

EFFECTOS DE LA SUPLEMENTACIÓN DE NIVELES FARMACOLÓGICOS DE ÓXIDO DE ZINC SOBRE EL DESEMPEÑO PRODUCTIVO, PERFIL HEMATOLÓGICO Y CONTROL DE DIARRREA EN CERDOS

EFFECTS OF SUPPLEMENTING PHARMACOLOGICAL LEVELS OF ZINC OXIDE ON PRODUCTIVE PERFORMANCE, HEMATOLOGICAL PROFILE AND DIARRHEA CONTROL IN PIGS

Richard Mudarra¹, José Norato¹, Reggie Guerra^{1,3}, Audino Melgar²*

¹Universidad de Panamá. Facultad de Ciencias Agropecuarias. Departamento de Zootecnia. Panamá (richard.mudarra@up.ac.pa)
<https://orcid.org/0000-0002-4927-1202>; jose.norato@up.ac.pa <https://orcid.org/0000-0002-8356-6725>; reggie.guerra@up.ac.pa
<https://orcid.org/0000-0001-8471-2862>

²Instituto de Innovación Agropecuaria de Panamá. Panamá (audino.melgarm@idiap.gob.pa) <https://orcid.org/0000-0001-8491-0236>

³Sistema Nacional de Investigación (SNI). Panamá

*Correo de Correspondencia: richard.mudarra@up.ac.pa

Recibido: 13/02/2022

Aceptado: 10/05/2022

RESUMEN. Un total de 36 cerdos (♀ Landrace x Yorkshire X ♂ Pietrain; 23±2 días edad; 7.41±0.15 kg) fueron utilizados para evaluar el efecto de la suplementación de niveles elevados de zinc (NEZ), en dietas con niveles reducidos de proteína, sobre el desempeño productivo, perfil hematológico y control de diarrea durante 42 días post-destete. Los cerdos fueron asignados a 3 tratamientos con 3 repeticiones/tratamiento y 4 cerdos por repetición durante tres fases (F) con 14 días/fase. Los tratamientos fueron: control positivo; CP) formulado para suplir los requerimientos nutricionales establecidos por la NRC, (2012); control negativo; CN) similar a CP, con una reducción del 8% lisina y 5% de proteína cruda; PZ) similar a CN, más 1600 y 1500 ppm de Zn como ZnO durante la F1 y F2, respectivamente. En la F3, los cerdos fueron alimentados con una dieta sin NEZ. Se utilizó un diseño completamente al azar, y los datos fueron contrastados mediante un análisis de varianza (ANOVA) con comparación de medias. Los cerdos alimentados con PZ tuvieron una mayor ganancia de peso (GDP) y consumo de alimento diario (CDA) durante la F1 y F1-2 (P<0.05). Una interacción en la concentración de hemoglobina (Trt* Día= P<0.10), un aumento en el porcentaje de linfocitos, menor relación neutrófilo:linfocito, como también mayor porcentaje de materia seca fecal fueron encontrados en los cerdos alimentados con PZ (P<0.05). En conclusión, la suplementación de NEZ mejora la GDP, reduce la incidencia de diarrea y estimula el perfil leucocitario en cerdos durante el primer mes post destete.

PALABRAS CLAVE: Óxido de zinc, cerdos, proteína, hemoglobina, leucocitos.

ABSTRACT. A total of 36 pigs (♀ Landrace x Yorkshire X ♂ Pietrain; 23±2 day old; 7.41±0.15 kg) were used to evaluate the effect of high levels of zinc (NEZ) supplementation in diets with reduced protein levels on performance, hematological profile and diarrhea incidence in pigs for 42 days post weaning. Pigs were allotted to 3 treatments with 3 replicates per treatment and 4 pigs per replicate during three phases (F) with 14 days/phase. The treatments were: positive control; CP) formulated to meet the nutritional requirements established by the NRC, (2012); negative Control CN) similar to CP, with a reduction of 8 % of lysine and 5% of crude protein; PZ) similar to CN, plus the addition of 1600 y 1500 ppm of Zn as ZnO during F1 y F2, respectively. In phase 3, pigs were fed a common diet without NEZ inclusion. A completely randomized design was used, and the data were contrasted through an analysis of variance (ANOVA) with mean comparisons. Pigs fed PZ diets had better average weight gain (GDP) and feed intake (CDA) during phase F1 and phase F1-2 (P<0.05). An interaction in hemoglobin concentration (Trt*Day= P<0.10), an increase in the percentage of lymphocytes, a lower neutrophil:lymphocyte ratio, as well as higher percentages of fecal dry matter were found in pigs fed PZ (P<0.05). In conclusion, NEZ supplementation improves GDP, reduces the incidence of diarrhea and modulate the leukocyte profile in pigs during the first month after weaning.

KEYWORDS: Zinc oxide, pigs, protein, hemoglobin, leukocytes.

INTRODUCCIÓN

El periodo de separación de los lechones de las cerdas, conocido como destete, es uno de los eventos de mayor estrés en cerdos. Durante este evento ocurren cambios abruptos de manejo, condiciones micro ambientales, jerarquías sociales, y características físicas de la dieta, los cuales repercuten en una descompensación de la respuesta fisiológica general del lechón (Wijttten *et al.*, 2011; Campbell *et al.*, 2013; Collins *et al.*, 2017). Estos cambios fisiológicos afectan en primera instancia la actividad digestiva (Boudry *et al.*, 2004), permitiendo un desbalance ecológico positivo en las poblaciones bacterianas a lo largo de la zona de absorción nutricional (Gresse *et al.*, 2017, Wei *et al.*, 2020,). Dicho desbalance, permite la dominancia de bacterias no benéficas los cuales generan daños significativos en la integridad de la membrana intestinal (Rhouma *et al.*, 2017, Gan *et al.*, 2019) dando como resultado, la aparición al síndrome de diarrea post destete (Liu *et al.*, 2008). La presencia de la diarrea post destete está relacionada con una baja utilización de nutrientes (Wensley *et al.*, 2021), afectando el óptimo desempeño a lo largo de las etapas productivas de crecimiento, y retrasando el tiempo ideal para obtener el peso de mercado en la etapa de finalización (Collins *et al.*, 2017).

