

Manual técnico

Material exclusivo para
capacitación interna



Protexin[®]

Reg. SAGARPA A 0715-002

*Bioinmunoprotector Natural que
protege su inversión*

Definición

Protexin® es un Bioimmunoprotector y promotor natural de la productividad animal altamente concentrado, que contiene 8 cepas de microorganismos benéficos que ocurren naturalmente en el intestino de todas las aves y mamíferos sanos. Estos microorganismos colonizan el tracto Gastrointestinal inmaduro o reestablecen la flora desbalanceada (disbiosis); promoviendo un mecanismo de exclusión competitiva contra bacterias patógenas potenciales; **Protexin**® así mismo induce la inmunidad sistémica y de membrana reforzando la inmunidad general y generando condiciones de bienestar y producción en los animales tratados.

Cada cepa de **Protexin**® ha sido tipificada de acuerdo con cepas de referencia ATCC (American Tissue Culture Collection). Estas cepas se reproducen por separado en cámaras de fermentación especializadas. Posteriormente son recubiertas y protegidas usando crioprotectores y se liofilizan para formar un polvo antes de ser mezclado con los otros componentes del concentrado de **Protexin**®.

Este proceso asegura que cada lote de **Protexin**® contenga exactamente los mismos microorganismos en las concentraciones exactas según se especifica en su fórmula. Las instalaciones de fermentación donde se elabora **Protexin**® mantienen altos niveles de control de calidad y de higiene, y han sido autorizadas también para producir microorganismos benéficos para uso en humanos. Por ello **Protexin**® garantiza el estar libre de otros microorganismos (Bacterias, virus) que pueden estar contaminando las cepas obtenidas de campo y que se emplean sin purificar pudiendo poner en peligro a los animales de sus explotaciones con la introducción de patógenos indeseables. Esto es una ventaja sobre productos basados en flora completa donde es imposible la identificación de todos los microorganismos que contienen.

Los animales tratados con **Protexin**® presentan un efecto ergobiótico, por lo que crecen y se desarrollan más rápidamente.

Características y beneficios

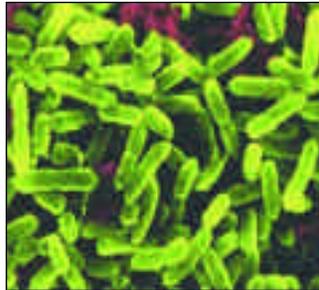
- Promueve el mecanismo de exclusión competitiva contra entero bacterias patógenas.
- Refuerza la protección natural contra patógenos mediante producción de bacteriocinas y ácidos grasos.
- Fortalece la inmunidad sistémica y la “Inmunidad de membranas”
- Producto Concentrado recubierto y protegido por un sistema exclusivo, que garantiza la viabilidad durante almacenamiento y en procesos de peletizado.
- Mejora y regula la economía de energía y proteína en el intestino.
- Contiene microorganismos benéficos que restablecen la flora intestinal.
- Previene y reduce desórdenes intestinales.
- Altamente concentrado para dosificación de bajo volumen.
- Presentación que permite dosificar correctamente tolva- comedero, evitando mermas.
- Flexibilidad de tratamientos, ya que puede administrarse en alimento, agua de bebida y aspersión.



Cada cepa se ha seleccionado individualmente por su capacidad de realizar funciones específicas en el aparato digestivo y otros sistemas del hospedador. Las razones de inclusión de cada cepa contenida en **Protexin®** se enumeran a continuación:

Lactobacillus acidophilus

Estimula inmunidad general en mamíferos (Perdigón et al., 1988) y en pollos (Patterson et al, 2003, Dalloul RA et al 2003); suprime la actividad enzimática microbiana implicada en la producción de carcinógenos (Goldin et al., 1998, Kailosapathy et al., 2000, Sanders et al., 2001) promueve productividad en animales de granja



Cultivo de lactobacilos

(Tortuero, 1973; Rey, 1968; Benchman et al., 1977); antagoniza con *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus* y *E. coli* (Watkins y Molinero, 1983, Reid et al 1990) en pollos recién nacidos; decrece excreción fecal de *E coli* O157 (Elan, NA et al 2003, Brashears MM et al., 2003); de *Campylobacter jejuni* en pollos (Morishita T et al., 1997); reduce bacterias potencialmente patógenas BPP del tracto respiratorio superior (Gluck et al 2003); produce bacteriocinas (Sanders et al 2001, Kailosapathy K et al., 2000); reduce frecuencia y severidad de diarreas (Goldin BR, 1998), auxilia en control de enteritis necrótica pollos (La Ragione RM et al., 2004).

Lactobacillus plantarum

Organismo característico del lumen, fermenta una amplia gama de carbohidratos; es tolerante a pH ácidos, (Jensen et al., 1956); produce ácidos orgánicos y bacteriocinas que inhiben crecimiento de microflora satélite y residual (Koninsky, 1982; West y Warner, 1988; Daeschel, 1990; Anderson, 1981 y 1988); auxiliar en problemas entéricos de equinos (Weese J et al, 2004).



Lactobacillus casei

Estimula inmunidad (Perdigón et al., 1990; Perdigón et al., 1986,1988, 1995); participa en activación de macrófagos intestinales (Kati et al.,1981, Álvarez et al, 2001); modula actividad de células dendríticas (Drakes et al., 2004); estimula células Th 1 y activa sistema inmune celular; (Yasui H et al 1999); previene diarreas causada por *Clostridium difficile* (Gorbach et el al., 1987), fortalece respuesta inmune innata (Matsuzaky T 2000); favorece peso corporal y ganancia de peso en pollos (Huang MK et al, 2004); refuerza inmunidad intestinal, liberación de interferón (Gorbash SL, 2000) .

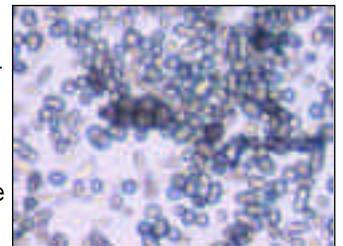
Bifidobacterium bifidum

Entre otras acciones se ha demostrado un efecto antagónico con *Proteus vulgaris* y *Klebsiella* causante de pulmonía y otras patologías (Timoshko et al., 1981); fortalece respuesta inmune y exclusión competitiva en pollos (Petterson et al, 2003); reduce presentación y severidad de diarreas (Macfarlane GT et al 2002); activa sistema inmune humoral (Yasui H, 2000, Shu Q el al, 2000); suprime factores estimulantes de tumores en colon (Reddy BS, 1999, Gallaher DD et al, 1999); previene el desplazamiento de *E. coli* (Bianchi-Salvadori et el al., 1989); presenta propiedades antiinflamatorias (Isolauri et al, 2004).



Lactobacillus delbrueckii subesp bulgaricus y Streptococcus salivarius subesp thermophilus

Neutralizan a *E. coli* (Mitchell y Kenworthy, 1976); protegen contra la infección causada por *Salmonella enteritidis* (Hitchins et el al., 1985); realzan el proceso inmune estimulando la producción de Interferón (De Simone et al., 1986) y la concentración de inmunoglobulinas (Conge et al., 1980) y la actividad de los macrófagos (Perdigón et el al., 1989); reduce bacterias potencialmente patógenas BPP del tracto respiratorio superior (Gluck et al 2003);



Levaduras y cocos de la microflora intestinal

Streptococcus faecium

Previene diarreas causadas por *E. coli* (Underdahl et el al. 1982); Incrementa la actividad celulítica en el ciego del pollo (Kumprecht et al., 1984); antagoniza con *Salmonella typhimurium* en animales gnotobióticos (Roach y Tannock 1980, Maia et al, 2001); reduce riesgos de acidosis ruminal en corral de engorda (Ghorbani GR et al 2002).

Aspergillus oryzae

Mejora la producción y composición de la leche (Harris et al., 1983); Incrementa la cuenta de bacterias que lisan celulosa en rumen (Weidmeier et al., 1987); produce celulasa para mejorar la digestión de celulosa y fibra (Weidmeier et al., 1987)

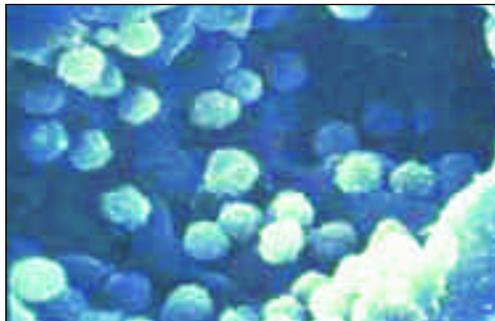


Protexin® por sus efectos se puede definir como:

- Bioinmunoprotector
- Ergobiótico / Ergotrópico
- Inductor de la “Exclusión competitiva”
- Promotor ecológico intestinal
- Promotor natural de la productividad

Principales efectos y ventajas de Protexin®...

- Promueve el mecanismo de exclusión competitiva contra enterobacterias patógenas
- Refuerza la protección natural contra patógenos mediante producción de bacteriocinas y ácidos grasos
- Fortalece la inmunidad sistémica y la “Inmunidad de membranas” mediante la producción de anticuerpos y de células de defensa especializadas
- Producto Concentrado recubierto y protegido por un sistema exclusivo, que garantiza la viabilidad durante almacenamiento y en procesos de mezcla y peletizado
- Mejora y regula la economía de energía y proteína en el intestino
- Contiene 8 cepas de microorganismos benéficos que restablecen la flora intestinal
- Previene y reduce desórdenes intestinales
- Altamente concentrado para dosificación de bajo volumen
- Presentación que permite dosificar correctamente tova-comedero, evitando mermas.
- Flexibilidad de tratamientos, ya que puede administrarse en alimento y agua de bebida.
- Compatible con muchos antibióticos, con otros aditivos y suplementos alimenticios
- Sin problemas de toxicidad, sin periodo de retiro, sin restricciones por residuos medicamentosos



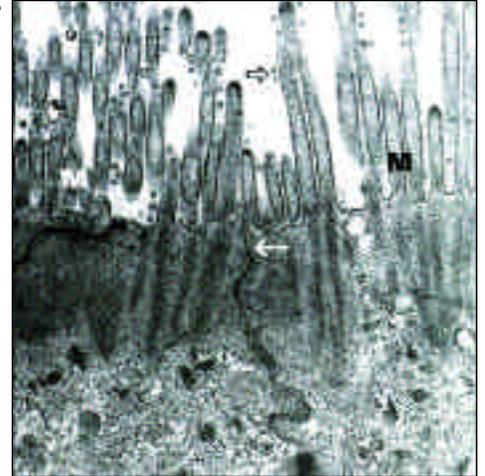
Colonización de flora bacteriana en el intestino. Las primeras bacterias en colonizar, persisten y compiten con otras por el nicho ecológico

Flora normal

Se conoce como flora normal al conjunto de microorganismos que colonizan la piel y membranas mucosas. Su distribución depende de varios factores y consiste de algunos pocos protistas y hongos eucarióticos, especies metanogénicas de *Archaea*, y sobre todo bacterias, que son el componente más numeroso y obvio de la flora normal.

