pueden ser bacterianos o no bacterianos, formadores o no de esporas, de mono o multiespecies/cepas, autóctonos o autóctonos. Sus efectos en producción animal se determinan a través de diferentes indicadores. El número de animales infectados por un determinado patógeno, número de animales enfermos, y la mortandad, son indicadores de salud. La cantidad de alimento consumido, ganancia de peso, producción de leche o huevos, y la eficiencia alimentaria, son indicadores de producción. La calidad de la producción se mide por indicadores de calidad de los alimentos producidos, como la terneza de la carne y la cantidad de grasa depositada [35]. En el intestino, el efecto de los probióticos se puede determinar mediante parámetros fisiológicos, como la actividad de enzimas digestivas; parámetros histológicos, como la morfología del epitelio intestinal; y parámetros microbiológicos, como la composición de las

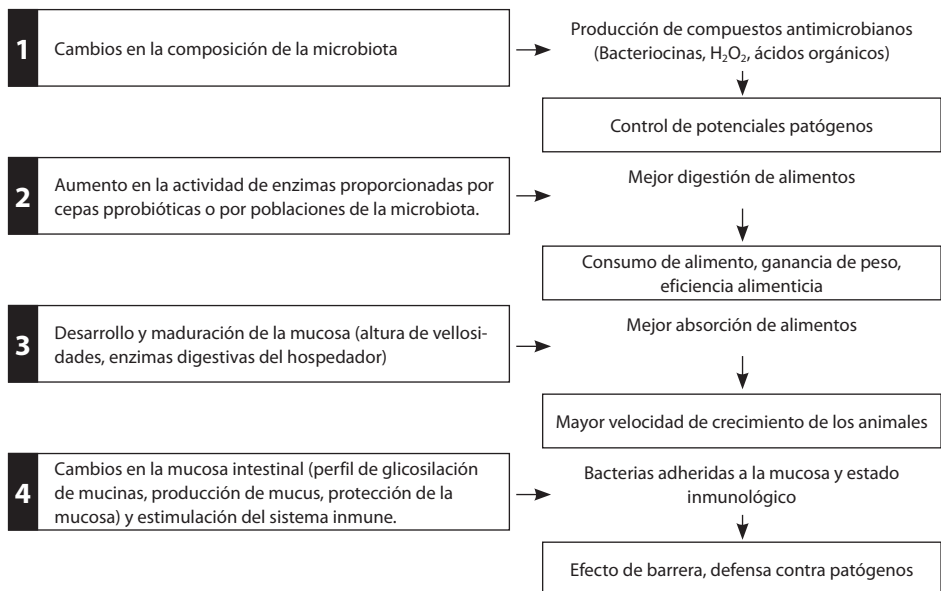
poblaciones y la cantidad de metabolitos microbianos producidos

Dependiendo del microorganismo administrado, es posible observar cambios en el balance microbiano intestinal, con aumento del tamaño de algunas poblaciones específicas capaces de producir ácidos orgánicos, bacteriocinas, HidrógenoO₂, con actividad antimicrobiana y llevar a la disminución de otras poblaciones sensibles a estos compuestos, como ocurre con muchos patógenos intestinales.

La presencia de algunos probióticos en el intestino, se pone en evidencia al detectar la presencia de actividades enzimáticas del microorganismo usado o el aumento en la actividad de enzimas propias de las poblaciones estimuladas por el probiótico. Es el caso del aporte de actividad fitasa de algunas bacterias lácticas y bifidobacterias, feruloyl esterases de lactobacilos, α-amilasa, proteasas y celulasas de *Bacillus amyloliquefaciens*. El aumento de actividades de enzimas que participan en la digestión de nutrientes puede manifestarse, en el animal, como una mejor conversión del alimento en masa muscular, lo que conduce al aumento de peso en menor tiempo, indicando una alimentación más eficiente.