La implementación de promotores de crecimiento en la alimentación porcina ha sido ampliamente utilizado para aliviar los efectos negativos del destete en el desempeño productivo de los cerdos (de Lange *et al.*, 2010). Niveles elevados o farmacológicos de zinc, como óxido de zinc, en dietas para cerdos luego del destete ha evidenciado, en cierto modo, aliviar la incidencia de diarrea (Zhang y Guo 2009; Xia *et al.*, 2017,) y mejorar el desempeño productivo (Hill *et al.*, 2001, Zhang y Guo 2009, Walk *et al.*, 2015). La NRC, (2012) establece 100 ppm como el requerimiento nutricional de zinc en cerdos en la etapa de inicio, sin embargo, los mejores resultados en alivianar el estrés post destete y aumentar significativamente el desempeño ha sido mostrado en dietas con inclusiones superior a 1500 ppm (Han y Thacker, 2009).

A pesar de que existen algunas evidencias que soportan hipótesis sobre las posibles formas de acción del óxido de zinc a nivel molecular y su relación con mejoras en el desempeño productivo en cerdos, existe un déficit de información científica sobre el efecto de niveles farmacológicos de inclusión de zinc, como óxido de zinc, en dietas con niveles reducidos de proteína y su respuesta compensatoria en el desempeño productivo de los cerdos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Un total de 36 cerdos (♀ Landrace x Yorkshire X ♂ Pietrain) durante la etapa de inicio, con una edad promedio de 23 ± 2 días y un peso de 7.41 ± 0.15 kg, fueron utilizados para evaluar el efecto de la suplementación de niveles elevados de zinc (NEZ) con dietas reducidas en proteína sobre el desempeño productivo, perfil hematológico e incidencia de diarrea en cerdos durante la etapa de inicio. Los cerdos fueron asignados a tres tratamientos dietéticos con tres repeticiones por tratamiento y cuatro cerdos por repetición.

La fase experimental se llevó a cabo en una instalación convencional abierta, ubicada en el Centro de Investigación Agropecuaria de la Facultad de Ciencias Agropecuaria, ubicado en el corregimiento de Chiriquí, Panamá; localizado 8°23'15.12" latitud norte y 82°19'47.48" longitud oeste, y con una elevación de 26msnm. La temperatura ambiente y humedad relativa promedio máxima durante la fase experimental fueron de 31.4 °C y 90.2%, y la mínima de 23.7 °C y 44%.

Los tratamientos dietéticos evaluados fueron: control positivo; CP) formulado para suplir los requerimientos nutricionales establecidos por la NRC, (2012); control negativo; CN) formulada con una reducción del 8% del requerimiento de lisina digestible y 5% de proteína cruda total según lo requerido por la etapa productiva; PZ) similar a CN, más la adición de 1600 ppm de zinc, como óxido de zinc, durante la fase 1 (14 días) y 1500 ppm durante la fase 2 (14 días). En la fase 3 (14 días), los cerdos fueron alimentados con una dieta común sin reducciones proteicas y sin la inclusión de óxido de zinc (Tabla 1).

Tabla 1. Composición porcentual y contenido nutricional calculado de las dietas experimentales.

Ingredientes	Fase 1			Fase 2			Fase 3
	CP	CN	PZ	CP	CN	PZ	
Maíz	50.85	55.56	53.15	53.25	58.27	55.94	53.25
Soya	35.96	31.1	31.13	33.53	28.49	28.58	33.53
Pul. de Arroz	2.44	2.44	4.6	4.57	4.57	5.94	4.57
Melaza	2.45	2.41	2.05	2.4	2.2	2.51	2.4
Aceite de Palma	4.83	4.8	4.98	3.16	3.15	3.44	3.16
Sal	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3
Fosfato M-diCa	1.49	1.56	1.56	1.25	1.38	1.36	1.25
CaCO ₃	0.98	1	1	0.85	0.85	0.84	0.85
Premix Vit-Min	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28
ZnO	0	0	0.4	0	0	0.3	0
L- Lisina	0.27	0.27	0.27	0.19	0.19	0.19	0.19
DL-Metionina	0.09	0.11	0.11	0.07	0.09	0.09	0.07
L-Treonina	0.01	0.09	0.09	0	0.08	0.08	0
Myco-AD A-Z	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
Total	100						
Contenido Nutricional	Fase 1			Fase 2			Fase 3
	CP	CN	PZ	CP	CN	PZ	
MS	87	87	87	87.1	87.1	87.1	87.1
EM (Kcal/Kg)	3400.1	3400.9	3400.9	3350.9	3350.7	3350.0	3350.9
PC, %	21	19.2	19.2	20.1	18.2	18.2	20.1
Ca, %	0.8	0.8	0.8	0.7	0.7	0.7	0.7
P disp, %	0.65	0.65	0.65	0.6	0.6	0.6	0.6
ZnO, (ppm)	137.95	137.49	2009.4	137.58	137	1540.9	136.58
L- Lisina	1.35	1.22	1.22	1.23	1.1	1.1	1.23
DL-Metionina	0.39	0.39	0.39	0.36	0.36	0.36	0.36
L- Treonina	0.79	0.79	0.79	0.75	0.75	0.75	0.75
FDN	8.77	8.64	8.63	8.96	8.86	8.83	8.79
FDA	3.15	2.97	2.97	3.13	2.95	2.95	3.13

El peso de los cerdos y el sexo de los cerdos por cada corral fueron balanceados con la finalidad de evitar la jerarquía social y tratar de asegurar el consumo de alimento de una manera más homogénea en cada corral. Todos los cerdos utilizados fueron tratados con los mismos protocolos de sanidad y manejo.

El peso corporal de cada cerdo fue medido al inicio del experimento (d0) y al final de cada fase (día 14, 28 y 42) para determinar la ganancia de peso promedio diaria (kg/día). Similarmente, el alimento no consumido del comedero fue pesado al final de cada fase para determinar el consumo de alimento promedio por día (kg/día). Ambos valores (ganancia de peso y consumo de alimento diario) fueron utilizados para determinar la eficiencia de la alimentación.