La flora empieza a formarse prácticamente desde que nace el hospedero, y la recibe de diferentes fuentes, como son: leche materna en mamíferos, alimento y medio ambiente.

A las pocas semanas de nacido, un animal prácticamente cuenta ya con la base de flora que lo acompañará toda su vida. Aunque falta mucho por conocer sobre la naturaleza de la asociación entre animales y su flora, se sabe que es una interacción dinámica, que establece un estado que se conoce como “eubiosis” con características de mutualismo biológico.



Microvellocidades intestinales y microflora. La microflora actúa en forma simbiótica en el intestino.

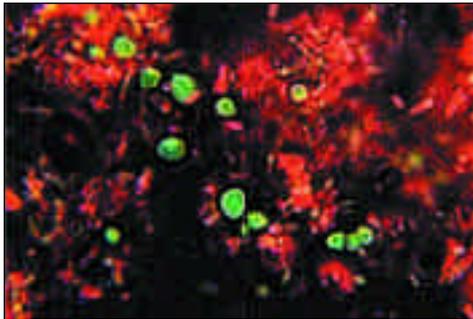
Composición de la flora intestinal

Flora principal: > 90 %, anaerobios obligados, predominantemente *Bacteroidaceae* y *Eubacterium* formadoras de ácido láctico y ácidos grasos volátiles (*Bifidobacterium* y *Lactobacillus*).

Flora satélite: < 1 %, anaerobios facultativos, *Escherichia coli* y enterococos.

Flora residual: < 0.01 % *Clostridium*, *Proteus*, Estafilococos, *Pseudomonas*, Levaduras del género *Candida*, otras bacterias no patógenas o patógenas facultativas.

Protexin® es un polvo que contiene una alta concentración de microorganismos benéficos que promueven y estabilizan la flora microbiana natural; su administración permite regular y restaurar las variaciones en su composición y título, cuando se presentan problemas infecciosos, micotoxicosis, infecciones intestinales, desórdenes por cambios de alimentos, estrés por manejo, presión productiva ó competencia social. Se ha determinado que el estrés de cualquier origen induce una leucopenia transitoria, pero además provoca cambios en la mucosa intestinal debido al efecto del cortisol secretado por las glándulas adrenales, que aumentan peristaltismo intestinal, la producción de moco e incrementando el pH, lo que afecta el balance de la microflora endógena en detrimento de las bacterias ácido lácticas.



Las cepas bacterianas de **Protexin®** están protegidas por una cubierta especial

El uso de aditivos microbianos tiene poco efecto en las funciones fisiológicas del tracto gastrointestinal; su acción se dirige a reforzar la barrera que constituye la mucosa intestinal contra agentes deletéreos; reducen las alteraciones

patológicas en la permeabilidad paracelular a macromoléculas o bacterias; estimulan la inmunidad intestinal; despliegan una acción trófica sobre la mucosa; reducen la degradación del moco e interactúan con mediadores de la inflamación.

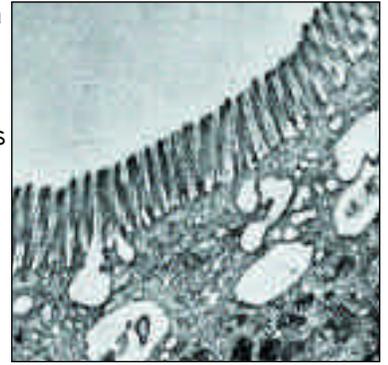
Papel de la microflora en el tracto intestinal

Cada organismo vive en interacción continua con su ambiente. La interfase mayor y más importante entre los organismos y su ambiente está representada por las superficies cubiertas por células epiteliales. El número de bacterias y microorganismos autóctonos en mucosas y piel (aproximadamente 10^{14} microbios) excede entre 10 a 20 veces la cantidad de células del cuerpo humano (10^{13}). La microflora comprende principalmente bacterias, pero también hay virus, hongos y protozoarios, con una enorme diversidad y un mínimo de 1,000 especies involucradas.

Algunos autores proponen que la microflora intestinal puede ser considerada como un órgano adquirido después del nacimiento, compuesto de una gran diversidad de células bacterianas que desarrollan diferentes funciones para el hospedador. Este órgano es fuertemente expuesto a influencias ambientales y por tanto es modulado en su composición y funciones por factores externos, como la nutrición.

La microflora intestinal puede ser considerada como un órgano adquirido después del nacimiento

El potencial metabólico de la micro flora intestinal en relación con sus reacciones bioquímicas es similar al del hígado. Participa en procesos de fermentación de residuos alimenticios y moco, con generación de ácidos grasos de cadena corta; en el metabolismo de xenobióticos; la activación o destrucción de metabolitos mutagénicos y en la síntesis de vitaminas.



Mucosa intestinal intacta. Ante el ataque de gran número de bacterias patógenas, las vellosidades pueden ser destruidas o acortadas, disminuyendo su funcionalidad

Procesos simbióticos de la flora bacteriana

Produce vitaminas y varias enzimas que están implicadas en la digestión y ruptura de partículas grandes de alimento y polisacáridos tales como celulosa. Las bacterias del intestino estimulan y modulan procesos de respuesta inmune local y sistémica. Se cita como ejemplo, que los animales sin gérmenes tienen niveles más bajos de la gammaglobulinas que los animales convencionales con una flora.

Papel de la flora en la digestión

La microflora forma una relación simbiótica con el anfitrión y lo beneficia ayudando a la digestión por varios procesos.

Los animales y su microflora forman un ecosistema dinámico en el que el hospedador puede beneficiarse o resultar dañado, de acuerdo con su composición y distribución. Por medio de competencia microbiana hay la posibilidad de obtener resultados positivos y evitar pérdidas en animales por medio de bio-regulación a través de la colonización microbiana del intestino.

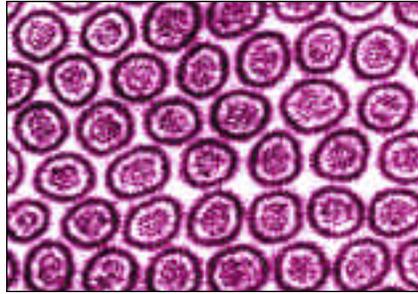
El uso de cultivos seleccionados de micro organismos como aditivos provoca un efecto estabilizador en la flora intestinal y reduce la frecuencia de diarreas y mortalidad derivada. El efecto de estabilización se alcanza por medio de varios mecanismos:

La superficie interna del intestino es por lo menos 100 veces mayor que la superficie de la piel, por lo que cuando ocurre una ruptura en la estabilidad de a flora bacteriana, se presentan efectos detrimentales significativos y de impacto en el desarrollo y productividad del animal, particularmente en los monogástricos.

Una baja proporción de microorganismos pueden ser potencialmente patógenos, y otros pueden invadir el intestino y causar infección.

El intestino es capaz de responder montando una respuesta inmune humoral (con Ig tipo A) ó celular.

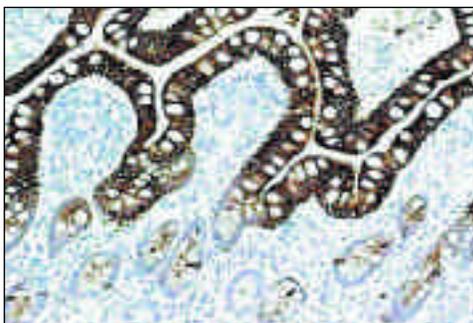
La colonización bacteriana del intestino (al menos en monogástricos) inicia primero en aquellos segmentos del tracto en los que no se realizan actividades de absorción de nutrientes e ingredientes activos, (ileon terminal y colon). Como requisito para la colonización, los microbios deben hacer contacto con un receptor específico por medio de adhesión a la superficie de las microvellosidades o Células M del tejido linfático asociado al intestino. Los movimientos de contracción rítmicos en la pared intestinal afectan y regulan el proceso de adhesión y colonización.



Corte transversal de las vellosidades intestinales. Se observa la gran superficie de contacto que se logra por esta disposición arquitectónica

En el intestino delgado, las enzimas y efecto de enjuague de los jugos digestivos mantienen la superficie clara, por lo que esta porción puede considerarse de baja población microbiana al compararse con el ciego y colon del intestino grueso. En condiciones fisiológicas normales, la capa de moco que protege las microvellosidades del intestino previene el acceso, adhesión y penetración de microbios y toxinas. El grosor de la mucosa y los carbohidratos que forman los ingredientes del moco y glucosaminoglicanos (GAG) pueden influenciar los procesos de adhesión bacteriana.

El signo más común de cambios en la microflora autóctona tolerada así como de colonización del intestino por microbios indeseables, es la presentación de diarrea. La



Mucosa del Duodeno

diarrea puede ser provocada por muchos factores de origen infeccioso, funcional, tóxico, alimenticio, nutricional, de manejo y combinaciones de los anteriores.

Cuando ocurre consumo repetido de alimentos con carga elevada de toxinas microbianas, se presenta un acortamiento de las vellosidades y engrosamiento de la mucosa intestinal. Además de la utilización incompleta de alimento, la ingesta provoca degradación bacteriana en el intestino delgado; en ocasiones el estado osmocoloidal de la membrana mucosa cambia mientras ocurre un incremento en el flujo de agua al lumen, como sucede con mala absorción e indigestión, y el número de microbios se modifica, decreciendo unos a favor de otros, permitiendo proliferación de bacterias indeseables.

Principios por los cuales microorganismos benéficos estabilizan la flora intestinal

Principio antibacteriano

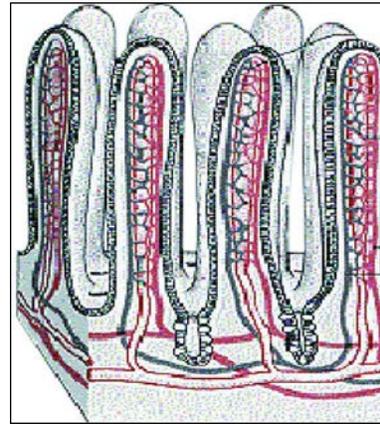
Beneficia la flora intestinal evitando que flora satélite o residual se haga dominante.