Muchos probióticos estimulan el desarrollo y maduración de la mucosa intestinal. El estudio morfométrico de distintas regiones del intestino permite poner en evidencia el aumento de altura de las vellosidades intestinales, indicando una mayor superficie de absorción de nutrientes, lo que promueve el crecimiento del animal. En muchos casos se detecta aumento de la actividad de enzimas del hospedador localizadas en el ribete en cepillo, como sacarasa y maltasa, que facilitan la hidrólisis de disacáridos y absorción de azúcares simples (ver **Figura 3**).

Figura 3. Modo de acción de los probióticos y efectos en el animal.



Algunos cambios en la estructura de la mucosa intestinal refuerzan la función de barrera frente a microorganismos patógenos. En este sentido, es posible observar aumento del número y tamaño de las células caliciformes, productoras del mucus intestinal, y mayor espesor en la capa de mucus que bordea al epitelio. Algunos probióticos inducen cambios en el patrón de glicosilación de las mucinas constituyentes del mucus, modificando el perfil de bacterias adheridas a él. Tanto la producción y secreción de mucus como los cambios producidos en la glicosilación de mucinas, pueden facilitar la eliminación de patógenos intestinales protegiendo al animal de infecciones. Por otra parte, la administración de probióticos puede determinar cambios en el estatus inmunológico de los animales, modulando parámetros de inflamación, inmunidad celular y humoral.

VII. USO DE PROBIÓTICOS EN LA PRODUCCIÓN ANIMAL

La eficiencia de los probióticos depende de varios factores, como la raza del animal, sistema productivo, edad del animal, probiótico administrado, dosis usada, y forma de transpote del probiótico.

En la producción de pollos parrilleros, los probióticos pueden contribuir a la prevención de enfermedades entéricas como salmonelosis [36, 37] y campilobacteriosis [38], de gran interés por ser causadas por patógenos zoonóticos. Diferentes géneros de bacterias probióticas como *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Pediococcus*, y *Bifidobacterium*, se incluyen en productos probióticos comerciales principalmente por el efecto inhibitorio de los ácidos láctico y acético que producen. De manera reciente, se ha demostrado la capacidad de bacterias del grupo lácteo de *Propionibacterium*, aisladas de ciego de gallinas, para inhibir *Salmonella* [39] por producción de ácidos propiónico y acético, y competir con el patógeno en la adhesión al epitelio de aves en ensayos ex vivo. Recientemente, se ha demostrado que la administración de estas propionibacterias produce cambios en la morfología de la mucosa y patrón de glicosilación de mucinas que podrían participar en la protección frente a infecciones [40]. Otras enfermedades infecciosas que causan pérdidas significativas a la producción son la enteritis necrotizante, producida por *Clostridium perfringens* y las coccidiocis producidas por parásitos. *Bacillus subtilis* ha mostrado ser eficiente en el control de clostridios [41] y en combinación con bacterias lácticas y bifidobacterias, en el control de coccidios [42].

Los probióticos también se han utilizado en aves para lograr mejoras en el crecimiento del animal. En estudios realizados con *Bacillus amyloliquefaciens* [43], *B. subtilis* [44], *E. faecium* [45], y *S. cerevisiae* [46], se obtuvieron mejoras en el crecimiento de los animales y un mayor desarrollo de la mucosa intestinal, con aumento del área de absorción de nutrientes. Se ha informado también que combinaciones de ciertas cepas probióticas de especies como *L. salivarius* y *L. parvulus* [37], o especies de *Lactobacillus*, *Enterococci* y *Bifidobacterium* [47], lograron aumentar la actividad de enzimas digestivas del animal. Algunos probióticos, con capacidad para eliminar

factores antinutricionales, como las lectinas vegetales citotóxicas presentes en pequeñas cantidades en los alimentos, aumentan indirectamente la actividad de enzimas digestivas [47, 48, 49].