Un cerdo con el peso más cercano al promedio del peso de todos los cerdos de cada corral fue utilizado para coleccionar una muestra de sangre vía vena yugular y almacenada en un tubo de 2 ml K2-EDTA (BD Vacutainer, Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ) al inicio del experimento y al final de cada fase. Las muestras de sangre se procesaron entre 2-4 horas luego de la colección para determinar la diferenciación leucocitaria y el conteo total de eritrocitos de la sangre a través de un sistema de análisis hematológico (Mindray, BC-2800Vet, China). Se coleccionaron muestras fecales al inicio del experimento y al final de cada fase para determinar el porcentaje de materia seca fecal. Las heces fueron recolectadas mediante estimulación anal con un hisopo esterilizado, y descartando la porción inicial de la excreta. Las muestras fecales fueron secadas en un horno (Horno de convección mecánica Yamato DKN810, New York, USA.) por 72 horas.

Las dietas experimentales fueron pre secadas en un horno de convección mecánica a 60°C por 72 horas (Yamato DKN810, New York, USA) y molidas a un tamaño de partícula de 1 mm (Restsch GmbH & Co., Alemania) para posterior análisis del contenido nutricional. Las muestras de alimento fueron colocadas en un horno a 105°C por 24 horas (40GC Lab. Oven; Quincy Lab. Inc.; IL, USA) para determinar el porcentaje de materia seca, y luego en un horno a 600°C por 3 horas (Thermolyne, Thermo Scientific, NC, USA) para la determinación de cenizas. Los niveles de minerales (Ca, P y Zinc) fueron determinados mediante espectrofotometría de absorción atómica (Analytik Jena -nov 400P, Alemania), mientras que el nitrógeno fue analizado a través de la metodología de Kjeldahl (Velp Scientifica, Alemania). Los análisis de fibra detergente neutro (FDN) y fibra detergente acida (FDA) fueron realizados en el equipo de ANKOM Tech. (Ankom Technology, NY, USA), basados en el método de Goering y Van Soest (1970). Se determinó la digestibilidad de la materia seca (DMS) en base a la ecuación: $\% \text{ DMS} = 88.9 - (\% \text{ FDA} \times 0.779)$, para su posterior uso en la determinación de la energía metabolizable mediante la ecuación de predicción: $\text{EM} = 3.61 \times \text{DMS}$.

Tabla 2. *Contenido nutricional determinado de las dietas experimentales*

Contenido Nutricional	Fase 1			Fase 2			Fase 3
	CP	CN	PZ	CP	CN	PZ	
MS	87.44	89.0	89.0	87.4	87.1	88.3	87.4
EM (Kcal/Kg)	3076.6	3152.0	3077.9	3061.9	3065.6	3081.1	3061.9
PC, %	19.2	19.4	18.2	21.1	20.9	19.9	20.1
Ca, %	0.51	0.48	0.49	0.43	0.48	0.60	0.43
P, %	0.43	0.46	0.49	0.43	0.46	0.49	0.43
ZnO, (ppm)	71.45	88.4	1641.0	76.78	75.56	1561.9	76.78
FDN	14.4	13.4	18.5	17.5	14.5	16.0	17.5
FDA	4.7	3.7	4.7	5.3	5.1	4.5	5.3

Todos los datos se ingresaron en una hoja de cálculo de Microsoft Excel® 2021 para su procesamiento. Los datos se analizaron con el paquete estadístico SAS 9.3®, y los gráficos fueron realizados mediante Graph Pad Prism V.8.0.2 (San Diego, CA, USA). Se utilizó un diseño completamente al azar, y las medias fueron contrastadas mediante un análisis de varianza (ANOVA) con comparación de medias. Estadísticamente, valores de $P < 0.05$ fueron considerado como diferencias, mientras que valores de $P < 0.10$ como una tendencia a diferir.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los cerdos alimentados con la dieta PZ tuvieron una mayor ganancia de peso diario (GDP) y consumo diario de alimento (CDA) durante la fase 1 y la fase 1-2 conjugada en comparación con los cerdos alimentados con la dietas CP o CN ($P < 0.05$; Tabla 3). Dichos resultados soportan la respuesta obtenida en cuanto al peso corporal, donde los cerdos alimentados con la dieta PZ lograron un mayor peso final (PF) por cada fase en comparación al resto de los tratamientos ($P < 0.05$). Durante la fase 3 (días 29-42), no hubo diferencias significativas ($P > 0.05$) en el CDA ni la GDA entre tratamientos. Los cerdos alimentados con la dieta PZ tuvieron una mejor eficiencia de alimentación (EA) que el resto de los tratamientos ($P < 0.05$) en la fase 1 y una tendencia ($P < 0.10$) en la fase 1-2 conjugadas. Sin embargo, en la fase final, todos los cerdos mostraron EA similares ($P > 0.05$).

Hubo diferencias significativas en el porcentaje de materia seca fecal, con mejor consistencia fecal en aquellos cerdos alimentados con PZ ($\text{Trt} \times \text{Día} = P < 0.05$; Figura 1).

En cuanto al perfil hematológico (Tabla 4), No hubo diferencias entre tratamientos en cuanto a la concentración de hemoglobina (HGB), sin embargo, hubo tendencia a una interacción ($\text{Trt} \times \text{Día} P < 0.10$, Figura 2), donde los cerdos alimentados con la dieta PZ, mostraron una reducción significativa de HGB al final de la segunda fase, y luego mejorando sus niveles al final del estudio (d 42).

Referente al perfil leucocitario, los cerdos alimentados con PZ tuvieron un mayor porcentaje de linfocitos, un menor porcentaje de monocitos y de relación neutrófilo: linfocito (N:L) en comparación a los cerdos suplementados con las dietas CP y CN ($P < 0.05$).

Tabla 3. Efectos de la suplementación de niveles farmacológicos de óxido de zinc sobre el desempeño productivo de cerdos durante la etapa de inicio.