Exclusión

Se evita que microorganismos patógenos alcancen epitelio intestinal, y lleven a cabo adhesión, penetración y multiplicación.

Nutritional

Los microorganismos benéficos aportan elementos nutritivos al hospedador (ácidos grasos, vitaminas). Las bacterias lácticas producen ácidos grasos de cadena corta (acetato, propiónico y butírico), que favorecen la recuperación y absorción de calcio, hierro y magnesio, regulan parcialmente el metabolismo de la glucosa reduciendo la glicemia postprandial, además de la síntesis de vitamina K y las del complejo B. También participan en la fermentación de sustratos de la dieta no digeribles.



Esquema de vellosidades intestinales con el gran número de capilares que facilitan su función.

Protexin® ayuda a restaurar el balance de la microbiota natural del animal tratado...



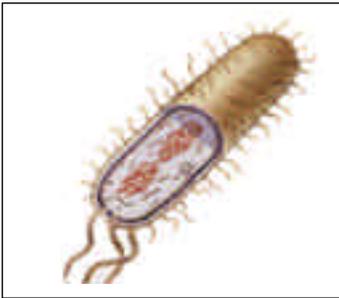
La Microflora y la protección del tracto digestivo

Las superficies epiteliales cuentan con diversos mecanismos para resistir la invasión de Microorganismos. La piel se protege en forma mecánica por varias capas epiteliales, pero las mucosas, que cuentan sólo con una capa de epitelio, requieren otros sistemas de protección, representados por un complejo de agentes mecánicos y químicos responsables de la degradación y remoción de sustancias heterogéneas.

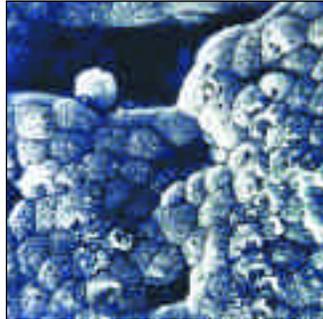
Sin embargo, la actividad de defensa demanda energía y en exceso, puede limitar el desarrollo de los animales y reducir su ganancia de peso y otras actividades.

La flora comensal es una parte integral de un complejo de mecanismos naturales que salvaguarda al organismo de microbios patógenos. Previene su adherencia y multiplicación en las superficies y la invasión de células epiteliales y circulación.

La microflora intestinal presenta resistencia a las infecciones por medio de interacción directa con las bacterias patógenas y por su influencia sobre el Sistema Inmune; durante el periodo postnatal estimula el desarrollo de inmunidad local y sistémica, y posteriormente propicia mecanismos de regulación (inhibitorios) para mantener la inmunidad sistémica y de mucosas en balance.



Estructura bacteriana con fimbrias y cilios

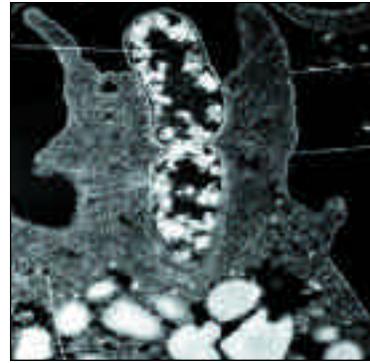


Adherencia de las bacterias a las microvellosidades

Barreras y mecanismos inespecíficos de defensa del Intestino

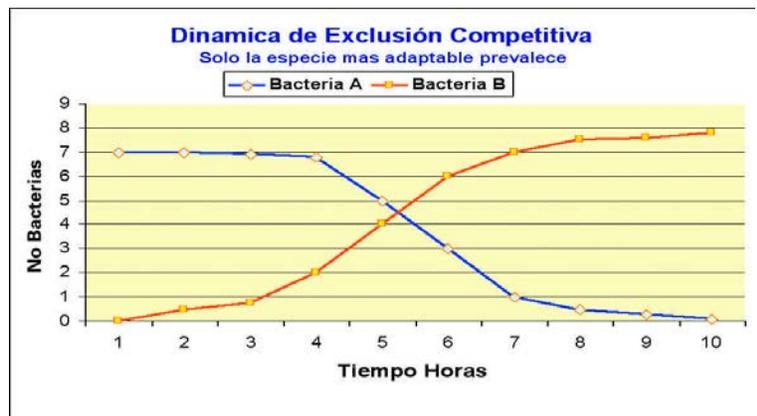
- Células epiteliales y moco derivado de muco polisacáridos (GAG's), que protegen el epitelio de colonización y neutralizan metabolitos bacterianos de descomposición.
- Enzimas proteolíticas e hidrolizantes (sales biliares) de toxinas, antígenos alimenticios y alérgenos.
- Acción peristáltica del tracto.
- Transporte y cambio constante del contenido.
- Modificación del pH.
- Cambio en el potencial de oxidación-reducción (Redox).

La microflora y la exclusión competitiva (EC)



Formación del fagolisosoma englobando a *E. coli* durante la fagocitosis.

La exclusión competitiva es un fenómeno complejo de interacción microbiana, en la cual cierto tipo de microorganismos son capaces de colonizar determinados sitios en las mucosas por medio de afinidad y ocupación de receptores específicos; de utilizar en su provecho los nutrientes disponibles; así como de modificar las condiciones micro ecológicas (cambio de pH, utilización de sustratos etc.) de tal forma que impiden que otros organismos potencialmente patógenos se establezcan, desarrollen e invadan al hospedador por esta vía.



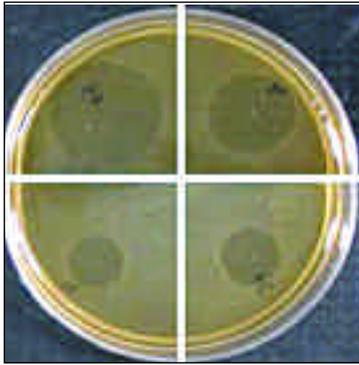
La capacidad de bloqueo de receptores, exclusión por cambio de ambiente y competencia de insumos es dependiente de la presencia y abundancia relativa de la microflora benéfica y ha sido documentada para *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Clostridium* y otros gérmenes. Los ejemplos más evidentes de exclusión competitiva se dan en la cavidad bucal, el intestino, la piel y el epitelio del tracto reproductor de las hembras por medio de la acción y presencia de microbiota autóctona y Lactobacilos. Algunos autores consideran que la exclusión competitiva es el efecto benéfico más importante de la microflora.

En un sentido amplio, varios investigadores incluyen como parte de la exclusión competitiva la capacidad de ciertas cepas bacterianas de producir sustancias que antagonizan otras bacterias y que se denominan "bacteriocinas" o biocinas las cuales se encuentran codificadas por plásmidos. Estos son péptidos funcionales que presentan propiedades bactericidas.

De acuerdo con sus características bioquímicas y genéticas se pueden clasificar en 3 diferentes clases: I Lantibióticos, II. No lantibióticos, con 3 subclases y III del grupo de la Helveticina. Tomando en cuenta el tipo de bacteria que producen a las bacteriocinas se forma su nombre, por lo

que se encuentran biocinas como la Curvacina A producida por *Lactobacillus curvatus*, la Sakacina A producida por *L. sake* 706 y la Colicina originada por *Escherichia coli*.

El modo de acción de las bacteriocinas es complejo, pero algunas actúan destruyendo la membrana citoplasmática a través de la formación de poros, que permiten la salida de compuestos como iones potasio y magnesio, ATP y aminoácidos, lo que provoca debilitamiento de la bacteria y muerte posterior.



Las bacteriocinas producidas por ciertas bacterias poseen una potente acción antibacteriana contra otras, por lo que compiten por nichos ecológicos en el intestino

La EC es particularmente importante en ciertas etapas y periodos de la vida de los animales, como es al nacimiento y en el proceso de formación de la microflora; en periodos de estrés; presencia de agua alimentos y medio contaminados, con alta tasa de inoculación; en períodos de restricción alimenticia, procesos de diarrea, tratamientos con antibióticos, y otros que provocan variaciones en su composición.

La mayor susceptibilidad de neonatos a las diarreas es debida a la gran cantidad de sitios manosa-receptores en el epitelio intestinal, hacia los cuales los microorganismos enteros patógenos se adhieren con facilidad. La cantidad de esos receptores decrece en el intestino adulto.

Como ejemplo, se sabe que la membrana mucosa del intestino de animales jóvenes es permeable a moléculas grandes y puede también acomodar antígenos. (Invaginación de la membrana celular por endocitosis seguida por liberación de partículas sin digerir –exocitosis en el torrente circulatorio). Esta absorción es deseable para estimular procesos inmunogénicos, pero existe un riesgo asociado; si el Antígeno es una bacteria con mecanismos patogénicos, puede sobrepasar los medios de defensa del hospedador.

Según JAVMA (2002) Los cerdos alimentados con cultivos de exclusión competitiva están mejor equipados para defenderse de las bacterias patógenas al destete, en especial *E.coli*.



Escherichia coli muestra una excepcional habilidad para esto, ya que ocasiona cambios en el sistema de transporte de NaCl de las células M cuando se adhiere a ellas; además, por inducción enzimática puede alcanzar enterocitos del epitelio intestinal, en los que se multiplica y produce enterotoxinas, o incluso puede penetrar tejidos sub-epiteliales, rebasando las barreras de defensa. Sus endotoxinas no son neutralizadas en el intestino y pueden causar enfermedad sistémica.

La inhibición de patógenos por la microbiota intestinal ha sido denominada también como antagonismo bacteriano, interferencia bacteriana, efecto barrera y resistencia por colonización. Los mecanismos de inhibición incluyen: competencia por sitios de colonización, por nutrientes, producción de compuestos tóxicos y estimulación del sistema inmune. Estos mecanismos no son excluyentes y el uso de aditivos bio-estimulantes como **Protexin®** incrementan la resistencia a enfermedades.

Efecto de la microflora en los Mecanismos de defensa no específicos

Los mecanismos de defensa no específicos (MDnoE) incluyen fagocitosis efectuada por macrófagos, leucocitos polimorfonucleares, histiocitos y células monocíticas que son parte del sistema de fagocitosis mononuclear, el cual remueve Antígenos extraños al organismo. Las células más importantes son los macrófagos, y su estado de activación es una medida de la respuesta inmune no específica.

La activación de macrófagos peritoneales con bacterias ácido lácticas (BAL) por vía oral puede ocurrir por estimulación de linfocinas producidas por células T, como señalan numerosas investigaciones que demostraron un incremento en la Respuesta Inmune celular y humoral inducida por Antígenos de la pared celular o bacterias administradas por vía Oral.

