

USO DE NITRATO PARA MEJORAR EL RENDIMIENTO REPRODUCTIVO DE MAMÍFEROS MONOGÁSTRICOS

DESCRIPCIÓN

CAMPO TÉCNICO

La presente invención está relacionada con el campo de la cría de ganado doméstico, en particular con la nutrición animal para ganado doméstico, más en particular, con los suplementos nutricionales y aditivos para la cría de mamíferos monogástricos, más específicamente compuestos de nitrato inorgánicos para uso en un método para mejorar el rendimiento (re)productivo de un mamífero monogástrico hembra. La presente invención proporciona, entre otros, un método de mejora del rendimiento (re)productivo de un mamífero monogástrico hembra, suplementos alimenticios y composiciones de alimentación que comprenden compuestos de nitratos inorgánicos.

ANTECEDENTES DE LA REVELACIÓN

El rendimiento (re)productivo de un mamífero monogástrico hembra como los cerdos, es una gran preocupación para los agricultores, para la cría de dichos mamíferos en las mejores condiciones. Los mamíferos monogástricos modernos, tales como cerdos, dan a luz a muchos recién nacidos (por ejemplo, en el promedio de 25 a 35 lechones por cerda por año, divididos en 2,2 a 2,4 camadas por cerda). Tanto desde un punto de vista económico y del bienestar animal, la mortalidad de los recién nacidos debe reducirse al mínimo. El rendimiento (re)productivo podría mejorarse, por ejemplo, mediante la reducción de la incidencia de nacimiento fetal y mortinato, ampliando así el tamaño de la camada al nacer, mejora del crecimiento de los recién nacidos, elevación de la tasa de los recién nacidos que se crían, como por destete temprano, el aumento de la salud del mamífero monogástrico hembra en gestación y/o en período de lactancia y el aumento de la frecuencia de embarazo de los mismos. En los mamíferos domésticos, tales como cerdos, el crecimiento de los recién nacidos y los lactantes se ve afectado principalmente por el peso de nacimiento del recién nacido o lactante y la calidad láctea y el rendimiento de la madre mamífero, además de los factores generales de, por ejemplo, temperatura y humedad del ambiente del animal. En el caso de los cerdos, por ejemplo, la tasa de mortalidad de los lechones con un peso al nacer de menos de 1 kg equivale a un 55 - 100%, la proporción de la mortalidad fetal tardía, mortinato y mortalidad neonatal precoz en lechones representa

aproximadamente el 8% cada una (o 24% por camada), y la tasa de mortalidad general antes del destete se produce en 2 a 6 semanas después de cantidades de nacimiento hasta 15 - 20% de los lechones nacidos vivos. Esta alta tasa de mortalidad es causada por el hecho de que un lechón con un peso corporal bajo apenas puede mantener su temperatura corporal, tiene solamente una potencia de succión limitada y con frecuencia es aplastado por su madre u otros animales cercanos. Por lo tanto, existe la necesidad de mejorar el rendimiento (re)productivo de un mamífero monogástrico hembra, en particular para aumentar la salud del mamífero monogástrico hembra en gestación y/o período de lactancia, para aumentar el número de los recién nacidos que nacen vivos producidos por la hembra en gestación y para aumentar el peso de los recién nacidos, con lo que se disminuye el riesgo de mortalidad y aumenta el peso de destete al llegar a la etapa de destete, por ejemplo, para los lechones en 2 a 6 semanas después del nacimiento. Este método se utiliza preferentemente durante el período de embarazo, durante todo el período de amamantamiento, y hasta el destete de los bebés.