	Tratamientos ⁺			SEM [*]	Pr > F
	CP	CN	PZ		Trt
Peso, Kg					
d 0	7.371 ^a	7.330 ^a	7.521 ^a	0.266	0.871
d 14	8.410 ^a	8.187 ^a	9.789 ^b	0.448	0.037
d 28	14.374 ^a	14.311 ^a	16.933 ^b	0.592	0.032
d 42	22.993 ^a	22.802 ^a	24.757 ^b	0.472	0.048
GDP ¹ , Kg					
F1	0.061 ^a	0.042 ^a	0.162 ^b	0.017	0.005
F2	0.426 ^a	0.437 ^a	0.510 ^a	0.024	0.094
F3	0.616 ^a	0.606 ^a	0.559 ^a	0.027	0.357
F1-2	0.244 ^a	0.240 ^a	0.336 ^b	0.010	0.001
F1-3	0.367 ^a	0.362 ^a	0.411 ^b	0.008	0.0126
CDA ² , Kg					
F1	0.124 ^a	0.089 ^a	0.242 ^b	0.021	0.005
F2	0.608 ^a	0.618 ^a	0.655 ^a	0.012	0.065
F3	0.877 ^a	0.892 ^a	0.844 ^a	0.042	0.721
F1-2	0.367 ^a	0.354 ^a	0.448 ^b	0.010	0.001
F1-3	0.537 ^a	0.533 ^a	0.580 ^a	0.014	0.098
EA ³ , %					
F1	49.194 ^a	47.191 ^a	66.942 ^b	4.014	0.028
F2	70.066 ^a	70.712 ^a	77.863 ^a	3.1427	0.227
F3	70.239 ^a	67.937 ^a	66.232 ^a	3.7224	0.796
F1-2	66.485 ^a	67.797 ^a	75.000 ^a	2.43	0.090
F1-3	68.343 ^a	67.917 ^a	70.862 ^a	1.9747	0.612

¹Ganancia diaria de alimento, ²Consumo diario de alimento, ³Eficiencia de alimentación.

Fases: F1 (día 0-14); F2 (día 15-28); F3 (día 29-42); F1-2 (día 0-28); F1-3(día 0-42); *Error estándar de la media ⁺Tratamientos: CP: Formulada en base a la NRC, (2012); CN: Reducción de proteína y lisina; PZ: Como CN, más adición de ZnO.

El zinc, como oligoelemento, apoya importantes funciones en el organismo animal, influyendo en el crecimiento, la inmunidad, el desarrollo y la reproducción (Haase y Rink, 2014). El mismo, está envuelto en más de 2,800 macromoléculas y 300 reacciones enzimáticas envueltas en funciones relacionadas a factores de transcripción, regulación hormonal y expresión génica (Andreini y Bertini, 2012; Grüngreiff *et al.*, 2020; Hambidge *et al.*, 2000). Su deficiencia ha sido ampliamente relacionada con problemas digestivos tales

como cánceres estomacales, úlceras y diarreas en humanos (Skrovaneck, 2014), y en animales de laboratorio (Kirchhoff *et al.*, 2011). En este estudio, la suplementación de NEZ mejoró la ganancia de peso en cerdos durante la etapa de inicio, obteniendo pesos finales mayores a aquellos suplementados con niveles estándares de zinc. Resultados similares a los obtenidos, en cuanto a ganancia de peso, fueron reportados por Szuba-trznadel *et al.* (2021) con la única diferencia que, los mismos utilizaron el doble del nivel de zinc (3,000 ppm) en comparación al nivel utilizado en este estudio (1,500 ppm). Adicionalmente, Mavromichalis *et al.* (2000) como también Han y Thacker (2009) reportaron ganancias de peso similares a las encontradas en este experimento durante los primeros 14 días post destete con la suplementación de 1500 ppm zinc. Interesantemente, este último obtuvo mejores resultados con la suplementación de 2,500 ppm de zinc, difiriendo de otros estudios, los cuales establecen resultados productivos similares una vez la suplementación de zinc superan las 1,500 ppm (Hill *et al.*, 2001; Mavromichalis *et al.*, 2000).

Ha sido ampliamente reportado que los compuestos de zinc mejoran sustancialmente el funcionamiento del tracto digestivo en cerdos a través del aumento del grosor de la mucosa (Hung *et al.*, 2020), la altura de las vellosidades (Jian y Ho, 2018; Pei *et al.*, 2018), la relación altura de vellosidades: profundidad de la crypta (Jian y Ho, 2018; Pei *et al.*, 2018), la actividad de las enzimas digestivas (Pieper *et al.*, 2011), y la regulación de microorganismos (Lee, 2018; Wei *et al.*, 2020). Dichas evidencias en conjunto fortalecen la histología intestinal y salud digestiva en cerdos durante el primer mes post destete, ofreciendo las condiciones digestivas ideales para mejorar la digestibilidad y utilización de nutrientes, y así logrando mejores ganancias de pesos, incluso cuando son alimentados con dietas reducidas en proteínas y lisina, como lo evidenciado en estos resultados.

Reducción de niveles de proteína cruda de la dieta durante las primeras semanas post destete ha sido contemplada como una estrategia nutricional para evitar desórdenes digestivo (Heo *et al.*, 2008; Kim *et al.*, 2007). El cerdo evidencia una baja capacidad de utilización de fuentes proteicas de origen vegetal durante el periodo de transición lactancia-destete, lo que da cabida a la proliferación de bacterias no benéficas, como la *Escherichia coli* y *Clostridium*, que aprovechan para su desarrollo las fuentes nitrogenadas que escapan de la zona de absorción nutricional, dando lugar al síndrome de diarrea post destete (SDP) (Kim *et al.*, 2007).

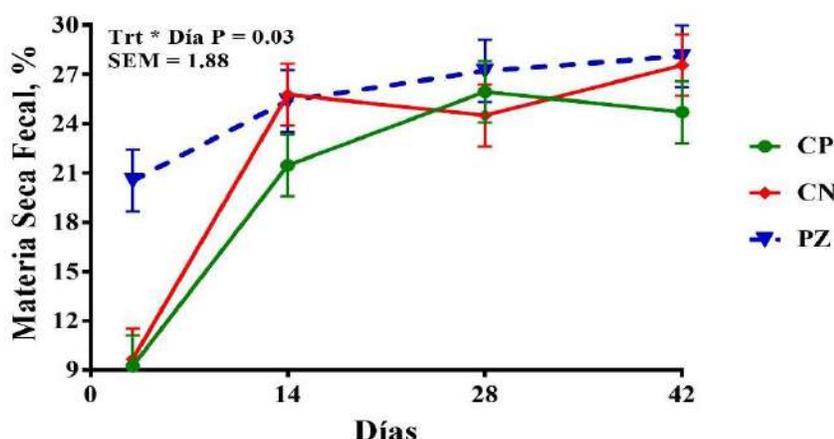


Figura 1. Efectos de la suplementación de niveles farmacológicos de óxido de zinc sobre el porcentaje de materia seca fecal en cerdos durante la etapa de inicio.