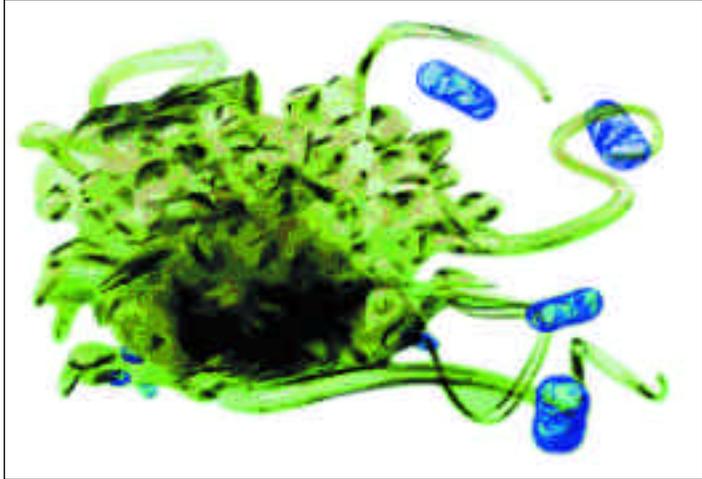
Se ha demostrado que *Lactobacillus casei* funciona como inmuno-potenciador, ya que activa macrófagos peritoneales (capacidad fagocítica y producción de enzimas lisosomales, proteolíticas y peroxidasas involucradas en el proceso de fagocitosis y lisis bacteriana en el fagolisosoma de macrófagos) realizando así la actividad del sistema fagocítico mononuclear, importante para la presentación de antígenos o bien para la eliminación de inóculos bacterianos.

Aumento de la Fagocitosis inducida por bacterias

- Las Bacterias ácido lácticas son capaces de activar las células involucradas en la Respuesta inmune.
- Las Bacterias ácido lácticas que sobreviven y crecen en el tracto son más eficientes en activación.
- La administración oral de Bacterias ácido lácticas es una vía efectiva para estimulación del Sistema Fagocítico Mononuclear

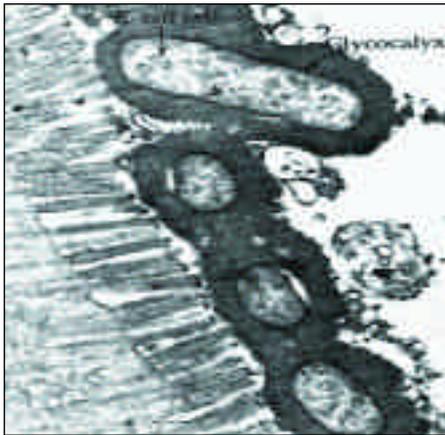
La Microflora y la Inmunidad de Mucosas

La principal barrera mecánica de las superficies mucosas lo forma la capa de células epiteliales cubiertas con moco de glicocalix compuesto de glicoproteínas complejas (GAG's). Las células epiteliales forman una capa polarizada, interconectada con membrana basal rodeada de diversas células presentes en la lámina propia.



Macrófago activado fagocitando bacterias

El mecanismo básico de la inmunidad de las mucosas es innata, inmunidad natural representada por procesos que protegen al hospedero de forma inmediata, en los primeros minutos u horas de la exposición a una infección. Estos mecanismos son implementados por moléculas efectoras estructuralmente parecidas a las que tienen las plantas y los insectos, que no cuentan con una inmunidad adaptativa.



Capa de moco del subepitelio intestinal con bacterias adheridas a la mucosa presentando un gran glicocalix

Las células epiteliales desarrollan varias funciones inmunes, que involucran interacción con otras células del Sistema Inmune y de la respuesta inflamatoria a invasión microbiana.

Una característica de la inmunidad innata es la habilidad de diferenciar entre componentes microbianos potencialmente

patógenos y antígenos dañinos, por medio de "Receptores con patrones de reconocimiento" (PRRs).

Un ejemplo de estas moléculas son los "Receptores Toll like" (TLRs) que permiten a las células de mamíferos reconocer moléculas características conservadas en los microorganismos (LPS, peptoglicanos y otras) y descritas como "Patrones moleculares asociados a patógenos

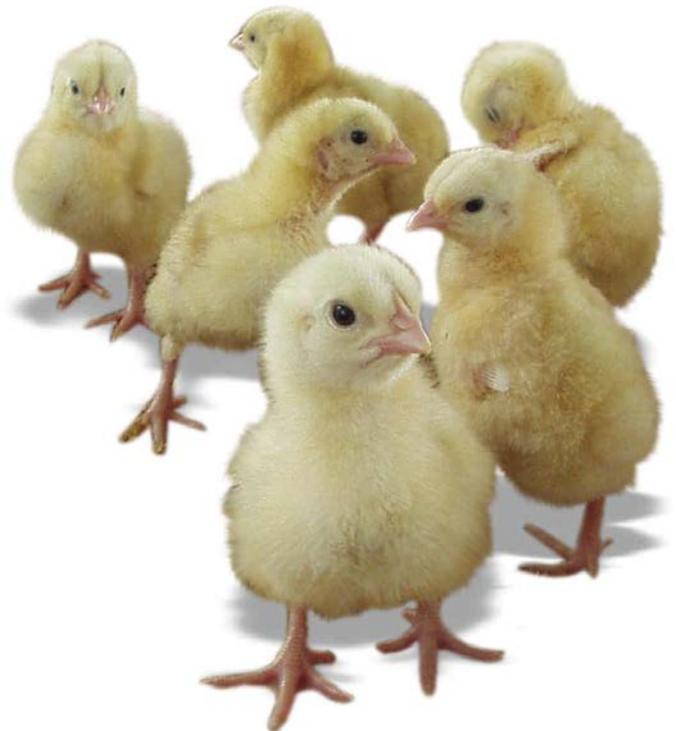
(PAMP). En mamíferos, los PRRs están presentes en macrófagos, neutrófilos, células dendríticas y otras asociadas al Sistema Inmune. Se ha demostrado que el reconocimiento de microbios activa la vía de señalización NkKB y que esta dispara la producción de citoquinas; la regulación de moléculas co-estimuladoras sobre células presentadoras que permiten activación de células T. La inmunidad innata está muy ligada a la inmunidad adaptativa o adquirida

La migración de Linfocitos de su sitio de inducción en el Sistema Inmune de Mucosa y su alojamiento en partes efectoras de otras mucosas y glándulas exocrinas es un ejemplo del proceso multifacético de interacción entre linfocitos y su ambiente original. Este fenómeno ocurre con linfocitos recirculados, activados, con formas blásticas y linfocitos de memoria.



Las células fagocíticas representan uno de los más poderosos mecanismos del organismo contra las infecciones bacterianas

Un ejemplo del efecto de la migración y colonización selectiva es la composición de la leche materna (calostro). Una consecuencia de la colonización de la glándula mamaria con células del intestino es la presencia de IgA y células dirigidas contra Antígenos presentes en el Intestino materno.



Efecto Sobre La Respuesta Inmune Específica

En estudios experimentales con animales gnotobióticos se ha mostrado que la colonización intestinal con microbios comensales definidos presenta efectos importantes sobre la Inmunidad de mucosas y sistémica; incrementan niveles de Inmuno globulinas, la producción de Anticuerpos naturales y específicos contra las bacterias y un incremento general de la capacidad inmune.

La estimulación por Antígenos en los vertebrados adultos da lugar a la proliferación de clones de Linfocitos T (LT) y Linfocitos B (LB). Los segundos se diferencian en células plasmáticas que secretan moléculas de inmunoglobulinas.



La actividad fagocítica de los macrófagos puede ser estimulada por bacterias de la flora intestinal

El papel de las linfocinas liberadas por los LT son de fundamental importancia en la proliferación y diferenciación de los LB con el consecuente reforzamiento de la Respuesta Inmune. Las células del sistema inmune se comunican por medio de sustancias químicas como las interleucinas. Los adyuvantes o inmuno-moduladores pueden inducir la síntesis de interleucinas.

En diversas pruebas sobre estimulación de la respuesta humoral, se ha encontrado que las bacterias ácido lácticas (BAL) producen incrementos variables pero consistentes de 2 a 6 veces en los niveles de Anticuerpos séricos comparados con modelos controles. Se concluye que, aunque no están claros todos los mecanismos, las BAL ejercen un efecto adyuvante sobre el Sistema Inmune, reforzando la Respuesta humoral y celular.

Efecto del sistema inmune secretor o humoral

Las mucosas están en contacto directo con el ambiente, expuestas a Antígenos. Las secreciones del intestino forman parte del mecanismo de defensa del organismo, y se ha demostrado que la resistencia a infecciones está directamente relacionada a la presencia y actividad de anticuerpos en la mucosa, más que por anticuerpos séricos.

Los Inmunoglobulinas tipo A (IgA) secretoras (IgAs) son el tipo principal de Inmunoglobulinas encontradas en secreciones. Son extremadamente importantes porque constituyen la primera línea contra penetración de antígenos, micro organismos patógenos y virus.

Los Anticuerpos secretados en el intestino (IgAs) juegan un importante papel en la defensa contra agentes patógenos infecciosos, ya que pueden aglutinar, inmovilizar, prevenir adherencia a mucosa o neutralizar las toxinas que producen.

Hay una respuesta intestinal extremadamente buena a estos Anticuerpos, que previene colonización de patógenos y su dispersión a otros órganos, pero esta capacidad se ve disminuida si se presenta inmuno-supresión.

Las IgA son el factor de defensa humoral más importante de las mucosas. En forma polimérica se encuentra en secreciones, y como monómero en la circulación. La fuente de monómero de IgA es la médula ósea, y del polímero IgA las células plasmáticas en mucosa y glándulas exocrinas.

El tejido linfóide asociado a intestino (GALT) es el órgano linfático más grande del cuerpo. Se tienen 7×10^{11} células productoras de IgA que secretan entre 2 a 5 grs. diarios, lo que hace de las IgA la clase de Inmunoglobulina más representativa.

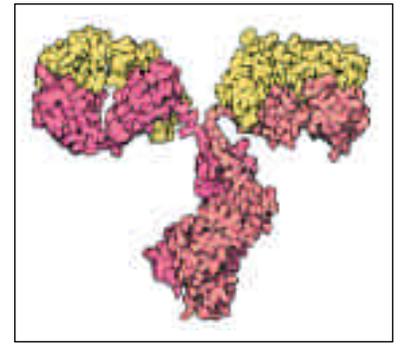
Cuando un antígeno llega al intestino, las células que interactúan con él migran por los nódulos linfáticos mesentéricos al ducto torácico y a la sangre. Esta migración constituye el ciclo celular de las IgA. Está hormonalmente influido y el número de células productoras de IgA es mayor durante el período de lactancia. Este ciclo ha revelado la existencia de un Sistema Inmune común para todas las mucosas.