TÉCNICA ANTERIOR

De acuerdo con un enfoque clásico, el rendimiento (re)productivo de los mamíferos monogástricos hembra se mejora mediante la adición de antibióticos, en particular antibióticos promotores del crecimiento, a la alimentación de los mamíferos en gestación, mamíferos después del parto, mamíferos lactantes y recién nacidos. El término "antibiótico promotor del crecimiento" se utiliza para describir cualquier medicamento que destruye o inhibe las bacterias y que se administra a una dosis baja, sub-terapéutica a los recién nacidos. El uso de antibióticos para estimular el crecimiento ha surgido con la intensificación de la ganadería. Los agentes infecciosos tales como Salmonella, Campylobacter, Escherichia coli, Clostridium y Enterococci reducen el rendimiento de los recién nacidos y, para el control de estos, la administración de antibióticos promotores del crecimiento ha demostrado ser eficaz, especialmente en la boca y en el tracto gastro-intestinal de la madre y el animal recién nacido. El uso de antibióticos es en gran medida un problema de los métodos de agricultura intensiva y los problemas causados por su uso son en gran parte los de los países desarrollados en lugar de los países en desarrollo. El uso de cualquier antibiótico se asocia con la selección de resistencia en las bacterias patógenas y se ha afirmado que el uso de antibióticos impone una presión de selección para las bacterias que son resistentes a los antibióticos que pueden ser utilizados en la práctica clínica o veterinaria y/o humana, comprometiendo así la continuación del uso de la

quimioterapia antimicrobiana. Por lo tanto, existe una necesidad de enfoques, tratamientos y composiciones alternativos para la mejora del rendimiento (re)productivo de un mamífero monogástrico hembra.

EP0710447 B1 (MEIJI CO Ltd, 1996) describe un método para reducir la incidencia de lechones prematuros que comprende proporcionar un alimento a una cerda en gestación al menos dos semanas antes de la parición, dicho alimento contiene sacáridos, compuestos principalmente fructooligosacáridos y luego continuar la alimentación a través de la época de parto y hasta el destete.

RU2130255 C1 (1999) revela un método para aumentar la capacidad reproductiva de las cerdas a través de la utilización integrada de preparaciones hormonales (progesterona) y vitamina (Tetravit) en el alimento de cerdas durante el período de gestación, así como durante todo el período de succión.

EP1408771 A1 (Nutreco Nederland BV, 2003) revela un método para aumentar la productividad de la cría de un ganado animal, en particular un ganado de especie porcina, que comprende proporcionar una dieta para un animal en gestación de dicho ganado, lo que resulta en una dosis diaria de 200 a 1300 mg de L-arginina por kg de peso corporal de dicho animal. Se ha descrito una premezcla que comprende 1 a 50% en peso de L-arginina, dicha premezcla se mezcla con el alimento final en una cantidad de 0,1 a 20% en peso, basado en el peso total del alimento mixto. El efecto de la L-arginina se relaciona con la reducción de la insuficiencia placentaria, siendo la razón principal de la mortalidad fetal, mortinato y mortalidad neonatal precoz, mediante la mejora de la angiogénesis y por lo tanto la vascularización de la placenta, por lo que se mejora el desarrollo de embriones y fetos en el útero.

El método antes mencionado también fue investigado por Mateo RD, Wu G, FW Bazer, Parque JC, Shinzato I, Kim SW. *Dietary L-arginine supplementation enhances the reproductive performance of gilts*. *J Nutr* 137,652-66 (2007) and Mateo RD, Wu G, Moon HK, Carroll JA, Kim SW. *Effects of dietary arginine supplementation during gestation and lactation on the performance of lactating primiparous sows and nursing piglets*. *J Anim Sci* 86, 827-35 (2008), donde el efecto estaba relacionado con el efecto del óxido nítrico (NO) en el sistema cardiovascular. La principal hipótesis de trabajo revelada era que el suministro dietario de arginina a las cerdas en gestación manipula el óxido de arginina-nítrico (NO) y las vías de poliaminas, con el objetivo de mejorar el desarrollo de los vasos sanguíneos de la placenta y/o el flujo sanguíneo a la placenta y por lo tanto mejora la supervivencia y el crecimiento fetal. Los efectos positivos se revelan en el tamaño de la camada y el peso de nacimiento de los

lechones y en aumento de peso de amamantamiento de la camada mediante la adición de 1% en peso de L-arginina a la dieta.

UA45529 U (2009) revela un método para aumentar la capacidad reproductiva de las cerdas que incluye el enriquecimiento de la alimentación animal con β -caroteno producido microbianamente y la biomasa de la cepa de hongo *Blakeslea trispora* IMB F-10022.

RU2457678 C (2011) revela un método donde los lechones en el útero son alimentados con el suplemento de turba húmico antes del nacimiento a través de la placenta de una cerda en gestación, dicha dieta se enriquece con el suplemento de turba húmico durante tres semanas antes del parto en una dosis de 0,20 a 0,40 ml/kg de peso corporal, y después del parto antes de ser trasladado al criadero con leche de cerda, dicha dieta se enriquece con el suplemento de turba húmico en la misma dosis hasta el destete. El método permite eliminar la mortalidad de cerdos recién nacidos, para aumentar el número de lechones viables y acelerar el aumento de peso, así como para mejorar la eficacia de la terapia preventiva de la anemia de deficiencia de hierro de los lechones.