En este estudio, se redujo los niveles de proteína cruda como control negativo para evaluar la respuesta compensatoria estimulada por el zinc con niveles deficientes de proteína y lisina como primer aminoácido limitante en cerdos. Interesantemente, los cerdos alimentados con PZ mantuvieron el mayor porcentaje de materia seca fecal y tuvieron un incremento progresivo a lo largo del estudio, contrariamente a lo obtenido en aquellos cerdos alimentados con altos niveles de proteína cruda y sin inclusión de ZnO (CP), los cuales mostraron cuadros de diarrea (Figura N°1). En cerdos destetados, la consistencia fecal es un indicador de diarrea (Pedersen y Strunz, 2013), y esta es causada principalmente por bacterias oportunistas que se adhieren al epitelio intestinal, produciendo endotoxinas que causan inflamaciones y reducciones de la capacidad de absorción de líquidos y disminuye la utilización de nutrientes dietéticos (Dubreuil *et al.*, 2016). El fortalecimiento e incremento del grosor de la mucosa intestinal que genera el zinc posiblemente reduce la capacidad de adhesión de las bacterias patógenas al epitelio intestinal, evitando su efecto tóxico, reduciendo la incidencia de diarrea, y así manteniendo mayores porcentajes de materia seca en heces.

Tabla 4. Efectos de la suplementación de niveles farmacológicos de óxido de zinc sobre el perfil hematológico en cerdos durante la etapa de inicio.

Parámetros ¹	Tratamientos				Pr > F		
	CP	CN	PZ	SEM	Trt	Día	Trt*Día
RBC, x106/ μ L	6.45 ^a	6.72 ^a	7.16 ^a	0.308	0.274	0.015	0.779
HGB, g/dL	10.67 ^a	11.31 ^a	10.50 ^a	0.556	0.110	< 0.001	0.070
HCT, %	33.96 ^a	33.52 ^a	34.42 ^a	1.294	0.116	0.887	0.987
MCV, fL	53.38 ^a	50.79 ^a	49.11 ^a	1.357	0.103	0.001	0.695
MCH, pg	16.63 ^a	16.27 ^a	15.4 ^a	0.468	0.185	<0.001	0.512
MCHC, g/dL	31.2 ^a	32.1 ^a	31.37 ^a	0.3	0.101	<0.0001	0.219
RDW, %	21.62 ^a	21.27 ^a	22.75 ^a	1.403	0.742	0.027	0.744
PLT, x103/ μ L	317.25 ^a	393.00 ^a	429.17 ^a	41.707	0.175	0.085	0.524
WBC, x103/ μ L	16.16 ^a	15.33 ^a	18.45 ^a	1.332	0.250	0.018	0.188
Linfocitos, %	50.08 ^a	50.25 ^a	55.66 ^b	1.736	0.052	< 0.0001	0.925
Monocitos, %	6.17 ^a	5.08 ^a	4.33 ^b	0.454	0.029	0.297	0.148
Neutrófilos, %	41.75 ^a	42.66 ^a	37.5 ^a	1.819	0.122	0.0002	0.325
Eosinófilos, %	2.0833 ^a	2 ^a	2.66 ^a	0.622	0.714	0.066	0.160
N:L	87.86 ^a	84.61 ^a	68.61 ^b	5.34	0.014	<0.0001	0.242

¹RBC: Células rojas de la sangre; HGB: hemoglobina; HCT: hematocrito; MCV: volumen corpuscular medio; MCH: volumen corpuscular de la hemoglobina; MCHC: Concentración de la hemoglobina corpuscular media; RDW: Distribución de las células rojas; PLT: plaquetas; WBC: Células blancas de la sangre; N:L: relación neutrófilo linfocito.

Cerdos lactantes tienden a desarrollar anemia por varios factores en conjunto, entre ellos la poca capacidad de almacenamiento de hierro, pobre niveles de hierro en la leche materna,

como también por la rápida tasa de crecimiento de las nuevas líneas genéticas comerciales (Estienne *et al.*, 2019). Sin embargo, cerdos con niveles adecuados de hemoglobina al destete tienden a sufrir de anemia durante la tercera semana post destete debido al bajo consumo de alimento que experimentan durante la primeras semanas, el consumo excesivo de zinc (Seip *et al.*, 2020), o por el número inadecuado de dosificaciones de hierro dextrano durante la lactancia (Heidbüchel *et al.*, 2019).

El 22% de los cerdos utilizados en el experimento reportaron anemia al destete, sin embargo incrementaron sus concentraciones de hemoglobinas a niveles estables a los 14 días post destete, y viéndose reducido al día 28 solamente en aquellos cerdos suplementados con PZ (Figura 2). Los resultados de este estudio coinciden con los reportados por Perri *et al.* (2016), donde los niveles de hemoglobina se vieron drásticamente reducidos luego de 21 días post destete en cerdos alimentados con NEZ. Sin embargo, los niveles de hemoglobina en este experimento se redujeron, pero no a la concentración categorizada como anemia (CP:11.36 g/dL; CN: 11.6 g/dL; PZ: 10.43 g/dL).

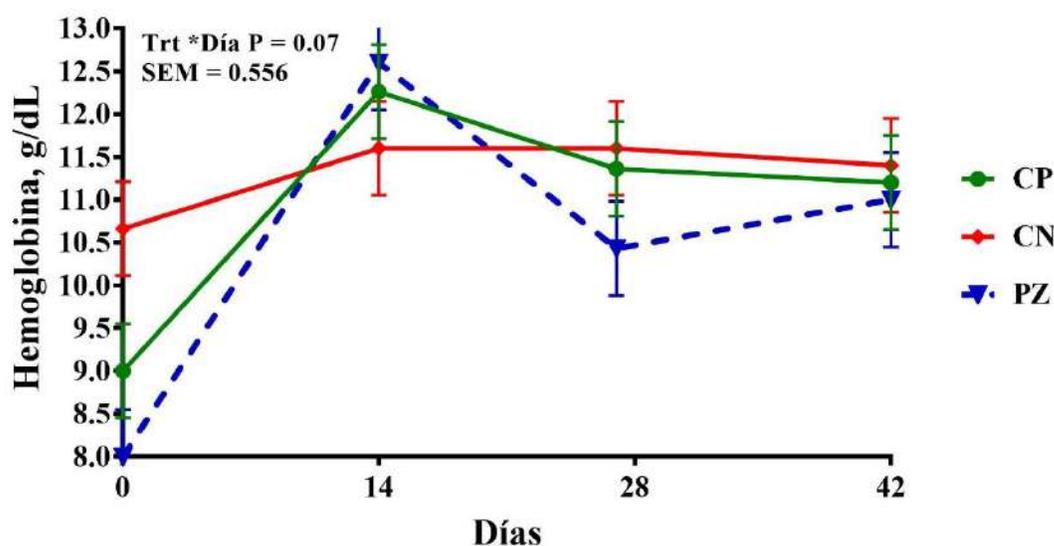


Figura 2. Efectos de la suplementación de niveles farmacológicos de óxido de zinc sobre la concentración de hemoglobina en cerdos durante la etapa de inicio.