Con respecto a la producción y calidad de huevos, en términos de peso, espesor de la cáscara, contenido de colesterol, y viscosidad de la albúmina, el uso de probióticos en las granjas ha mostrado efectos variables. Sin embargo, el balance de la microbiota intestinal hacia una mayor producción de ácidos grasos de cadena corta en gallinas ponedoras, podría incrementar el contenido de hierro y calcio en huevos. Gultemirian y col. [50] han mostrado que el transporte ex vivo de estos minerales a través del epitelio de gallinas ponedoras, dirigido por ácidos acético, propiónico y butírico, ocurre a las concentraciones alcanzadas durante la fermentación microbiana cecal. Luo y col. [51], mostraron un efecto positivo en la producción de huevos, cuando administran *Propionibacterium jensenii* a gallinas ponedoras.

En la producción de cerdos, el efecto de probióticos sobre la ganancia de peso corporal, no siempre ha dado resultados concluyentes. Sin embargo, el uso de diferentes especies de *Bacillus* ha mostrado en general disminución de la tasa de conversión alimenticia, como en los estudios de Alexopoulos y col. [52] con BioPlus 2B, un producto comercial que contiene *B. licheniformis* y *B. subtilis*.

Se han obtenido mejores resultados en el uso de probióticos como promotores de salud en cerdos. Desde el nacimiento y hasta después del destete, los cerdos son muy sensibles a infecciones por bacterias patógenas como *E. coli*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Salmonella* y *Listeria*, además de sufrir infecciones por parásitos y virus. *B. licheniformis* y *B. subtilis* incorporados a la dieta de cerdos, reducen la morbilidad y mortalidad en diferentes estadios de crecimiento [53]. Se ha mostrado que *B. licheniformis* y *B. toyonensis* reducen la incidencia y severidad de diarreas post-destete [54]. *S. boulardii* y *P. acidilactici* son efectivos en la reducción de *E. coli* en animales destetados [55], mientras *Lactobacillus sobrius* reduce la incidencia de *E. coli* enterotoxigénica en el íleon de cerdos infectados [56].

Los probióticos más usados en la producción de rumiantes, incluyen a levaduras como *Saccharomyces cerevisiae*, bacterias lácticas y propionibacterias. El efecto de las levaduras no ha sido totalmente dilucidado, pero probablemente producen cambios en la velocidad y perfil de fermentación del rumen. Algunas levaduras estabilizan el pH ruminal, favoreciendo el crecimiento de protozoarios que degradan celulosa; la proliferación microbiana permite a los rumiantes obtener una fuente de proteínas y energía adicional al digerir a los microorganismos en el estómago. Las levaduras estimulan también el desarrollo de especies como *Megasphaera elsdenii* o *Selenomonas ruminantium*, que consumen lactato disminuyendo el riesgo de acidosis ruminal [57]. Otros probióticos, como *Propionibacterium sp.*, producen ácidos grasos de cadena corta a partir de lactato, con un efecto similar sobre el pH del rumen. Las levaduras administradas durante la preñez mejoran la ganancia de peso y luego la producción de leche. Propionibacterias mejoran la ganancia de peso en el ternero en la etapa del destete.

En relación a la salud del animal, Wisener y col. [58], demostraron que los probióticos previenen la proliferación y diseminación de *E. coli* O157:H57, y que la combinación probiótica más efectiva fue la de *L. acidophilus* y *P. freudenreichii*. La administración de probióticos protege también de diarreas y pérdida de peso causadas por estrés, y tiene el efecto adicional de reducir la contaminación ambiental por el metano generado por los rumiantes.

VIII. PROTECCIÓN DEL MEDIOAMBIENTE

La demanda creciente de alimentos ha impulsado el crecimiento de la producción pecuaria en el mundo, generando fuertes repercusiones ambientales debido a la contaminación por desechos y emisiones de gases que derivan de la actividad y que contribuyen al efecto invernadero. Alrededor del 44% de las emisiones de gases corresponden al metano, y el resto se distribuye en proporciones similares entre el CO₂ y N₂O. En total, representan el 14,5% de todas las emisiones generadas por el hombre [59].