Los métodos de la técnica anterior parecen apuntar bien al estado microbiano del mamífero hembra y del recién nacido, o al desarrollo de los vasos sanguíneos de la placenta y/o flujo sanguíneo a la placenta del mamífero hembra.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

Sorprendentemente, los inventores han descubierto que mediante la adición de una cantidad pequeña pero efectiva de nitrato inorgánico para la alimentación de un mamífero monogástrico hembra en gestación y/o para la alimentación de un mamífero en período de lactancia, la fluctuación del peso del mamífero monogástrico hembra puede reducirse durante la lactancia (menor pérdida de peso), de manera que el mamífero monogástrico hembra tiene incluso un mayor peso y se encuentra en un mejor estado de salud al final del período de destete.

Debería ser claro para aquellos con experiencia en la técnica que el método de acuerdo con la invención está dirigido a mamíferos hembra, en cualquier período o ambos de gestación, y después de haber dado a luz a los recién nacidos y de mamar a dichos recién nacidos, alimentando de ese modo a los recién nacidos. El efecto en los recién nacidos (tal como tamaño de la camada al nacer, peso de los recién nacidos y peso al destete) no se deriva de la alimentación animal, con excepción de la alimentación obtenida de la leche de la madre, con que se alimenta a los recién nacidos.

El nitrato se asocia generalmente con el envenenamiento por nitrito, por ejemplo, en cultivos de pastoreo de ganado (P. J. O'Hara y A. J. Fraser, *Nitrate poisoning in cattle grazing crops*, New Zealand Veterinary Journal, 23 (4), 1975). Los nitratos (NO^{-3}) en sí no son muy tóxicos, contrariamente a los nitritos (NO^{-2}) a los que se convierten (reducidos). Intensamente, el nitrito es aproximadamente diez veces más tóxico que el nitrato.

Debido a su potencial de toxicidad en niveles excesivos de ingesta, la Directriz (CE) N° 2002/32/EC sobre sustancias indeseables en la alimentación animal establece límites máximos de nitrito de sodio en alimentos animales completos con exclusión de los alimentos destinados a los animales domésticos, con excepción de las aves, peces de acuario y alimento para peces, de 15 y 60 mg/kg, respectivamente (correspondiente a 10 y 40 mg/kg para el ion de nitrito). Los nitritos en agua potable son regulados en Europa, con un nivel máximo de 0,5 mg/L. La ingesta diaria admisible (IDA) de nitrito de 0 a 0,07 mg/kg de peso corporal por día ha sido aprobada por Panel on Contaminants in the Food Chain (Panel CONTAM) de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria durante la reciente evaluación de riesgos y beneficios de nitrato en verduras (The EFSA Journal 1017, 1-47 (2009)).

En animales rumiantes tales como ganado vacuno, ovejas y cabras, la conversión de nitrato a nitrito se lleva a cabo por las bacterias del rumen. En el rumen, la reducción de nitrato a nitrito se produce rápidamente mientras que la conversión en amoníaco (la desintoxicación de nitrito) es un proceso más lento.

Los rumiantes no son muy sensibles a niveles moderados de nitrato, pero se debe tener cuidado con las dosis más altas de nitrato. El desarrollo inicial de la intoxicación se produce cuando el nivel de nitrito en el rumen excede la capacidad del microbio para convertir el nitrito en amoníaco. El nitrito es absorbido posteriormente a través de la pared del rumen en el torrente sanguíneo donde se combina con la hemoglobina en los glóbulos rojos y forma metahemoglobina, reduciendo la capacidad de los glóbulos rojos de la sangre para transportar oxígeno a los tejidos del cuerpo. Los informes existentes de efectos adversos después de la exposición excesiva de nitrito en el ganado, y cerdos y rumiantes, como principales animales productores de alimentos, son particularmente susceptibles: esto es debido a la actividad de reductasa relativamente baja de nitrito y altos niveles de conversión en rumen de nitrato exógeno a nitrito, respectivamente. Por lo tanto, se ha informado de la presencia de altas concentraciones de nitrato y nitrito en los alimentos que se asocia con un mayor riesgo de cáncer intestinal y metahemoglobinemia que disminuye la capacidad de transporte

de sangre del oxígeno. Por otra parte, los recientes hallazgos indican que no hay relación significativa entre el nitrato y el cáncer. Además, la acumulación de nitrito en el rumen se conoce para reducir la actividad microbiana en el rumen, lo que, entre otras cosas, puede reducir el consumo de alimento por el animal.

