

## INVESTIGACIÓN EN MONOGÁSTRICOS

# Nanopartículas de plata como aditivo en alimentación animal

M.A. Latorre

M. Fondevila

*Instituto Universitario de Experimentación en Ciencias Ambientales. Dpto. de Producción Animal y Ciencia de los Alimentos. Universidad de Zaragoza*

Desde la segunda mitad del s. XX, la intensificación de los sistemas en producción animal se ha asociado a la aplicación de la tecnología moderna, buscando un mayor aprovechamiento económico, tanto mediante la reducción del tiempo y la mano de obra empleados como por el incremento de la producción total. El acortamiento de los ciclos productivos y la temprana edad al destete de los animales conlleva una mayor sensibilidad de éstos a las condiciones ambientales y a la posibilidad de infección por diferentes enfermedades. Aunque este hecho no necesariamente reviste una gravedad severa, conlleva en cualquier caso reducciones en la productividad.

## ¿QUÉ ES UN ADITIVO?

Una sustancia es considerada aditivo alimentario cuando, sin tener por sí misma un papel específico como nutriente, desarrolla un efecto positivo sobre el estado sanitario del animal o la utilización de los nutrientes de la dieta. Debido a su naturaleza química como principios activos, los aditivos se incluyen en proporciones muy pequeñas en la dieta o en el agua de bebida.

En términos de alimentación y nutrición animal, esta situación propició la transición desde el concepto de aporte de nutrientes para cubrir las necesidades del animal y acelerar el crecimiento, al uso de aditivos para mejorar los rendimientos productivos mediante un estatus sanitario óptimo de los animales.

## EMPLEO DE ANTIBIÓTICOS

Dentro del cambio de enfoque de la producción animal ya mencionado, el uso de antibióticos como aditivos alimentarios (o promotores de crecimiento) predominó, durante décadas, sobre otras alternativas, debido a su bajo coste y elevada y uniforme respuesta. Se ha considerado que el uso de antibióticos como promotores del crecimiento, suministrados a niveles subtera-

péuticos a todos los animales y durante periodos prolongados de tiempo, es diferente a su empleo como terapéuticos, administrados a altas concentraciones a animales enfermos y por un corto periodo, hasta alcanzar su recuperación. En el caso de los promotores de crecimiento, una pequeña cantidad de una sustancia que actúa selectivamente contra cierta especie microbiana patógena ocasionalmente localizada en el tracto digestivo, controlando el equilibrio microbiano de su microbiota, permite un menor esfuerzo metabólico en el control inmunológico de la situación al animal portador. En consecuencia, los nutrientes necesarios para este trabajo metabólico quedarían a disposición para otros fines fisiológicos, como alcanzar mayores rendimientos productivos. En este contexto, la importancia de las



Cerdos de cebo en experimentación

sustancias promotoras del crecimiento es máxima en animales jóvenes, en los que el bajo desarrollo del sistema inmune y los altos requerimientos para el crecimiento les exponen en mayor grado a la aparición de problemas patológicos. Se ha demostrado que el uso de los antibióticos como promotores de crecimiento en cerdos aumenta la ganancia de peso y reduce la conversión alimenticia (Cromwell, 1991). Se sabe que, mientras este concepto de mejora de la salud del hospedador a través de la manipulación microbiana es generalizable en animales monogástricos (cerdos, aves, conejos, etc.), no lo es en el caso de rumiantes, donde la búsqueda de salud intestinal interacciona con la presencia de una gran cámara de fermentación microbiana, de extrema importancia para la fisiología del animal.

#### ► No al uso como promotores del crecimiento

Es asumido que el continuo uso de antibióticos como promotores de crecimiento puede provocar su retención en tejidos del animal, por lo que el posterior