Las principales contribuciones al CO₂ relacionadas a la producción pecuaria, derivan de la expansión de tierras destinadas al cultivo de alimentos para animales; producción, procesamiento y transporte de los alimentos utilizados; el uso de energía para ventilación o calefacción en las unidades de producción animal; y el procesamiento y transporte de los productos pecuarios entre la granja y puntos de venta. Las emisiones de N₂O se generan principalmente del estiércol y otros fertilizantes aplicados a los cultivos forrajeros, mientras que el metano se origina en la fermentación entérica de animales, principalmente los rumiantes, y durante el almacenamiento y manejo del estiércol usado como fertilizante.

El ganado vacuno es el principal productor de emisiones de gases. Representa el 65% del total del sector pecuario, y se atribuye en su mayor parte a la producción de carne vacuna. La producción de cerdos, con un 9%, y de pollos, 8%, tiene un aporte minoritario a la liberación de gases de efecto invernadero. Para los productores ganaderos, las emisiones de gases representan una pérdida de energía, nutrientes y materia orgánica del suelo, ya que sugieren la falta de eficacia en el uso de los insumos de producción. El metano liberado por la fermentación representa energía del forraje no aprovechada por el animal. La práctica demuestra que, en la producción animal, una mayor productividad se asocia a una menor emisión de gases. Esto se debe a que el uso de forrajes de alta calidad, tecnologías de producción mejoradas y líneas genéticas de alto rendimiento, permiten un mayor aprovechamiento de los nutrientes.

El control de la composición o actividad de las poblaciones microbianas del rumen, que limite la proliferación o actividad de metanógenos, ha sido muy estudiado. El uso de aditivos de distinta naturaleza, como bacteriocinas, ácidos orgánicos como málico, fumárico, acrílico, extractos de plantas conteniendo taninos o aceites esenciales, y aditivos probióticos, son algunas de las estrategias que se han utilizado. Entre

los probióticos, los más estudiados para controlar metanógenos son las levaduras y los acetógenos [60]. Las levaduras parecen actuar incrementando la síntesis microbiana o estimulando la acetogénesis reductiva, por la cual el hidrógeno necesario para la producción de metano sería consumido para la formación de ácido acético, con beneficio adicional para la producción animal. Sin embargo, en el rumen los acetógenos son menos numerosos que los metanógenos y requieren mayor cantidad de hidrógeno que estos para reducir el CO₂ a ácido acético.

Otra estrategia posible consiste en la disminución de protozoarios productores de hidrógeno, a los que se asocian los metanógenos. A pesar de ser una estrategia exitosa y que puede producir cambios estables, la eliminación de protozoarios del rumen tiene un efecto negativo en la nutrición del animal por lo que, hasta el presente, esta metodología no está en uso.

X. BIBLIOGRAFÍA CITADA

[1] Allman-Farinelli, M. Food Groups, in: *Essentials of human nutrition*. Mann, J., & Truswell, S. (Eds.). (2006). Oxford University Press. p. 383-413.

[2] De Smet, S., & Vossen, E. (2016). Meat: The balance between nutrition and health. A review. *Meat Science*, 120, 145-156.

[3] Billen, G., Lassaletta, L., & Garnier, J. (2015). A vast range of opportunities for feeding the world in 2050: trade-off between diet, N contamination and international trade. *Environmental Research Letters*, 10 (2), 025001. doi:10.1088/1748-9326/10/2/025001.

[4] Van Helden, P. D., Van Helden, L. S., & Hoal, E. G. (2013). One world, one health: humans, animals and the environment are inextricably linked—a fact that needs to be remembered and exploited in our modern approach to health. *EMBO reports*, 14 (6), 497-501.

[5] Sleeman, J. M., DeLiberto, T., & Nguyen, N. (2017). Optimization of human, animal, and environmental health by using the One Health approach. *Journal of veterinary science*, 18 (S1), 263-268.

[6] Silbergeld, E. K., Graham, J., & Price, L. B. (2008). Industrial food animal production, antimicrobial resistance, and human health. *Annu. Rev. Public Health*, 29, 151-169.