Estudios reportan reducciones en la síntesis de DMT1, cotransportador de Fe, Zn, y Cu; una vez haya presencia de desbalances entre estos minerales (Arredondo *et al.*, 2006; Yamaji *et al.*, 2001). La suplementación elevada de zinc (+ 16 y 15 veces en F1 y F2, respectivamente) en este estudio, en comparación a lo requerido por el cerdo durante la etapa de inicio (100 ppm; NRC, 2012), pudo haber generado un efecto antagónico e interferido en el transporte del hierro a través de los enterocitos, reduciendo la capacidad de utilización del hierro dietético, y así contribuyendo a la persistencia de anemia en la parte final del primer mes post destete. Interesantemente, durante la fase 3, cuando se retiró el suministro ZnO de los cerdos del tratamiento PZ, los niveles de hemoglobina tendieron a incrementar, logrando concentraciones normales similares a los cerdos que no habían sido suplementados con NEZ en las fases previas, viéndose reflejado el efecto modulador del zinc en el perfil de hemoglobina en cerdos. A pesar de que los cerdos alimentados con PZ mostraron mayores

desbalances en hemoglobina, los niveles se mantuvieron dentro de rangos adecuados, y los mismo mostraron la mejor respuesta productiva a lo largo del estudio.

Hojyo y Fukada (2016) reportan que existe una alta demanda de moléculas de zinc para la activación del sistema inmune adaptativo. Tanto las células T (linfocitos T), sintetizadas en el hueso y maduras en el timo, como también las células B (linfocitos B), desarrolladas inicialmente en las células del estroma del hueso, son las responsables de la inmunidad humoral y juegan un rol de acción rápida en la respuesta inmunitaria. En este estudio, los cerdos alimentados con PZ mostraron un aumento del 5% de linfocitos en comparación a los demás tratamientos. Existe basta evidencia científica de estudios en ratones (Fraker, 2005; King *et al.*, 2005), humanos (Oleske *et al.*, 1979), como también en cerdos (Miller *et al.*, 1968) indican que la deficiencia de zinc reduce el conteo de linfocitos T, y sus niveles pueden ser regulados con incrementos en la suplementación de zinc. La reducción en linfocitos T está soportado en primera instancia por una reducción en el tamaño del tejido epitelial del timo, como también en reducciones en la síntesis de timulina, moléculas dependientes de zinc para su actividad biológica y nanopéptido encargado de la diferenciación, maduración y actividad de linfocitos T (Hojyo y Fukada, 2016). La suplementación elevada de zinc pudo haber estimulado la síntesis de timulina y ejercido un efecto en el crecimiento en el tejido epitelial del timo, logrando así un incremento en el conteo de linfocitos maduros en el sistema. Es importante mencionar que a pesar de que se obtuvo un aumento en el porcentaje de linfocitos en los cerdos alimentados con la dieta PZ, los cerdos sometidos a diferentes tratamientos mantuvieron el porcentaje de linfocitos dentro del rango establecido como ideal (Tabla 4).

Como es conocido, los neutrófilos y los linfocitos tienen funciones importantes en la defensa inmunitaria contra los patógenos. Los neutrófilos están estrechamente relacionados con las respuestas inflamatorias (Malech *et al.*, 2020) mientras que los linfocitos actúan como mediadores que ayudan a regular el sistema inmunitario (Cantor, 1980). Curiosamente, la interacción de estas 2 células inmunitarias, definida como Relación Neutrófilo:Linfocito (RNL), ha sido descrita como un indicador que está estrechamente relacionado con la inflamación sistémica y estrés causada por un estado de salud comprometido (Imtiaz, 2012). Los resultados en este estudio mostraron que la RNL disminuyó en aquellos cerdos alimentados con PZ, mientras que los cerdos alimentados sin niveles farmacológicos de ZnO (CP y CN) tuvieron RNL mayores y estos se correlacionaron inversamente con la ganancia diaria de peso. Nuestros resultados coincidieron con los observados por Wei *et al.* (2020) donde la suplementación de NEZ redujo la RNL en lechones destetados. La suplementación de una dieta rica en zinc pudo haber ayudado a regular el sistema inmunitario y minimizar el estrés en lechones destetados, permitiéndoles una mejor utilización de los nutrientes para el aumento de peso.

CONCLUSIONES

La suplementación de niveles farmacológicos de zinc (1,600-1,500 ppm) mejora la ganancia de peso, reduce la incidencia de diarrea y estimula el perfil leucocitario en cerdos alimentados con perfiles reducidos de proteína y lisina durante el primer mes post destete.