*Lechones en experimentación*

### // SE TIENE REFERENCIA DE LA UTILIZACIÓN DE PLATA COLOIDAL COMO ADITIVO ZOOTÉCNICO EN DIETAS PARA AVES EN LOS AÑOS 50 PERO, EN AQUEL MOMENTO, SU ELEVADO COSTE REDUCÍA SU POSIBILIDAD DE COMPETIR CON EL MENOR PRECIO DE LOS ANTIBIÓTICOS//

consumo de estos productos animales por el hombre incrementaría potencialmente en éste los procesos de resistencia a los antibióticos. Como consecuencia, surgieron movimientos de presión social por la seguridad alimentaria, oponiéndose a su empleo en alimentación animal y reclamando un control estricto. Finalmente, la Unión Europea prohibió el empleo de los antibióticos como promotores de crecimiento a partir del año 2006 (Diario Oficial de la Unión Europea 1831/2003). La inclusión sistemática de elementos traza como el zinc y el cobre se

planteó en las últimas décadas como promotores de crecimiento alternativos a los antibióticos en dietas para lechones recién destetados, por sus efectos beneficiosos en el estatus sanitario del animal. La adición de altas dosis de zinc (de 2500 a 3500 ppm, en forma de óxido de zinc) o cobre (de 150 a 250 ppm como sulfato de cobre) regula el estatus microbiano del tracto digestivo y reduce la incidencia de diarreas post-destete, generalmente mejorando los rendimientos productivos (Hill et al., 2000; Broom et al., 2006). Sin embargo, no parece claro en

qué medida la respuesta está asociada al rol del ecosistema microbiano digestivo (Hogberg et al., 2005) o directamente al metabolismo del lechón (Zhou et al., 1994), afectando a la secreción y a la actividad de los enzimas digestivos intestinales y pancreáticos o al mantenimiento de la morfología de la mucosa intestinal. En cualquier caso, el empleo de estos aditivos ha sido también restringido a niveles que satisfagan las necesidades metabólicas del animal, debido tanto a su posible retención tisular como a sus consecuencias negativas sobre el medioambiente.

#### ► Alternativas a su uso

Durante las dos últimas décadas se han hecho considerables esfuerzos para buscar alternativas a los antibióticos-promotores de crecimiento en alimentación animal. Entre los productos más ampliamente usados en producción de cerdos y aves, Fernández (2005) destaca: enzimas, prebióticos, probióticos, aceites esenciales, ácidos orgánicos y extractos de plantas.

#### PROPIEDADES DE LA PLATA

El uso de compuestos de plata ha sido históricamente aplicado, por su efecto antimicrobiano, en numerosos aspectos sanitarios, como la odontología, el tratamiento de quemaduras y la homeopatía, así como en la purificación del agua de bebida. La plata inhibe las enzimas de la cadena respiratoria de las bacterias, altera la integridad de su membrana y se liga a los ácidos nucleicos, inhibiendo la replicación celular (Lok et al., 2006). Su empleo tradicional en forma iónica (nitratos, sulfatos o cloruros) ha sido sustituido por plata metálica en nanopartículas de 50 a 100 nm, debido a su mayor estabilidad, mayor actividad antimicrobiana y menor toxicidad para las células eucariotas (Atiyeh et al., 2007). Su efecto sobre distintas bacterias potencial-

mente patógenas, como *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis* y *Staphylococcus aureus*, ha sido demostrado por Zhao y Stevens (1998) y Li et al. (2006), entre otros.

Se tiene referencia de la utilización de plata coloidal como aditivo zootécnico en dietas para aves en los años 50 pero, en aquel momento, su elevado coste reducía su posibilidad de competir con el menor precio de los antibióticos. Actualmente, el desarrollo de procesos industriales que permiten la obtención a bajo coste de nanopartículas de plata permite su consideración como un aditivo alimentario potencial, teniendo en cuenta la prohibición del uso de antibióticos como promotores de crecimiento.

Sin embargo, la disponibilidad de resultados sobre el efecto de nanopartículas de plata metálica en experimentos de producción animal es escasa.

## EXPERIMENTOS RECIENTES CON PLATA

Se ha observado, en ensayos *in vitro*, que la proporción de coliformes en contenido ileal de cerdos se reduce linealmente cuando la concentración de plata coloidal se incrementa de 0 a 25, 50 ó 100 ppm, mientras que no se ha encontrado efecto sobre la proporción de lactobacilos (Fondevila et al., 2009). De acuerdo con estos resultados, las nanopartículas de plata metálica reducen la viabilidad de organismos potencialmente patógenos, como los coliformes, mientras que no afectan a la población de lactobacilos, que compiten positivamente contra la proliferación de patógenos reduciendo su virulencia (Blomberg et al., 1993). Asimismo, Fondevila et al. (2009) observaron *in vivo* una tendencia a la reducción de la población de coliformes en contenido ileal de lechones durante la fase de transición (de 5 a 20 kg de peso vivo, PV) con la adición en la dieta de 20 y 40