[7] Browne, H. P., Neville, B. A., Forster, S. C., & Lawley, T. D. (2017). Transmission of the gut microbiota: spreading of health. *Nature Reviews Microbiology*, 15 (9), 531.

[8] Cantas, L., Shah, S. Q. A., Cavaco, L. M., Manaia, C., Walsh, F., Popowska, M., Garelick, H., Bürgmann, H. & Sørum, H. (2013). A brief multi-disciplinary review on antimicrobial resistance in medicine and its linkage to the global environmental microbiota. *Frontiers in Microbiology*, 4, 96.

- [9] Van Boeckel T. P., Brower C., Gilbert M., Grenfell B. T., Levin S. A., Robinson T. P., Teillant A. & Laxminarayan R. (2015). Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112 (18), 5649-5654.
- [10] Fraune, S., & Bosch, T. C. (2010). Why bacteria matter in animal development and evolution. *Bioessays*, 32 (7), 571-580.
- [11] Wei, S., Morrison, M., & Yu, Z. (2013). Bacterial census of poultry intestinal microbiome. *Poultry Science*, 92 (3), 671-683.
- [12] Gantois, I., Ducatelle, R., Pasmans, F., Haesebrouck, F., Gast, R., Humphrey, T. J., & Van Immerseel, F. (2009). Mechanisms of egg contamination by *Salmonella Enteritidis*. *FEMS Microbiology Reviews*, 33 (4), 718-738.
- [13] Roto, S. M., Kwon, Y. M., & Ricke, S. C. (2016). Applications of in ovo technique for the optimal development of the gastrointestinal tract and the potential influence on the establishment of its microbiome in poultry. *Frontiers in Veterinary Science*, 3, 63.
- [14] Pedroso, A. A., Menten, J. F. M., & Lambais, M. R. (2005). The structure of bacterial community in the intestines of newly hatched chicks. *Journal of Applied Poultry Research*, 14 (2), 232-237.
- [15] Ballou, A. L., Ali, R. A., Mendoza, M. A., Ellis, J. C., Hassan, H. M., Croom, W. J., & Koci, M. D. (2016). Development of the chick microbiome: how early exposure influences future microbial diversity. *Frontiers in Veterinary Science*, 3, 2.
- [16] Hamal, K. R., Burgess, S. C., Pevzner, I. Y., & Erf, G. F. (2006). Maternal antibody transfers from dams to their egg yolks, egg whites, and chicks in meat lines of chickens. *Poultry Science*, 85 (8), 1364-1372.
- [17] Clavijo, V., & Flórez, M. J. V. (2017). The gastrointestinal microbiome and its association with the control of pathogens in broiler chicken production: A review. *Poultry Science*, 97 (3), 1006-1021.
- [18] Deusch, S., Tilocca, B., Camarinha-Silva, A., & Seifert, J. (2015). News in livestock research—use of Omics-technologies to study the microbiota in the gastrointestinal tract of farm animals. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 13, 55-63.
- [19] Sergeant, M. J., Constantinidou, C., Cogan, T. A., Bedford, M. R., Penn, C. W., & Pallen, M. J. (2014). Extensive microbial and functional diversity within the chicken cecal microbiome. *PloS One*, 9 (3), e91941.
- [20] Tang, Y., Underwood, A., Gielbert, A., Woodward, M. J., & Petrovska, L. (2013). Metaproteomics analysis reveals the adaptation process for the chicken gut microbiota. *Applied and Environmental Microbiology*, 80, 478-85.