En contraste, los mamíferos monogástricos como caballos y cerdos, no tienen bacterias del rumen para la conversión de nitratos a nitritos, que se produce con mamíferos monogástricos en el intestino, es decir, más cerca del extremo del tubo digestivo. En esta situación, existe una menor oportunidad para que los nitritos sean absorbidos. Dicho esto, cabe señalar que los cerdos se encuentran entre las especies más sensibles debido a su baja actividad de reductasa de metahemoglobina en los glóbulos rojos y no deben ser expuestos a grandes cantidades de nitrato (y nitrito).

Los inventores han reconocido esta diferencia entre los rumiantes y los mamíferos monogástricos y han desarrollado un método para mejorar el rendimiento (re)productivo de un mamífero monogástrico hembra, comprendiendo dicho método administrar a dicho mamífero monogástrico hembra una cantidad eficaz de un compuesto de nitrato inorgánico.

Los informes sobre el papel fisiológico de nitrato en la dieta de los mamíferos son escasos y dan una visión diversa y muchas veces contradictoria sobre la materia.

El nitrato y nitrito en la dieta se transforman en el cuerpo de varias maneras, por la acción de reductasas bacterianas de nitrato en la lengua y por enzimas de mamíferos que tienen actividad de reductasa de nitrato en los tejidos, y las enzimas de mamíferos que tienen actividad de reductasa de nitrito. Contrariamente a su reputación como un veneno, el óxido nítrico y otros productos metabólicos o de nitratos dilatan los vasos sanguíneos, disminuyendo la presión arterial y apoyando la función cardiovascular. Este papel del nitrito y una acción protectora contra el bajo suministro de oxígeno en diferentes tejidos pinta un cuadro diferente y ha dado lugar a un renovado interés en las propiedades fisiológicas y farmacológicas de nitrito y nitrato (Butler AR, Feelisch M. *Therapeutic Uses of Inorganic nitrite and nitrate from the past to the future*. Circulation 117, 2151-2159 (2008)). Muchos vegetales y frutas contienen altos niveles de nitrato y se ha planteado la hipótesis de que el efecto reductor de la presión arterial de los alimentos de origen vegetal puede ser efecto de su contenido en nitrato (Hord ND, Tang Y, Bryan NS. *Food sources of nitrates and nitrites: the physiologic context for potential health benefits*. Am J Clin Nutr 90:1-10 (2009)). Curiosamente, tanto el nitrito de potasio, en 1880, y el nitrato de potasio, en la China del siglo octavo, era conocido por mediar acciones hipotensivas y antianginosas

(protección contra la angina de pecho).

Se ha demostrado que el nitrito acidificado in vitro tiene un efecto antimicrobiano sustancial sobre los patógenos humanos (Dykhuizen RS, Frazer R, Duncun C, Smith C, Golden M, Benjamin N, Leifert C. *Antimicrobial effect of acidified nitrite on gut pathogens: Importance of dietary nitrate in host defense*. Antimicrobial agents and chemotherapy 40, 1422-1425 (1996)).

Los desafíos con una dieta alta en nitrato en cerdos aumentaron el nitrito en la saliva, que disminuyó la diversidad microbiana en la boca de los cerdos (Trevisi P, Casini L, Nisi I, Messori S, Bosi P. *Effect of high oral doses of nitrate on salivary recirculation of nitrates and nitrites and on bacterial diversity in the saliva of young pigs*. J Anim Phys and Anim Nutr 95, 206213 (2011)).