La expansión clonal de los precursores de células plasmáticas del tipo IgA en las placas de Peyer es provocada por estimulación antigénica que llega al intestino, y pueden venir de flora intestinal normal o patológica, o de los alimentos. Por lo tanto, la ingestión oral de antígenos es extremadamente importante para mantener la respuesta del sistema inmune de las mucosas. La ingestión de antígenos puede producir síntesis de IgA local o en diferentes sitios secretores, o puede provocar tolerancia sistémica.

En lechones y becerros que nacen sin Inmunoglobulinas la estimulación Antigénica por bacterias benéficas, puede favorecer la maduración del sistema inmune secretor y prevenir infecciones

Los lipopolisacáridos (LPS) de la pared celular de bacterias Gram negativas de la flora normal juegan un papel importante en los mecanismos de tolerancia, porque pueden estar involucrados en la maduración de células precursoras Ts que actúan como supresoras en el tracto gastrointestinal. La tolerancia oral es un mecanismo protector que previene la síntesis de una gran variedad de anticuerpos contra los numerosos antígenos que llegan al intestino.

En lechones y becerros que nacen sin Inmunoglobulinas y que no se transfieren vía placenta, la administración de BAL puede ser muy útil, ya que la estimulación Antigénica puede favorecer la maduración del sistema inmune secretor y prevenir infecciones.



Las inmunoglobulinas, en especial las secretoras son de gran importancia contra los agentes patógenos. (Estructura de Inmunoglobulina)

Protexin® como Promotor Natural de la Producción Animal y en la Bio-terapéutica

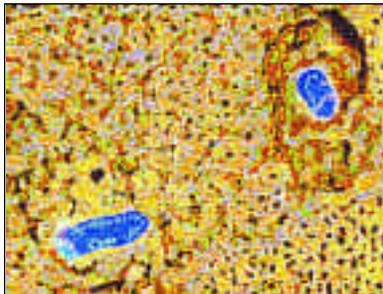
Los antibacterianos y quimo-bióticos utilizados como promotores de crecimiento por lo general sólo reducen el número de bacterias Gram positivas (estreptococos, clostridios y otras) que entran en competencia con el hospedador por nutrientes y sustancias activas en el ileon terminal. Como un resultado indirecto de la supresión de bacterias Gram positivas, la cantidad de Gram negativas aumenta, entre ellas *E. coli*, con un incremento en el riesgo de infecciones.



En las placas de Peyer en el intestino se efectúa la expansión clonal de los linfocitos

En lechones que son susceptibles a colibacilosis, es común medicar el alimento con antibióticos. Esto implica el uso de productos que, además de favorecer resistencia a los antibióticos, afectan a la flora principal, por lo que la medicación promueve el crecimiento de flora satélite y residual, las cuales son, en muchos casos, resistentes a los antibióticos.

La eliminación de la flora principal, que inhibe el desarrollo de patógenos por producción de ácido láctico, ácidos grasos volátiles y bacteriocinas, permite a los patógenos no solamente viajar a segmentos del intestino delgado que normalmente están poco colonizados, sino que además facilita el intercambio de caracteres genéticos por procesos de transferencia genética para-sexual con el consecuente peligro de una diseminación rápida de resistencia. Así, los microorganismos sustitutos se tornan dominantes y desarrollan características para incrementar su potencial como patógenos y se tornan menos sensibles a las drogas.



Enterobacterias en la mucosa intestinal

El retiro de medicaciones profilácticas, en ocasiones deja a la flora en un estado de desbalance continuo y es seguida por diarreas que no responden a tratamientos.

En un Promotor de Crecimiento se busca que estimule la ganancia de musculatura, maximice la utilización de nutrientes y acorte el periodo de engorda, todo esto

relacionado íntimamente con el estado de la salud del animal o grupo de animales que se explotan juntos.

Efectos de Protexin® como promotor de la salud y la productividad

- Reduce la mortalidad.
- Disminuye las diarreas, las diarreas son menos frecuentes, de curso más benigno y con menos uso de antibacterianos.
- Reduce el riesgo de residuos de medicamentos en tejidos para consumo humano.
- Aumenta la ganancia de peso.
- Mejora la conversión alimenticia.

Estrategias de uso de Protexin®

Existen variadas estrategias de uso de **Protexin®**; una de gran valor en producción es como promotor de crecimiento, aunque es importante señalar que también puede ser utilizado con éxito en la práctica de la bioterapéutica, ya sea solo o como terapia de recuperación cuando se utilizan antimicrobianos, aprovechando sus mecanismos de acción complementarios.

El uso de antibacterianos como estimulantes y promotores del crecimiento puede afectar en forma adversa la flora intestinal. Cuando se utilizan antibacterianos, ya sea como tratamiento de problemas clínicos o como promotores del crecimiento, una proporción de los microorganismos benéficos se reduce y puede conducir a un incremento de la susceptibilidad del intestino a la colonización por bacterias patógenas. Esta reducción en resistencia se manifiesta por una vulnerabilidad creciente a las Salmonellas y otros patógenos intestinales.

Se reporta en estudios respecto a la resistencia bacteriana, que aves adultas que fueron tratadas con antibacterianos, quimioterapéuticos o promotores del crecimiento en el alimento, demostraron un aumento en la excreción fecal de salmonelas después de una infección oral.

Protexin®, es un promotor natural de la productividad, que actúa mejorando la salud de los animales sin incrementar los riesgos de resistencia antimicrobiana

Productos compatibles con Protexin®

Amprolio	Apramici
Avilamicina	Avoparcina
Bacitracina de Zinc	Ciprofloxacina
Clopidol + Metil Benzoquat	Colistina Sulfato
Cosumix Plus (Sulfaclopiridazina -Na)	Danofloxacina
Diaveridina	Dimetridazol
Enrofloxacin	Eritromicina
Etopabato	Cefalosporinas
Flavomicina	Flavofosfolipol
Fluoroquinolonas (e.g. Ciprofloxacina,)	Halquinol (5-7-Di-Hydroxy-Chloro-Quinoline)
Enrofloxacin	Halofuginona
Monensina	Narasina
Neomicina	Nicarbazina
3-Nitro-4-hydroxy-phenyl arsonic acid	Norfloxacina
Oleandomicina	Roxarsona
Salinomicina	Estreptomycin
Sulfadiazina + Trimetoprim	Sulfadimetoxina
Sulfamidina	Sulfaquinoxalina
Tiamulina (Dynamutilin)	Trimediazina
Vancomicina	Virginiamicina
Zoalene	

Protexin® es compatible con: todos los macro y micro ingredientes utilizados para la formulación de dietas de los animales, incluyendo: granos, pastas, aceites, grasas, aminoácidos, sueros, azúcares, concentrados proteicos, así como aditivos y suplementos como: Acidificantes, fungicidas, antioxidantes, sales, sulfato de cobre, vitaminas, minerales, óxido de zinc, adsorbentes de micotoxinas y enzimas.

Productos Incompatibles con Protexin®

Sin embargo, como ocurre con este tipo de productos, no es recomendable su administración junto con antimicrobianos como Tetraciclinas (OTC y CTC), Tilosina, Lincomicina, beta-lactámicos y Carbadox. No representa riesgo de toxicidad, pero el desempeño de **Protexin®** se verá comprometido si se mezcla con estos productos a niveles terapéuticos.

El Estrés y La Composición de la Flora Bacteriana

Un factor que debe ser considerado al analizar las consecuencias de los métodos intensivos de explotación animal, es el estrés. Hay evidencias claras de que dicho estrés puede afectar la composición de la microflora del intestino. La tensión se puede describir como un factor que

estimula en exceso respuestas homeostáticas, fisiológicas y del comportamiento de un individuo. La única medida aceptada para medir la presencia o ausencia de un estresante es el nivel sanguíneo de corticoesteroides suprarrenales que se elevan durante procesos de estrés y que influyen en el movimiento peristáltico y la producción de moco dentro del intestino. La tensión también afecta la microflora intestinal reduciendo la concentración de los lactobacilos y de otras bacterias productoras de ácido láctico (BAL) y aumentando las concentraciones de coliformes tales como *E. coli*.

Estabilidad de Protexin® a los procesos y temperaturas de los alimentos

Protexin® puede ser adicionado en alimentos sujetos a peletizado sin ningún problema, ya que viene protegido. Los estudios sobre efectos de la temperatura en la viabilidad muestran:

- A los 80°C y 90°C no hay pérdida significativa de viabilidad de **Protexin®** mientras no se exceda un período de exposición de 3 minutos.
- Cuando se somete a 95°C hay una pérdida de viabilidad de **Protexin®** de menos de 0.5 logaritmo después de 1 minuto.
- A 90°C y 2 minutos, la pérdida de viabilidad es de más de 0.5 Log. y
- A 5 minutos se estima una pérdida de 1 Log de viabilidad (como ejemplo, de 2×10^9 a 2×10^8).

En la mayoría de casos la temperatura de peletizado no excede normalmente los 90°C durante 30 segundos a 1 minuto. Sin embargo, se sugiere que donde el proceso requiera 90°C, **Protexin®** sea incluido en la etapa de rociado de grasa o aceite que normalmente ocurre después del extrudizado. Este rociado se realiza a temperatura ambiente.



Resumen de indicaciones, dosis y resultados con el uso de Protexin®

Bovinos

Becerras de Reemplazo

E. coli provoca una amplia variedad de problemas intestinales y extra entéricos en bovinos. En becerros puede presentar cuadros diarreicos o sistémicos, y es la causa más importante de mortalidad en la etapa neonatal. Malos manejos de la becerra al nacimiento y fallas en el suministro de calostro parecen ser factores importantes para la presentación de la enfermedad. Una práctica común en el caso de becerras recién nacidas afectadas por diarrea es el tratamiento con antibacterianos; y su eficacia depende del espectro del producto, sensibilidad del germen; así como de la oportunidad, dosis y frecuencia de las aplicaciones, entre otras.

Sin embargo, un aspecto que con frecuencia no se toma en cuenta, es que dichos tratamientos alteran la flora normal del tracto intestinal, y predisponen al animal a sufrir una convalecencia prolongada por efecto del desbalance en la ecología intestinal, que se refleja en pobre asimilación de nutrientes y baja en la condición corporal.