- [21] Stanley, D., Geier, M. S., Denman, S. E., Haring, V. R., Crowley, T. M., Hughes, R. J., & Moore, R. J. (2013). Identification of chicken intestinal microbiota correlated with the efficiency of energy extraction from feed. *Veterinary Microbiology*, 164 (1-2), 85-92.
- [22] Han, G. G., Kim, E. B., Lee, J., Lee, J. Y., Jin, G., Park, J., Huh, C.-S., Kwon, I.-K., Kil, D. Y., Choi, Y.-J. & Kong, C. (2016). Relationship between the microbiota in different sections of the gastrointestinal tract, and the body weight of broiler chickens. *Springerplus*, 5 (1), 911.
- [23] Wang, M., & Donovan, S. M. (2015). Human microbiota-associated swine: current progress and future opportunities. *ILAR Journal*, 56 (1), 63-73.
- [24] McCormack, U. M., Curião, T., Buzoianu, S. G., Prieto, M. L., Ryan, T., Varley, P., Crispie, F., Magowan, E., Metzler-Zebeli, B. U., Berry, D., O'Sullivan, O., Cotter, P. D., Gardiner, G. E., & Lawlor, P. G. (2017). Exploring a possible link between the intestinal microbiota and feed efficiency in pigs. *Applied and Environmental Microbiology*, 83 (15), e00380-17.
- [25] Mackie, R. I., Aminov, R. I., White, B. A., & McSweeney, C. S. (2000). Molecular ecology and diversity in gut microbial ecosystems. *Ruminant Physiology: Digestion, Metabolism, Growth and Reproduction*, 2, 61-77.
- [26] Rey, M., Enjalbert, F., Combes, S., Cauquil, L., Bouchez, O., & Monteils, V. (2014). Establishment of ruminal bacterial community in dairy calves from birth to weaning is sequential. *Journal of Applied Microbiology*, 116 (2), 245-257.
- [27] Stewart, R. D., Auffret, M. D., Warr, A., Wisser, A. H., Press, M. O., Langford, K. W., Liachko, I., Snelling, T. J., Dewhurst, R. J., Walker, A. W., Roehe, R. & Watson, M. (2018). Assembly of 913 microbial genomes from metagenomic sequencing of the cow rumen. *Nature Communications*, 9 (1), 870.
- [28] Oikonomou, G., Teixeira, A. G. V., Foditsch, C., Bicalho, M. L., Machado, V. S., & Bicalho, R. C. (2013). Fecal microbial diversity in pre-weaned dairy calves as described by pyrosequencing of metagenomic 16S rDNA. Associations of *Faecalibacterium* species with health and growth. *PLoS One*, 8 (4), e63157.
- [29] Jewell, K. A., McCormick, C., Odt, C. L., Weimer, P. J., & Suen, G. (2015). Ruminal bacterial community composition in dairy cows is dynamic over the course of two lactations and correlates with feed efficiency. *Applied and Environmental Microbiology*, 81, 4697-4710.
- [30] Rostagno, M. H. (2009). Can stress in farm animals increase food safety risk?. *Foodborne Pathogens and Disease*, 6 (7), 767-776.
- [31] Castillo-López, R. I., Gutiérrez-Grijalva, E. P., Leyva-López, N., López-Martínez, L. X., & Heredia, J. B. (2017). Natural Alternatives to Growth-Promoting Antibiotics (GPA) in Animal Production. *JAPS, Journal of Animal and Plant Sciences*, 27(2), 349-359.
- [32] Gaggia, F., Mattarelli, P., & Biavati, B. (2010). Probiotics and prebiotics in animal feeding for

safe food production. *International Journal of Food Microbiology*, 141, S15-S28.

[33] FAO/WHO working group. (2001). Report of a joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Córdoba, Argentina (October 1–4, 2001).

[34] European Commission. (2003). Regulation (EC) No 1831/2003 of the European parliament and of the council of 22 September 2003 on additives for use in animal nutrition. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003R1831&from=EN> Accessed 15 December 2014.

[35] Lee K., Lillehoj H.S. & Siragusa G.R. (2010) Direct-fed microbials and their impact on the intestinal microflora and immune system of chickens. *The Journal of Poultry Science*, 47:106-114.