REFERENCIAS

- Andreini, C., & Bertini, I. (2012). A bioinformatics view of zinc enzymes. *Journal of Inorganic Biochemistry*, *111*, 150–156. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2011.11.020>
- Arredondo, M., Martínez, R., Núñez, M., Ruz, M., & Olivares, M. (2006). Inhibition of iron and copper uptake by iron, copper and zinc. *Biol Res*, *39*, 95–102.
- Boudry, G., Péron, V., Le, I., Lallès, J., & Sève, B. (2004). Weaning induces both transient and long-lasting modifications of absorptive, secretory, and barrier properties of piglet intestine. *Journal of Nutrition*, *134*(9), 2256–2262. <https://doi.org/10.1093/jn/134.9.2256>
- Cantor H. (1980). Regulation of the Immune System by Lymphocyte Sets: Analysis in Animal Models. *Clin Immunobiol*, *4*:89–98.
- Campbell, J. M., Crenshaw, J. D., & Polo, J. (2013). The biological stress of early weaned piglets. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, *4*(1), 2–5. <https://doi.org/10.1186/2049-1891-4-19>
- Collins, C., Pluske, J., Morrison, R., McDonald, T., Smits, R., Henman, D., Stensland, I., & Dunshea, F. (2017). Post-weaning and whole-of-life performance of pigs is determined by live weight at weaning and the complexity of the diet fed after weaning. *Animal Nutrition*, *3*(4), 372–379. <https://doi.org/10.1016/j.aninu.2017.01.001>
- de Lange, C., Pluske, J., Gong, J., & Nyachoti, C. (2010). Strategic use of feed ingredients and feed additives to stimulate gut health and development in young pigs. *Livestock Science*, *134*(1–3), 124–134. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2010.06.117>
- Dubreuil, J., Issacson, R., & Schifferli, D. (2016). Animal Enterotoxigenic Escherichia Coli. *HHS Public Access*, *7*(1). <https://doi.org/10.1128/ecosalplus>.
- Estienne, M., Clark, S., y Williams, K. A. (2019). Growth performance and hematology characteristics in pigs treated with iron at birth and weaning and fed a nursery diet supplemented with a pharmacological level of zinc oxide. *Journal of Swine Health and Production*, *27*(2), 64–75.
- Fraker, P. (2005). Roles for Cell Death in Zinc Deficiency. *The Journal of Nutrition*, *135*(3), 359–362.
- Gan, Z., Wei, W., Li, Y., Wu, J., Zhao, Y., Zhang, L., Wang, T., y Zhong, X. (2019). Curcumin and resveratrol regulate intestinal bacteria and alleviate intestinal inflammation in weaned piglets. *Molecules*, *24*(7). <https://doi.org/10.3390/molecules24071220>
- Goering, M., y Van Soest, P. (1970). Forage Fiber Analysis (apparatus, reagents, procedures and some applications). *Agricul-tural Handbook No. 379*, USDA, Washington DC.

- Gresse, R., Chaucheyras, F., Fleury, M., Van, T., Forano, E., y Blanquet, S. (2017). Gut Microbiota Dysbiosis in Postweaning Piglets: Understanding the Keys to Health. *Trends in Microbiology*, 25(10), 851–873. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.05.004>
- Grüngreiff, K., Gottstein, T., y Reinhold, D. (2020). Zinc deficiency—an independent risk factor in the pathogenesis of haemorrhagic stroke? *Nutrients*, 12(11), 1–11. <https://doi.org/10.3390/nu12113548>
- Haase, H., y Rink, L. (2014). Zinc signals and immune function. *BioFactors*, 40(1), 27–40. <https://doi.org/10.1002/biof.1114>
- Hambidge, M., Cousins, R., y Costello, R. (2000). Zinc and health: Current status and future directions: Introduction. *Journal of Nutrition*, 130(5 SUPPL.).
- Han, Y., y Thacker, P. (2009). Performance, nutrient digestibility and nutrient balance in weaned pigs fed diets supplemented with antibiotics or zinc oxide. In *Journal of Animal and Veterinary Advances* (Vol. 8, Issue 5, pp. 868–875). <https://doi.org/10.3923/javaa.2009.868.875>
- Heidbüchel, K., Raabe, J., Baldinger, L., Hagemüller, W., y Bussemas, R. (2019). One iron injection is not enough—iron status and growth of suckling piglets on an organic farm. *Animals*, 9(9), 1–12. <https://doi.org/10.3390/ani9090651>
- Heo, J., Kim, J., Hansen, C., Mullan, B., Hampson, D., Pluske, J., Kim, J., Hansen, C., y Mullan, B. (2008). Effects of feeding low protein diets to piglets on plasma urea nitrogen, faecal ammonia nitrogen, the incidence of diarrhoea and performance after weaning. *Archives of Animal Nutrition*, 62(5), 343–358. <https://doi.org/10.1080/17450390802327811>
- Hill, G., Mahan, D., Carter, S., Cromwell, G., Ewan, R., Harrold, R., Lewis, A., Miller, P., Shurson, G., Veum, T., Cline, T., Crenshaw, T., Hollis, G., Libal, G., Nelssen, J., Yen, J., y Layman, D. (2001). Effect of pharmacological concentrations of zinc oxide with or without the inclusion of an antibacterial agent on nursery pig performance. *Journal of Animal Science*, 79(4), 934–941. <https://doi.org/10.2527/2001.794934x>
- Hojyo, S., & Fukada, T. (2016). Roles of Zinc Signaling in the Immune System. *Journal of Immunology Research*, 1-9. Doi: 10.1155/2016/6762343
- Hung, Y., Hu, Q., Faris, R., Guo, J., Urriola, P., Shurson, G., Chen, C., & Saqui, M. (2020). Analysis of Gastrointestinal Responses Revealed Both Shared and Specific Targets of Zinc Oxide and Carbadox in Weaned Pigs. *Antibiotics*, 9, 463. doi:10.3390/antibiotics9080463
- Intiaz, F., Shafique, K., Mirza, S., Ayoob, Z., Vart, P., & Rao, S. (2012). Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med*, 5(2).