ppm de nanopartículas de plata metálica adsorbidas en una matriz de sepiolita (ARGENTA, Laboratorios Argenol S.L., Zaragoza, España) como promotor de crecimiento y antimicrobiano. Además, aunque la concentración de grupos bacterianos importantes en el ileon de cerdos no fue marcadamente afectada, la de algunos patógenos, como *Clostridium perfringens*/Cl. *histolyticum*, se redujo con una dosis de 20 ppm de plata. En este sentido, Sawosz et al. (2007) no observaron un efecto importante del uso de plata coloidal sobre la concentración bacteriana en el tracto digestivo de codornices, encontrando un incremento significativo en bacterias lácticas con la inclusión de 25 ppm de plata.

### ► Resultados productivos en cerdos y aves

En la **Tabla 1** se muestra el efecto de la adición de plata en la dieta sobre los rendimientos



Canales de cerdos en experimentación

productivos en varios experimentos con cerdos y aves, llevados a cabo por nuestro grupo de investigación, con resultados variables. En general, se observó un incremento cuantitativo en el crecimiento diario con la inclusión en la dieta de 20 ppm de plata frente a la dieta control (sin plata). En un experimento donde lechones recién

destetados recibían 0, 20 ó 40 ppm de plata hasta los 20 kg PV y eran sacrificados con 91 kg PV (Gonzalo, Latorre y Fondevila, datos no publicados), el índice de conversión (cantidad de pienso consumido por unidad de incremento de peso) se redujo al añadir plata, sugiriendo una mayor eficiencia en el crecimiento y una reducción en los

**TABLA 1 / Efecto de la inclusión de nanopartículas de plata metálica (ARGENTA) sobre los rendimientos productivos de animales mono-gástricos.**

Condiciones experimentales	Dosis de Ag (mq/kg)	CMD (q/d)	GMD (g/d)	IC (g/g)	Referencia
Lechones de 28 a 35 d de edad n=5	0	162	107	-	Fondevila et al. (2009)
	20	143	122	-	
	40	177	157	-	
	EEM	-	41,3	-	
Lechones de 35 a 42 d de edad n=5	0	253	314b	-	Fondevila et al. (2009)
	20	313	393ab	-	
	40	365	461a	-	
	EEM	-	36,4	-	
Lechones de 35 a 56 d de edad n=6 boxes de 4 cerdos/box	0	154b	66	2,13	Fondevila et al. (2009)
	20	189a	102	1,95	
	40	148b	93	1,70	
	EEM	8,5	11,0	0,196	
Lechones de 21 a 147 d de edad (suministro Ag: 21-56 d de edad) n=6 boxes de 4 cerdos/box	0	1737	684	2,53a	Gonzalo, Latorre y Fondevila (sin publicar)
	20	1638	677	2,42b	
	40	1734	693	2,50ab	
	EEM	46,9	16,8	0,029	
Broilers de 1 a 42 d de edad (suministro Ag: 1-35 d de edad) n=8 boxes de 28 pollos/box	0	99,7	54,6	1,83	Prieto y Fondevila (sin publicar)
	20	97,3	55,3	1,76	
	30	96,6	53,9	1,79	
	40	99,0	54,1	1,83	
EEM	0,74	1,28	0,030		

CMD: consumo medio diario. GMD: ganancia media diaria. IC: índice de conversión. EEM: error estándar de la media.