[36] Biloni, A., Quintana, C. F., Menconi, A., Kallapura, G., Latorre, J., Pixley, C., Layton, S., Dalmagro, M., Hernandez-Velasco, X., Wolfenden, A., Hargis, B. M., & Tellez, G. (2013). Evaluation of effects of EarlyBird associated with FloraMax-B11 on *Salmonella* Enteritidis, intestinal morphology, and performance of broiler chickens. *Poultry Science*, 92 (9), 2337-2346.

[37] Hidalgo, M. (2014). Alimentos funcionales para la industria avícola: acción sobre salmonelosis. Tesis Doctoral. Universidad Nacional de Tucumán, Tucumán, Argentina.

[38] Willis, W. L., & Reid, L. (2008). Investigating the effects of dietary probiotic feeding regimens on broiler chicken production and *Campylobacter jejuni* presence. *Poultry Science*, 87 (4), 606-611.

[39] Argañaraz Martínez E, Babot JD, Apella MC & Perez Chaia A. (2013). Physiological and functional characteristics of *Propionibacterium* strains of the poultry microbiota and relevance for the development of probiotic products. *Anaerobe* 23, 27-37.

[40] Argañaraz Martínez E., Babot J.D., Lorenzo-Pisarello M.J., Apella M.C. & Perez Chaia A. (2016). Feed supplementation with avian origin strains of *Propionibacterium acidipropionici* contributes to mucosa development in early stages of rearing of chickens. *Beneficial Microbes* 7, 687-698.

[41] Jayaraman, S., Thangavel, G., Kurian, H., Mani, R., Mukkalil, R., & Chirakkal, H. (2013). *Bacillus subtilis* PB6 improves intestinal health of broiler chickens challenged with *Clostridium perfringens*-induced necrotic enteritis. *Poultry Science*, 92 (2), 370-374.

[42] Giannenas, I., Papadopoulos, E., Tsalie, E., Triantafyllou, E. L., Henikl, S., Teichmann, K., & Tontis, D. (2012). Assessment of dietary supplementation with probiotics on performance, intestinal morphology and microflora of chickens infected with *Eimeria tenella*. *Veterinary Parasitology*, 188 (1-2), 31-40.

- [43] Lei, X., Piao, X., Ru, Y., Zhang, H., Péron, A., & Zhang, H. (2015). Effect of *Bacillus amyloliquefaciens*-based direct-fed microbial on performance, nutrient utilization, intestinal morphology and cecal microflora in broiler chickens. *Asian-Australasian journal of animal sciences*, 28 (2), 239–246.
- [44] Afsharmanesh, M., & Sadaghi, B. (2014). Effects of dietary alternatives (probiotic, green tea powder, and Kombucha tea) as antimicrobial growth promoters on growth, ileal nutrient digestibility, blood parameters, and immune response of broiler chickens. *Comparative Clinical Pathology*, 23 (3), 717-724.
- [45] Cao, G. T., Zeng, X. F., Chen, A. G., Zhou, L., Zhang, L., Xiao, Y. P., & Yang, C. M. (2013). Effects of a probiotic, *Enterococcus faecium*, on growth performance, intestinal morphology, immune response, and cecal microflora in broiler chickens challenged with *Escherichia coli* K88. *Poultry Science*, 92 (11), 2949-2955.
- [46] Abdel-Raheem, S. M., Abd-Allah, S. M., & Hassanein, K. M. (2012). The effects of prebiotic, probiotic and synbiotic supplementation on intestinal microbial ecology and histomorphology of broiler chickens. *Int J Agro Vet Med Sci*, 6 (4), 277-289.
- [47] Babot, J. D. (2014). Bacterias lácticas y microorganismos relacionados como protectores de la función digestiva intestinal de aves de criadero. Tesis Doctoral. Universidad Nacional de Tucumán, Tucumán, Argentina.
- [48] Babot, J. D., Argañaraz-Martínez, E., Lorenzo-Pisarello, M. J., Apella, M. C., & Perez Chaia, A. (2016). Cytotoxic damage of soybean agglutinin on intestinal epithelial cells of broiler chicks: in vitro protection by *Bifidobacterium infantis* CRL1395. *FEMS Microbiology Letters*, 363 (12).
- [49] Babot, J. D., Argañaraz Martínez, E., Lorenzo-Pisarello, M. J., Apella, M. C., & Perez Chaia, A. (2017). Lactic acid bacteria isolated from poultry protect the intestinal epithelial cells of chickens from in vitro wheat germ agglutinin-induced cytotoxicity. *British Poultry Science*, 58 (1), 76-82.
- [50] Gultemirian, M. L. (2011). Fermentación intestinal de carbohidratos y su efecto sobre el metabolismo mineral en gallinas ponedoras. Impacto sobre el valor nutricional del huevo. PhD Thesis. Universidad Nacional de Tucumán, Tucumán, Argentine.
- [51] Luo J., King S. & Adams M.C. (2010). Effect of probiotic *Propionibacterium jensenii* 702 supplementation on layer chicken performance. *Beneficial Microbes*, 1(1): 53-60
- [52] Alexopoulos, C., Georgoulakis, I. E., Tzivara, A., Kyriakis, C. S., Govaris, A., & Kyriakis, S. C. (2004b). Field evaluation of the effect of a probiotic- containing *Bacillus licheniformis* and *Bacillus subtilis* spores on the health status, performance, and carcass quality of grower and finisher pigs. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 51 (6), 306-312.
- [53] Alexopoulos, C., Georgoulakis, I., Tzivara, A., Kritas, S., Siochu, A. & Kyriakis, S. (2004a). Field