Protexin® es eficaz en la prevención o terapia de convalecencia de problemas de diarrea neonatal tratados en forma convencional con antimicrobianos. Reduce mortalidad, mejora



consumo de leche o sustituto, restablece un adecuado peso al destete y ganancia de peso; y evita recaídas clínicas en estos problemas entéricos.

Dosis Recomendada de Protexin® en Becerras

Becerras recién nacidas y durante la 1ª semana de vida:

2 gramos de **Protexin®** polvo concentrado en cada toma de leche

Diarreas del periparto:

2 gramos de **Protexin®** polvo concentrado en cada toma de leche, durante 5 días

Ganado de engorda en corral

El ganado que se explota en corrales de engorda sufre variadas formas de estrés que pueden afectar su estado de salud y retrasan su desarrollo y engorda. Los terneros se ven expuestos a los manejos de corte, selección y embarque cuando salen de la pradera; hacinamiento y privación de agua y alimento durante el transporte.

Después de la recepción y en el período de aclimatación son sujetos de una serie de prácticas de manejo y medicina preventiva que incluyen: pesaje, baño garrapaticida, desparasitación, aplicación de vacunas y vitaminas, herrado y aretado, aplicación de implantes y en los casos que se considere necesario, descornado y otras prácticas de arreglo zootécnico, además del mezclado con otros animales desconocidos que obligan a establecer jerarquías sociales y el cambio a dietas de alta exigencia productiva.

Durante su estancia en los corrales, el ganado sufre también de estrés social, térmico, alimenticio y otros originados por la presencia de moscas, etc.

Protexin® solo o combinado con antibacterianos compatibles reducen la presión de selección a resistencia en los microorganismos, por lo que se pueden utilizar en cerdas gestantes, reduciendo la frecuencia del síndrome MMA y con retorno a celo más rápido

El estado de tensión que se genera en dichas condiciones puede derivar en diferentes mecanismos de respuesta, que en la mayoría de los casos afectan el potencial productivo de los animales y que en ocasiones también alteran la salud, al menos durante las etapas más críticas como la adaptación. Si estos factores no se revierten, las secuelas del estrés se manifiestan como anorexia parcial, leucopenia, diarrea mecánica, provocan bajas en el rendimiento productivo del ganado y lo exponen a los problemas infecciosos o complicantes oportunistas presentes en estas explotaciones. En estos escenarios los costos derivados pueden hacer que los rendimientos y rentabilidad del negocio se vean seriamente comprometidos. Una de las medidas para la recepción y adaptación de becerros en el corral de engorda es el suministro de **Protexin®**, que a través de diversos mecanismos ayuda al animal a controlar y reducir los efectos del estrés infeccioso, ambiental y productivo.

Dosis recomendada de Protexin® para bovinos en corrales de engorda:

Recepción de animales y fase de adaptación (15 días):
15 gramos de **Protexin®** polvo concentrado junto con la dieta integral o concentrado

Cerdos

Todas las situaciones agotadoras a las cuales se expone un cerdo contribuyen a incrementar el pH intestinal (más alcalino), lo que favorece el desarrollo de especies patógenas como *E. coli*, a expensas de las especies de microflora benéficas.

El manejo, reacomodo y alta densidad en las instalaciones; fluctuaciones extremas en temperaturas ambientales; los manejos durante la vacunación, castración y aplicación de hierro; fallas en ventilación y composición de aire; el uso de antibacterianos; y el transporte son algunos de los factores que se consideran como estresantes y que puedan dar lugar a un cambio en el balance de la flora a favor de especies patógenas.

Se ha demostrado que los manejos de restricción alimenticia y el ayuno antes de la matanza reduce el número de lactobacilos en el tracto gastrointestinal de los cerdos.

Protexin® se puede utilizar en cualquier etapa de vida de los cerdos, sin embargo deberá ponerse especial énfasis a aquellas etapas de producción que someten a los animales a mayor tensión.

Protexin® en el Desarrollo de becerros

# animales	Tratamiento	Duración	% Mort		Costo de Medicación USD		GDP	
			Control	Protexin®	Control	Protexin®	Control	Protexin®
8,000	2gr x a 0.5 Kg. x ton	68 días	3.46	0.49	3.74	0.68		
99	2 gr x a 0.5 Kg. x ton	102 días	5.80	2.80	2.10	1.96	0.69	0.79
12	1kg x ton	120 días				0.81	0.98	

El efecto principal de **Protexin®** en becerros se refleja en reducción de mortalidad por diarreas, menor costo de tratamientos y mejores ganancias de peso.

Protexin® en la terapéutica de procesos de estrés de aves, cerdos y ganado (nacimiento, destete, vacunaciones, cambio de dietas, castraciones o despiques) ha mostrado un claro efecto en la regulación de la flora intestinal; en la protección de la mucosa y en la estimulación del sistema inmune, por lo que estos procesos resultan menos impactantes en la salud y producción animal.



Puntos críticos en la producción de cerdos en que se recomienda Protexin®

- En la cerda gestante antes del parto, para reducir los niveles de *E. coli* en las heces.
- En el lechón inmediatamente después del nacimiento, para establecer una microflora correcta.
- Durante periodos con condiciones ambientales adversas
- Después de cambios de alimentos
- En cualquier situación de estrés
- Después de la vacunación o la castración
- Después de terapias con antibacterianos
- En preparación y durante el destete
- En los periodos de restricción alimenticia.

Cerdas en Gestación y Lactancia

Protexin® puede utilizarse en el alimento o el agua de bebida de la cerda antes del parto para reducir los problemas digestivos que pueden ocurrir en el parto y etapa puerperal. También ayuda a mejorar la digestión y mantiene adecuados niveles de apetito de la cerda.

Existen también evidencias experimentales que muestran que **Protexin®** utilizado en cerdas gestantes antes del parto, reduce la carga de *E. coli* en las heces, lo que ayuda a minimizar los riesgos de contaminación ambiental en la jaula de parto y las posibles infecciones en los lechones recién nacidos, que de otra forma se ven expuestos a este germen y derivan en problemas de diarrea.

Dosis recomendada de Protexin® para cerdas en gestación o lactancia:

En agua de bebida:

0.5 Kg. de **Protexin®** polvo concentrado por cada 1000 lts de agua, durante la estancia en maternidad previa al parto (5 días)

En alimento de Lactancia:

Protexin® polvo concentrado a dosis de 5 a 10 ppm durante toda la etapa y fase de destete.

En alimento de gestación temprana (4 semanas)

para reducir microflora contaminante 50 gramos de **Protexin®** por tonelada

En alimento Gestación media (5 a 13 semanas)

10 gramos de **Protexin®** por tonelada

En alimento Gestación tardía (13 semanas a parto)

50 gramos de **Protexin®** por tonelada

Lechones en Maternidad

Los lechones recién nacidos tienen un intestino relativamente estéril. Un lechón recién nacido puede ser colonizado fácilmente por microorganismos patógenos si no hay microflora protectora para reducir la colonización de patógenos en la etapa inicial de su vida.

El medio ambiente inmediato en el que nace un lechón está contaminado con microorganismos benéficos así como otros potencialmente patógenos. La cerda contamina el ambiente excretando *Escherichia coli* en las heces. Un lechón recién nacido puede consumir aproximadamente 20 gramos de excremento de la cerda, el cual actúa inoculando el intestino del lechón con microorganismos (MO) que establecen parte de la microflora. Sin embargo, esta ingestión de heces de la cerda también resulta en la fuente principal de desafío por *E. coli* para el lechón lactante.



El valor de **Protexin**[®] en estos casos es el de colonizar rápidamente el tracto no maduro de los lechones con microorganismos benéficos. Una de las razones principales del uso del producto es la de desplazar microbios potencialmente patógenos o suplir la acción benéfica de exclusión competitiva (EC) de estos gérmenes existentes en el intestino de un individuo. Esto se podía expresar como un apoyo para establecer y para mantener un ambiente intestinal sano.

Dosis recomendada de **Protexin**[®] para lechones

Al nacimiento:

15 gramos de **Protexin**[®] polvo concentrado en 100 ml de agua potable, administrar lentamente 2 ml por lechón al nacimiento.

En terapia de diarreas:

15 gramos de **Protexin**[®] polvo concentrado en 100 ml de agua potable, administrar lentamente 2 ml por lechón 2 veces al día, como bioterapia bacteriana, ó...

Después de tratamiento con antibacterianos 15 gramos de **Protexin**[®] polvo concentrado en 100 ml de agua potable, administrar lentamente 2 ml por lechón durante 5 días.

Lechones al destete

Situaciones de estrés a las que se somete a los lechones al destete

- Separación de la madre.
- El mezclado con otros lechones de diferentes camadas que conducen a luchas de competencia y para el establecimiento de jerarquía social.
- Desafíos patógenos y ambientales que dan por resultado un aumento de los niveles del *E. coli* y de diarrea subsiguiente.
- Cambio completo en la dieta, de la leche materna a un alimento sólido, dando por resultado un bajo consumo de agua y de sólidos y un desbalance de la microflora intestinal.



- Producción enzimática limitada para digerir los nuevos alimentos.

La combinación de las tensiones antedichas da lugar a la deshidratación del lechón, alta incidencia de desgaste orgánico y la presentación de la diarrea del destete y reducción en los aumentos de peso vivo. Es importante estimular el consumo de agua y de alimento durante el destete para prevenir la deshidratación y mantener aumentos del vigor y del peso vivo. Además, para mantener la digestión eficiente y ayudar a prevenir el establecimiento de patógenos en el intestino, es importante inocularlo con los organismos benéficos de **Protexin**[®] en estas fases de vida.

Dosis recomendada de **Protexin**[®] para lechones al destete:

En alimentos Preiniciadores (6 a 15 kg. de peso vivo)
200 gramos de **Protexin**[®] por tonelada

En alimento Iniciador (15 a 30 kg. de peso vivo)
200 gramos de **Protexin**[®] por tonelada

En alimento Crecimiento (30 a 50 kg. de peso vivo)
100 gramos de **Protexin**[®] por tonelada

En alimento Desarrollo (50 a 80 kg. de peso vivo)
50 gramos de **Protexin**[®] por tonelada

En alimento Finalizador (Engorda) (80 a 100 kg. de peso vivo)
20 gramos de **Protexin**[®] por tonelada

Agua de Bebida:

0.5 kg. de **Protexin**[®] por 1,000 lts de agua, junto o después de terapias antimicrobianas.