<sup>ab</sup> Letras diferentes en la misma columna indican diferencias significativas.



costes de producción. Como las respuestas productivas a un aditivo que mejora el estatus sanitario de los animales son en general inversamente proporcionales a la calidad de las condiciones de producción (Cromwell, 1991), es probable que en las situaciones de estrés de granjas comerciales, la concentración de bacterias patógenas se incremente y que el efecto de la plata sea más manifiesto. En este sentido, en algunos casos tampoco se ha encontrado un efecto positivo en los rendimientos productivos de lechones con la adición de óxido de zinc (Broom et al., 2006). Estudios con animales como modelo para la especie humana han mostrado que altas concentraciones de plata (entre 95 y 300 ppm, correspondiendo a 2,4 y 7,5 veces las concentraciones usadas en estos experimentos) en forma de sales de plata, suministrada como dosis crónica (durante más de 18 semanas), reduce el peso en ratones (Rungby y Danscher, 1984) y en pavos (Jensen et al., 1974). La aplicación de altas dosis de plata durante periodos prolongados de tiempo tiene un marcado potencial tóxico, que no se manifiesta con bajas concentraciones de plata metálica proporcionadas durante periodos cortos de tiempo (Wadhwa y Fung, 2005).

### ► Seguridad alimentaria

Otro aspecto importante a verificar cuando se pretende usar un aditivo en alimentación animal es en qué medida puede afectar a la salud del consumidor. En el caso del empleo de oligoelementos, inclusiones de 2500 a 3000 ppm de óxido de zinc en dietas para lechones recién destetados provocan su retención tisular, que alcanza de 220 mg/kg (Jensen-Waern et al., 1998; Carlson et al., 1999) a 445 mg/kg (Zhang y Guo, 2007) en hígado. Incluso se han observado retenciones de hasta 3020 mg/kg (Case y Carlson, 2002). En un estudio realizado con plata metálica (Fondevila et al., 2009), no se detectó retención alguna a nivel de tejido renal o muscular (músculo semimembranoso) en lechones destetados que recibieron 20 ó 40 ppm de plata durante 35 días, y únicamente se encontró 0,4 y 0,8 mg/kg en hígado, unas 500 veces menos que los datos reportados con zinc. Otro experimento en similares condiciones con lechones de 20 kg PV (Gonzalo, Latorre y Fondevila, datos no publicados) confirmó los mismos niveles de retención hepática de este elemento con 20 y 40 ppm de plata en la dieta, y mostró una retención mínima en músculo y en riñón, que no superó las 0,04 ppm. Estas concentraciones son más de 3000 veces menores que las registradas en el caso del zinc, y están dentro del rango asumido por la Environmental Protection Agency estadounidense (EPA) como "exento de riesgo" para humanos. En el mismo estudio, cuando cerdos que habían ingerido plata hasta los 20 kg PV, se llevaron hasta peso de sacrificio comercial (90-100 kg) no se detectó ningún resto de plata en músculo, riñón o hígado, mostrando la capacidad de detoxificación del hígado para excretar la plata (Lansdown, 2006).

En un experimento con broiler (Prieto y Fondevila, datos no



*Pollos en experimentación*

publicados), se proporcionaron durante cinco semanas dosis de 20, 30 ó 40 ppm de nanopartículas de plata metálica (ARGENTA) en dieta, retirando la suplementación durante los últimos siete días. Nuevamente, la retención de plata no alcanzó a superar las 0,05 y 0,20 ppm en músculo e hígado, respectivamente, independientemente de la dosis en dieta, y sólo 5 de cada 10 animales que habían recibido 20 y 30 ppm de plata mostraron concentraciones detectables en músculo, mientras que 6 y 7 de cada 10 animales mostraron retención en hígado.

### CONCLUSIONES

La plata metálica, en forma de nanopartículas y a dosis de hasta 40 ppm, puede utilizarse como aditivo en nutrición de monogástricos (cerdos y pollos) jóvenes puesto que se han observado algunas mejoras en

sus rendimientos productivos, y no se aprecia retención en tejidos cuando el animal es adulto. Sin embargo, debido a la variabilidad de resultados, son necesarios más ensayos para poder caracterizar su utilización en condiciones prácticas.

### AGRADECIMIENTOS

Las investigaciones incluidas en este trabajo han sido financiadas por Laboratorios Argenol, S.L. (Zaragoza, España), a través de los Proyectos OTRI 2006/0279, OTRI 2007/0640 y DEX-600100-2008-23. J. Duchá (Universidad de Zaragoza), J. Prieto y E. Gonzalo han colaborado en dichos trabajos experimentales.

### BIBLIOGRAFÍA

Queda a disposición del lector en los correos electrónicos: malatorr@unizar.es y redaccion@editorialagricola.com