evaluation of the efficacy of a probiotic containing *Bacillus licheniformis* and *Bacillus subtilis* spores, on the health status and performance of sows and their litters. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 88 (11-12): 381–392.

[54] Kantas, D., Papatsiros, V. G., Tassis, P. D., Giavasis, I., Bouki, P., & Tzika, E. D. (2015). A feed additive containing *Bacillus toyonensis* (Toyocerin®) protects against enteric pathogens in postweaning piglets. *Journal of Applied Microbiology*, 118 (3), 727-738.

[55] Le Bon, M., Davies, H. E., Glynn, C., Thompson, C., Madden, M., Wiseman, J., Dodd, C. E. R., Hurdidge, L., Payne, G., Le Treut, Y., Craigon, J., Totemeyer, S., & Mellits, K. H. (2010). Influence of probiotics on gut health in the weaned pig. *Livestock Science*, 133 (1-3), 179-181.

[56] Konstantinov, S. R., Smidt, H., Akkermans, A. D., Casini, L., Trevisi, P., Mazzone, M., De Filippi, S., Bosi, P., & De Vos, W. M. (2008). Feeding of *Lactobacillus sobrius* reduces *Escherichia coli* F4 levels in the gut and promotes growth of infected piglets. *FEMS Microbiology Ecology*, 66(3), 599-607.

[57] Uyeno Y., Shigemori S., & Shimosato T. (2015). Effect of Probiotics/Prebiotics on Cattle Health and Productivity. *Microbes Environ.* 30 (2,) 126-132.

[58] Wisener, L., Sargeant, J., O'Connor, A., Faires, M. & Glass-Kaaster, S. (2014). The use of direct-fed microbials to reduce shedding of *Escherichia coli* O157 in beef cattle: a systematic review and meta-analysis. *Zoonoses and Public Health*, 62: 7589

[59] Gerber, P.J., Steinfeld, H., Henderson, B., Mottet, A., Opio, C., Dijkman, J., Falcucci, A. & Tempio, G. (2013). Enfrentando el cambio climático a través de la ganadería – Una evaluación global de las emisiones y oportunidades de mitigación. Organización de las naciones unidas para la alimentación y la agricultura (FAO), Roma.

[60] Martin C., Morgavi D. P. & Doreau M. (2010). Methane mitigation in ruminants: from microbe to the farm scale. *Animal* 4(3), 351–365