Aves

El uso estratégico de **Protexin**[®] durante épocas de tensión (altas temperaturas ambientales, altas densidades, aire enrarecido con gases, vacunación) o de los cambios de manejo (alimento, uso de antibacterianos o de promotores del crecimiento, restricción alimenticia) es muy beneficioso y una manera excelente de introducir el concepto del uso de **Protexin**[®]. Se puede disolver en el agua, mezclar con alimentos en harina o peletizados.

Etapas críticas en la producción de las aves donde se recomienda emplear **Protexin**[®]

- **Protexin**[®] se puede utilizar en cualquier etapa en la vida de las aves
- Inmediatamente después de la eclosión, para establecer una microflora correcta
- Durante períodos con condiciones ambientales adversas
- Después de cambios de alimentos
- En cualquier situación de estrés
- Después de la vacunación

Resultados en Cerdos con el empleo de Protexin®

Protexin® en lechones de Maternidad

Grupo	Trat	lechones	Mort	Gdp	Diarreas
Control		288	12.11%	174	70 %
Protexin®	2 ml	289	9.72%	196	30 %
Control		324	9.87%	205	59.9%
Protexin®	2 ml	46	0 %	223	0 %
Control		230	9.70%	185	25%
Protexin®	2 ml	222	7.10 %	221	8 %
Control		325	3.15%	254	44.8%
Protexin®	2 ml	342	2.45%	274	10.2 %
Control		105	11.32%	245	
Protexin®	2 ml	106	13.33%	263	
Control		70	7.50%	241	
Protexin®	2 ml	78	0 %	259	
Control		380			83.9%
Protexin®	2 ml	367			7.1 %
Control		780	6.27%	223	
Protexin®	2 ml	889	5.20%	254	

Protexin® en lechones muestra consistencia en sus resultados que se manifiestan en reducción de prevalencia y mortalidad por diarreas, costos de tratamiento y ganancia diaria de peso por encima de grupos control.

Protexin® en lechones Sitio 2

Grupo	Trat en alimento	lechones	GDP	Conversión
Control		145	371	
Protexin®	150 ppm	150	420	
Control		54	366	1.48
Protexin®	200 ppm	73	408	1.31
Control		560	362	
Protexin®	200 ppm	570	383	
Control		1,250	376	1.47
Protexin®	200 y 150 ppm	1,250	403	1.37

Los factores de stress que significan el destete, cambio de ambiente, vacunaciones, socialización, se reducen en lechones tratados con **Protexin®**, que muestran mejores ganancias de peso y conversión alimenticia, que muestran mejores ganancias de peso y conversión alimenticia.

- Después de terapias con antibacterianos
- En los períodos de restricción alimenticia.

Algunas formas en las cuales Protexin® puede beneficiar el ave tratada son:

- Pollo de Engorda y pollas de reemplazo:**
Reducción de la mortalidad; Reducción de los efectos del estrés; Reducción de diarreas y otros trastornos digestivos; mejora la respuesta inmune y mejora la resistencia a infecciones intestinales; Reducción de los niveles de Salmonella dando por resultado una mayor seguridad alimenticia; Mejora la conversión alimenticia (CA) y como resultado la ganancia diaria de peso GDP; Una cama más seca y niveles reducidos de amoníaco.
- Reproductoras y Postura comercial:**
Reducción de la mortalidad, Reducción de los efectos de la tensión y trastornos digestivos, Reducción en la declinación de la prolificidad dando por resultado una mayor longevidad de la parvada; Reducción de los niveles de las salmonelas, dando por resultado seguridad del alimento; Reducción de los niveles del amoníaco; Mejora de la tasa de conversión alimenticia; Mejora en calidad del cascarón.

Principales ventajas del empleo de Protexin® en la Avicultura

- Totalmente seguro y libre de peligros por sobredosis o patógenos contaminantes.
- Puede ser suministrado hasta la matanza sin periodo de retiro.
- Refuerza la salud de las aves, posee mecanismos naturales de defensa para hacer frente a infecciones oportunistas e induce los procesos inmunes intestinales.
- Promueve la exclusión competitiva de bacterias patógenas como *Salmonella* y *E. coli*.



- Mejora todos los parámetros de la producción.
- No representa ningún riesgo para el casetero y personal que maneja las aves.
- No implica ningún peligro para el ambiente
- Es altamente eficaz bajo una amplia variedad de condiciones.
- Rentable.
- Evita la formación de resistencias bacterianas.

El uso de **Protexin**® puede ayudar a ampliar la vida productiva de las gallinas reproductoras por 4 a 5 semanas lo cual representa una ventaja financiera significativa. El costo de **Protexin**® en estos casos es muy bajo comparado al valor del huevo incubable. Un programa de uso integral de **Protexin**® en la cadena productiva incluye uso del producto en las reproductoras, seguido por aspersion al pollo en la incubadora, para usarlo otra vez en el agua de bebida cuando el pollo llega a la granja de engorda, lo cual permite establecer una estrategia de protección completa del pollo desde su nacimiento hasta la comercialización. En esta situación, los antibacterianos serían utilizados solamente cuando se presenten problemas clínicos de enfermedad, reservándolos así para el propósito para el cual fueron pensados originalmente.

Dosis recomendada de Protexin® en reproductoras pesadas

En alimentos Preiniciadores

200 gramos de **Protexin**® por tonelada

En alimento Crecimiento

100 gramos de **Protexin**® por tonelada

En alimentos Para pico de postura

100 gramos de **Protexin**® por tonelada

En alimentos Producción

50 gramos de **Protexin**® por tonelada

Agua de Bebida:

0.5 kg. de **Protexin**® x 1,000 lts de agua, junto o después de terapias antimicrobianas



Postura Comercial

Protexin® se puede administrar en cualquier etapa de vida de las aves y puede presentar diversas ventajas durante las fases de producción de huevo fértil o huevo de plato. Cuando la curva de la producción comienza a declinar, no sólo se reduce la cantidad de huevos de primera a venta, sino que hay normalmente una reducción considerable en calidad del cascarón, dando por resultado incremento en las mermas por devolución de huevo roto o agrietado. Se ha encontrado que el uso de **Protexin**® puede mejorar esta etapa de producción y también mejora la calidad del cascarón.

Protexin® ha demostrado capacidad de estimular y mantener un alto estado inmune del ave y por lo tanto ayuda a prevenir enfermedades dentro de una parvada.

Los microorganismos benéficos contenidos en **Protexin**® actúan por exclusión competitiva para eliminar microorganismos potencialmente patógenos contenidos en el tracto intestinal. **Protexin**® también actúa produciendo ácidos orgánicos que tienen un pH bajo, lo que genera condiciones óptimas requeridas para el crecimiento de microorganismos benéficos.

Protexin® puede emplearse durante cualquier etapa de producción sin restricciones, su gran versatilidad y formulación exclusiva le permiten ser administrado tanto en los alimentos, como en el agua de bebida.



Dosis recomendada de Protexin® en aves de postura comercial:

En alimentos Preiniciadores

200 gramos de Protexin® por tonelada

En alimento Crecimiento

100 gramos de Protexin® por tonelada

En alimentos Para pico de postura

100 gramos de Protexin® por tonelada

En alimentos para Producción

50 gramos de Protexin® por tonelada

Agua de Bebida

0.5 kg. de Protexin® x 1,000 lts de agua, junto o después de terapias antimicrobianas

Pollo de Engorda

Un antibacteriano promotor del crecimiento trabaja por destrucción selectiva de ciertas especies de microorganismos dentro del intestino. No favorece en forma directa a las poblaciones importantes de microorganismos beneficiosos y no puede estimular al sistema inmune además de generar problemas de resistencia y de salud pública asociada a este fenómeno.

Las aves comerciales recién nacidas son deficientes en los microorganismos que pueblan el intestino y proporcionan normalmente resistencia a infecciones.

La intervención de un suplemento microbiológico reestablece las deficiencias en la flora y restaura la resistencia a infecciones. Protexin® también se puede aplicar por vía aerosol sobre aves en la incubadora o sobre la cama y los animales a la recepción.

A menudo cuando la ración de los pollos cambia de crecimiento a finalización, es posible observar material indigerido en las heces.

Existen diferencias en el perfil nutricional y composición de los alimentos iniciadores, de crecimiento y finalización que pueden afectar el equilibrio de la microflora con el cambio repentino. Esto da lugar a una reducción de la eficacia de la digestión en el intestino.



Material exclusivo para capacitación interna

Por otro lado, durante la etapa de finalización, el ambiente inmediato de las aves se deteriora, lo que induce a un estado continuo de estrés. Esto es debido principalmente a que la disponibilidad de espacio se reduce, incrementan niveles de

amoníaco, se afecta la condición de la cama, la generación de calor endógeno es mayor, etc.

El período de los 28 a 42 días es crucial para los pollos, especialmente la fase de los 28 a 36, ya que las aves pierden toda su inmunidad materna y están desarrollando su propia inmunidad activa. Hay también cambios en la forma y presentación del alimento, que va de migaja en el iniciador a alimento en harina o peletizado en crecimiento y finalización. Por otro lado, la dispersión de gérmenes patógenos tiene lugar en esas etapas, tales como coccidias, Gumboro, *E. coli* y virus respiratorios (Bronquitis, Influenza, etc.) Bajo estas circunstancias las aves experimentarán un estrés permanente y severo. Es posible reducir el impacto de estos cambios si se realizan tan gradualmente como sea posible.

Sería difícil asegurar que se puede eliminar el proceso de mala digestión en los pollos durante esta etapa. Muchos factores pueden influir para que se presente, incluyendo mala molienda del grano o las pastas. Sin embargo, Protexin® ha demostrado que mejora la Conversión Alimenticia y que ayuda en el proceso general de la digestión. Ayuda además a que se presente menos incidencia de heces flojas o de diarreas. Por tanto Protexin® puede ayudar a que haya menos material indigerido en las heces.

Dosis recomendada de Protexin® en pollos de engorda

Aspersión en Incubadora:

25 grs. de Protexin® x 200 ml para cada 1,000 aves, aplicar 20 ml por cada 100 aves

En alimento Preiniciador (1ª semana)

150 gramos de Protexin® por tonelada

En alimento Iniciador (2 y 3ª semana)

150 gramos de Protexin® por tonelada

En alimento de Crecimiento (4ª, 5ª y 6ª semana)

100 gramos de Protexin® por tonelada

En alimento Finalizador (6ª semana a mercado)

50 gramos de Protexin® por tonelada

Agua de Bebida:

0.5 kg. de Protexin® x 1,000 lts de agua, junto o después de terapias antimicrobianas

Efectos benéficos demostrados por Protexin®

Competencia por sustratos

Tanto la flora benéfica como los microorganismos patógenos utilizan las mismas fuentes de alimento en el intestino. Por tanto, existe una permanente competencia por estos alimentos para que los microorganismos puedan crecer y reproducirse. Cuanto más alta sea la proporción de microorganismos benéficos, más fuerte es la competencia que se crea hacia los patógenos.