- Jian, X., & Ho, I. (2018). Low dose of coated zinc oxide is as effective as pharmacological zinc oxide in promoting growth performance, reducing fecal scores, and improving nutrient digestibility and intestinal morphology in weaned pigs. *Animal Feed Science and Technology*, 245(May), 117–125. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2018.06.011>
- Kim, J., Mullan, B., Hampson, D., & Pluske, J. (2007). Addition of oat hulls to an extruded rice-based diet for weaner pigs ameliorates the incidence of diarrhoea and reduces indices of protein fermentation in the gastrointestinal tract. *British Journal of Nutrition*, 99, 1217–1225. <https://doi.org/10.1017/S0007114507868462>
- King, L., Frentzel, J., Mann, J., & Fraker, P. (2005). Chronic Zinc Deficiency in Mice Disrupted T Cell Lymphopoiesis and Erythropoiesis While B Cell Lymphopoiesis and Myelopoiesis Were Maintained. *Journal of the American College of Nutrition*, 24(6), 494–502. <https://doi.org/10.1080/07315724.2005.10719495>
- Kirchhoff, P., Socrates, T., Sidani, S., Duffy, A., Breidhardt, T., Grob, C., Viehl, C., Beglinger, C., Oertli, D., & Geibel, J. P. (2011). Zinc Salts Provide a Novel, Prolonged and Rapid Inhibition of Gastric Acid Secretion. *Am J Gastroenterol*, 106, 62–71. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.327>
- Lee, S. R. (2018). Critical Role of Zinc as Either an Antioxidant or a Prooxidant in. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2018/9156285>
- Liu, Y., Huang, J., Hou, Y., Zhu, H., Zhao, S., Ding, B., Yin, Y., Yi, G., Shi, J., & Fan, W. (2008). Dietary arginine supplementation alleviates intestinal mucosal disruption induced by Escherichia coli lipopolysaccharide in weaned pigs. *British Journal of Nutrition*, 100(3), 552–560. <https://doi.org/10.1017/S0007114508911612>
- Malech, R; DeLeo, F; & Quinn, M. (2020). The Role of Neutrophils in the Immune System: An Overview. *Methods Mol Biol*, 3(10). https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0154-9_1.
- Mavromichalis, I., Peter, G., Parr, T., Ganessunker, D, & Baker, D. (2000). Growth-promoting efficacy in young pigs of two sources of zinc oxide having either a high or a low bioavailability of zinc. *Journal of Animal Science*, 78(11), 2896–2902. <https://doi.org/10.2527/2000.78112896x>
- Miller, E., Luecke, R., Ullrey, D., Baltzer, B., Bradley, B., & Hoefler, J. (1968). Biochemical, skeletal and allometric changes due to zinc deficiency in the baby pig. *The Journal of Nutrition*, 95(2), 278–286. <https://doi.org/10.1093/jn/95.2.278>
- NRC, 2012. Nutritional requirements of swine. 11th edition. The National Academies Press, Washington, D.C.
- Oleske, J., Westphal, M., Shore, S., Gorden, D., Bogden, J., & Nahmias, A. (1979). Zinc Therapy of Depressed Cellular Immunity in Acrodermatitis Enteropathica: Its Correction. *American Journal of Diseases of Children*, 133(9), 915–918. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1979.02130090043007>

- Pedersen, K., & Strunz, A. (2013). Evaluation of farmers' diagnostic performance for detection of diarrhoea in nursery pigs using digital pictures of faecal pools. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 55(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-55-72>
- Perri AM, Friendship RM, Harding JCS and O'Sullivan TL 2016. An investigation of iron deficiency and anemia in piglets and the effect of iron status at weaning on post-weaning performance. *Journal of Swine Health and Production* 24,10–20.
- Pei, X., Xiao, Z., Liu, L., Wang, G., Tao, W., Wang, M., & Leng, D. (2018). Effects of dietary zinc oxide nanoparticles supplementation on growth performance, zinc status, intestinal morphology, microflora population, and immune response in weaned pigs. *J Sci Food Agric*, 99, 1366–1374. <https://doi.org/10.1002/jsfa.9312>
- Pieper, R., Vahjen, W., Neumann, K., & Zentek, A. (2011). Dose-dependent effects of dietary zinc oxide on bacterial communities and.pdf. *Animal Physiology and Animal Nutrition*, 96(2012), 825–833. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2011.01231.x>
- Rhouma, M., Fairbrother, J., Beaudry, F., & Letellier, A. (2017). Post weaning diarrhea in pigs: Risk factors and non-colistin-based control strategies. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 59(1), 1–19. <https://doi.org/10.1186/s13028-017-0299-7>
- Seip, V., Friendship, R., Amezcua, R., & Farzan, A. (2020). The relationship between hemoglobin levels at weaning and growth performance and antibody response in nursery pigs. *Can Vet J*, 61, 1170–1174.
- Skrovanek, S. (2014). Zinc and gastrointestinal disease. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 5(4), 496. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v5.i4.496>
- Szuba-trznadel, A., Rz, A., Hikawczuk, T., & Fuchs, B. (2021). Effect of Zinc Source and Level on Growth Performance and Zinc Status of Weaned Piglets. *Animals*, 11(7), 1–10. [10.3390/ani11072030](https://doi.org/10.3390/ani11072030)
- Walk, C., Wilcock, P., & Magowan, E. (2015). Evaluation of the effects of pharmacological zinc oxide and phosphorus source on weaned piglet growth performance, plasma minerals and mineral digestibility. *Animal*, 9(7), 1145–1152. <https://doi.org/10.1017/S175173111500035X>
- Wei, X., Tsai, T., Knapp, J., Bottoms, K., Deng, F., Story, R., Maxwell, C., & Zhao, J. (2020). ZnO modulates swine gut microbiota and improves growth performance of nursery pigs when combined with peptide cocktail. *Microorganisms*, 8(2). <https://doi.org/10.3390/microorganisms8020146>
- Wensley, M., Tokach, M., Woodworth, J., Goodband, R., Gebhardt, J., DeRouchey, J. M., & McKilligan, D. (2021). Maintaining continuity of nutrient intake after weaning. II. Review of post-weaning strategies. *Translational Animal Science*, 5(1), 1–16. <https://doi.org/10.1093/tas/txab022>

- Wijtten, P., Meulen, J. Van Der, & Verstegen, M. (2011). Intestinal barrier function and absorption in pigs after weaning: A review. *British Journal of Nutrition*, *105*(7), 967–981. <https://doi.org/10.1017/S0007114510005660>
- Xia, T., Lai, W., Han, M., Han, M., Ma, X., & Zhang, L. (2017). Dietary ZnO nanoparticles alters intestinal microbiota and inflammation response in weaned piglets. *Oncotarget*, *8*(39), 64878–64891. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17612>
- Yamaji, S., Tennant, J., Tandy, S., Williams, M., Kaila, S., Srail, S., & Y, P. S. (2001). Zinc regulates the function and expression of the iron transporters DMT1 and IREG1 in human intestinal Caco-2 cells. *FEBS Letters*, *507*, 137–141.
- Zhang, B., & Guo, Y. (2009). Supplemental zinc reduced intestinal permeability by enhancing occludin and zonula occludens protein-1 (ZO-1) expression in weaning piglets. *British Journal of Nutrition*, *102*(5), 687–693. <https://doi.org/10.1017/S0007114509289033>