Competencia por ubicación

La adherencia al epitelio intestinal es un factor de virulencia importante para la colonización de varios patógenos intestinales (Salmonella, E coli), por lo que la presencia de flora benéfica previene su invasión, y son eliminados en el bolo fecal por peristáltico normal del intestino.

Estímulo de la inmunidad

Favorece la producción de anticuerpos locales y sistémicos; incrementa los niveles de interferón gamma; y favorece la actividad de los macrófagos.

Efecto antimicrobiano

Este mecanismo funciona vía las bacteriocinas que son producidas por muchas especies de bacterias ácido lácticas (BAL), o mediante la producción de ácidos orgánicos, que ejercen un efecto en el ambiente y ecología intestinal y en la proporción de iones H⁺ disponibles a nivel microbiológico.

La flora de **Protexin**[®] mejora la digestión ya que producen enzimas que ayudan a la ruptura de moléculas de polisacáridos, que permiten utilizar mejor los nutrientes de la dieta. La microflora también produce vitaminas del complejo B que proveen una fuente secundaria al hospedero.

Resultados con Protexin[®] en el Pollo de Engorda

Grupo	Trat	Pollos	edad	Peso	Mort	CA	gdp	IP	Dens.
Control		7,242	41.99	1.95	4.83	1.93	46.44	229	13.17
Protexin [®]	1.5, 1 0.5 kg.	13,158	42.85	2.03	4.58	1.92	47.43	236	13.16
Control		13,923	38.87	2.05	7.84	1.77	52.81	275.6	13.92
Protexin [®]	1.5, 1, 0.5 kg.	6,987	43.04	2.30	3.02	1.82	53.39	284.4	13.97
Control		100,000	45.2	1.97	14.15	2.08	43.6	179.8	
Protexin [®]	1.5, 1, 0.5 kg.	100,000	43.9	2.01	10.55	2.04	45.8	201.2	

El uso continuo de **Protexin**[®] en las dietas de pollo permite mejoras consistentes en mortalidad y ganancia diaria de peso promedio.

Protexin[®] en el Pollo de Engorda en incubadora y a la recepción

Grupo	Tratamiento	Pollos	Mort 1 ^a semana	Mort 2 ^a semana	Mort 3 ^a semana	IP final	Densidad
Control	Vit + electrol	22,000	0.86 %	0.65 %	0.24 %	231	15.3
Protexin [®]	asperjado + 0.5 Kg. agua 5 días	22,000	0.46 %	0.34 %	0.22 %	242	15.3

El concepto **Protexin**[®] ofrece una alternativa para control de problemas de contaminación temprana del tracto digestivo en pollos, con menos mortalidad en las tres primeras semanas y pesos semanales.

Protexin[®] en contraste con los antibacterianos, presenta las siguientes ventajas

- Reemplaza la microflora que ha sido desplazada al usar a promotores del crecimiento o antibacterianos.
- Estimula y realza el sistema inmune de las aves.
- Excluye por mecanismo competitivo bacterias patógenas.
- Produce enzimas y vitaminas para aumentar la eficacia de la digestión.
- Reducen el pH del intestino que previene la colonización de bacterias patógenas tales como e coli y salmoneras.
- Produce bacteriocinas que actúan como agentes antimicrobianos contra bacterias patógenas.

Aves

Enhanced mucosal immunity against *Eimeria acervulina* in broilers fed *Lactobacillus*. Dalloul RA, Lillehoj HS, Shellem TA, Doerr JA. *Poult Sci*. 2003 Jan; 82(1):62-6.

Intestinal immunomodulation by vitamin A deficiency and *Lactobacillus*-based products in *Eimeria acervulina*-infected broiler chickens. Dalloul RA, Lillehoj HS, Shellem TA, Doerr JA. *Avian Dis*. 2003 Oct-Dec; 47(4):1313-20.

Production performance, serum/yolk cholesterol and immune competence of white leghorn layers as influenced by dietary supplementation with probiotic. Panda AK, Reddy MR, Rama Rao SV, Praharaj NK. *Trop Anim Health Prod*. 2003 Feb;35(1):85-94.

Effect of Protexin on performance and humoral immune response in layer hens. Balevi T, Ucan US, Coskun B, Kurtoglu V, Cetingul IS. *Br Poult Sci*. 2001 Sep;42(4):456-61.

Growth performance and immune response of two commercial broiler strains fed diets containing *Lactobacillus* cultures and oxytetracycline under heat stress conditions. Zulkifli I, Abdullah N, Azrin NM, Ho YW. *Br Poult Sci*. 2000 Dec; 41(5):593-7.

Cerdos

Aspects on feed related prophylactic measures aiming to prevent post weaning diarrhoea in pigs. Melin L, Wallgren P. *Acta Vet Scand*. 2002; 43(4):231-45.

Field evaluation of a bioregulator containing live *Bacillus cereus* spores on health status and performance of sows and their litters. Alexopoulos C, Karagiannidis A, Kritas SK, Boscos C, Georgoulakis IE, Kyriakis SC. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*. 2001 Apr; 48(3):137-45.

The effect of LSP 122 on the control of post-weaning diarrhoea syndrome of piglets. Kyriakis SC, Tsiloyiannis VK, Vlemmas J, Sarris K, Tsinas AC, Alexopoulos C, Janseggers L. *Res Vet Sci*. 1999 Dec; 67(3):223-8.

Bovinos

Effects of bacterial direct-fed microbials and yeast on site and extent of digestion, blood chemistry, and subclinical ruminal acidosis in feedlot cattle. Beauchemin KA, Yang WZ, Morgavi DP, Ghorbani GR, Kautz W, Leedle JA. *J Anim Sci*. 2003 Jun; 81(6):1628-40.

Prevalence of *Escherichia coli* O157:H7 and performance by beef feedlot cattle given *Lactobacillus* direct-fed microbials. Brashears MM, Galyean ML, Loneragan GH, Mann JE, Killinger-Mann K. *J Food Prot*. 2003 May; 66(5):748-54.

Effects of bacterial direct-fed microbials on ruminal fermentation, blood variables, and the microbial populations of feedlot cattle. Ghorbani GR, Morgavi DP, Beauchemin KA, Leedle JA. *J Anim Sci*. 2002 Jul; 80(7):1977-85.

Exclusión Competitiva de Patógenos

Adhesion of strains to the intestinal mucosa and interaction with pathogens. Servin AL, Coconnier MH. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003 Oct; 17(5):741-54.

Protection against translocating *Salmonella typhimurium* infection in mice by feeding the immuno-enhancing *Lactobacillus rhamnosus* strain HN001. Gill HS, Shu Q, Lin H, Rutherford KJ, Cross ML. *Med Microbiol Immunol (Berl)*. 2001 Dec; 190(3):97-104.

Evaluation of the components of a commercial microbiological product in gnotobiotic mice experimentally challenged with *Salmonella enterica* subsp. *enterica* ser. *Typhimurium*. Maia OB, Duarte R, Silva AM, Cara DC, Nicoli JR. *Vet Microbiol*. 2001 Mar 20; 79(2):183-9.

Reduction of carriage of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 in cattle by inoculation with beneficial bacteria. Zhao T, Doyle MP, Harmon BG, Brown CA, Mueller PO, Parks AH. *J Clin Microbiol*. 1998 Mar; 36(3):641-7.

Evaluation of an avian-specific microorganism strains to reduce the colonization and shedding of *Campylobacter jejuni* in broilers. Morishita TY, Aye PP, Harr BS, Cobb CW, Clifford JR. *Avian Dis*. 1997 Oct-Dec; 41(4):850-5.

Efecto sobre Sistema Inmune

Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. Tlaskalova-Hogenová H, Stepánková R, Hudcovic T, Tucková L, Cukrowska B, Lodinova-Zadnikova R, Kozáková H, Rossmann P, Bártová J, Sokol D, Funda DP, Borovská D, Reháková Z, Sinkora J, Hofman J, Drastich P, Kokezová A. *Immun Letters*. 2004 May; 93(2-3): 97-108.

Bacterial flora modulation of dendritic cells. Drakes M, Blanchard T, Czinn S. *Infect Immun*. 2004 Jun; 72(6):3299-309.

Effects of *Lactobacilli* and an acidophilic fungus on the production performance and immune responses in broiler chickens. Huang MK, Choi YJ, Houde R, Lee JW, Lee B, Zhao X. *Poult Sci*. 2004 May; 83(5):788-95.

Functional modulation of enterocytes by gram-positive and gram-negative microorganisms. Otte JM, Podolsky DK. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004 Apr; 286(4):G613-26.

Infection and immunity. Macfarlane GT, Cummings JH. *Curr Opin Infect Dis*. 2002 Oct; 15(5):501-6.

Ingested bacteria reduce nasal colonization with pathogenic bacteria (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, and beta-hemolytic streptococci). Gluck U, Gebbers JO. *Am J Clin Nutr*. 2003 Feb;77(2):517-20.

Functional foods and the immune system: a review. Lopez-Varela S, Gonzalez-Gross M, Marcos A. *Eur J Clin Nutr*. 2002 Aug; 56 Suppl 3:S29-33.

Lactic acid bacteria and their effect on the immune system. Perdigon G, Fuller R, Raya R. *Curr Issues Intest Microbiol*. 2001 Mar;2(1):27-42.

Immunomodulatory function of lactic acid bacteria. Yasui H, Shida K, Matsuzaki T, Yokokura T. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 1999 Jul-Nov;76(1-4):383-9.

Immune system stimulation by bacteria and yeasts. Perdigon G, Alvarez S, Rachid M, Aguero G, Gobbato N. *J Dairy Sci*. 1995 Jul;78(7):1597-606.

Micro Flora Intestinal

The role of the gut flora in health and disease, and its modification as therapy. Hart AL, Stagg AJ, Frame M, Graffner H, Glise H, Falk P, Kamm MA. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Aug; 16(8):1383-93.

Interactions between the microbiota and the intestinal mucosa. Schiffrin EJ, Blum S. *Eur J Clin Nutr*. 2002 Aug; 56 Suppl 3:S60-4.

Effects on gut physiology of probiotic products based on bacteria and yeast Fioramonti J, Theodorou V, Bueno L. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003 Oct; 17(5):711-24.





Protexin®

*Bioimmunoprotector Natural que
protege su inversión*



NOVARTIS