El aumento de nitrito en la saliva también se encontró en otro estudio de lechones con alto nivel de nitrato en la dieta (Posi P, Casini L, Tittarelli C, Minieri L, De Filippi S, Trevisi R, Clavenzani R, Mazzoni M. *Effect of dietary addition of nitrate on growth, salivary and gastric function, immune response, and excretion of Salmonella enterica serovar typhimurium, in weaning pigs challenged with this microbe strain*. It J Anim Sci 6 Suppl 1, 266-268 (2007). A pesar de que estos lechones fueron desafiados por vía oral con salmonella, no se halló una disminución en el número de salmonella en el intestino. Curiosamente, IgA en el suero tendió a aumentar en los cerdos alimentados con la dieta alta en nitrato y el rendimiento productivo no se vio afectado de manera adversa.

El hallazgo de que la dieta alta en nitrato no afecta a la colonización de la salmonella en el estómago y el yeyuno de los lechones recién destetados también se demostró en otro estudio (Modesto M, D'Aimmo MR, Stefanini I, Mazzoni M, Bosi P, Biavati B. *Antimicrobial effect of dietary nitrate in weaning piglets challenged or not with Salmonella enterica serovar typhimurium*. Cultivating the Future Based on Science: 2nd Conference of the International Society of Organic Agriculture Research ISOFAR, Modena, Italy, June 18-20, 2008, 2, 146-149 (2008)), que por otra parte informó de una reducción de las bacterias de ácido láctico en los segmentos mencionados. Esta referencia señala que la ulceración no se vio afectada. En un informe posterior del mismo equipo de investigación (Modesto M, Stefanini I, D'Aimmo MR, Nissena L, Tabanella D, Mazzoni M, Bosi P, Strozzi GP, Biavati B. *Strategies to augment non-immune system based defence mechanisms against gastrointestinal diseases in pigs*. Wageningen J Life Sci 58, 149– 156 (2011)), un nivel máximo de nitrato, permitido por la UE para alimentos, se combinó con una sustancia

pro y prebiótica en una dieta para lechones destetados. La dieta experimental no afectó el contenido de bacterias lácticas y levaduras, clostridios en el estómago o yeyuno, ni afectó los contenidos de E. coli. El uso de nitratos en combinación con un probiótico mejoró sin embargo el aumento de peso, eficiencia del alimento y el estado de salud de los lechones destetados.

En un estudio danés (M.T Sørensen, B.B Jensen, H.D Poulsen *Nitrate and pig manure in drinking water to early weaned piglets and growing pigs* Livestock Production Science 39(2) 223–227 (1994)) la inclusión de nitrato en el agua para lechones destetados redujo significativamente el número de bacterias coliformes en todo el tracto gastrointestinal y aumentó el nivel de ácido láctico y amoníaco en el estómago y primeros segmentos del intestino delgado. La conversión del alimento y el aumento de peso fueron significativamente mejorados para lechones con nitrato en el agua potable.

No se han encontrado referencias en donde el nitrato se alimentó a mamíferos monogástricos hembras en gestación o lactantes.

Sin estar ligado por la teoría, se teoriza que el método de acuerdo con la invención tiene un efecto positivo doble en el rendimiento (re)productivo del mamífero hembra. Por un lado, disminuye el número de bacterias que potencialmente producen endotoxinas en el intestino del mamífero en período de gestación y/o lactancia, reduciendo así el riesgo de PDS (Síndrome Disgalactia Post-parto) y, por otro lado, reduce la fluctuación del peso del mamífero monogástrico hembra, en particular, la pérdida de peso durante la lactancia (menos pérdida de peso), de manera que el mamífero monogástrico hembra tiene incluso un mayor peso y se encuentra en un mejor estado de salud al final del período de destete, mientras que no se pudieron determinar efectos negativos estadísticamente importantes sobre el tamaño de la camada y el peso.

El uso de nitrato en el alimento animal para rumiantes, tales como ganado vacuno, se ha descrito en WO2011/010921 A2 (Provimi, 2011), que revela un método no terapéutico para reducir la producción de metano gastro-intestinal en un rumiante, comprendiendo dicho método la administración a dicho rumiante de una cantidad eficaz de una combinación de un compuesto de nitrato y un compuesto de sulfato.

Patra, A. K. and Yu, Z. revelan combinaciones de nitrato, saponina y sulfato para reducir la producción de metano de forma aditiva en cultivos de rumen in vitro sin afectar negativamente la digestión del alimento, la fermentación o las comunidades microbianas, *Bioresource Technology* 155, pp. 129-135 (2014).

El uso de un compuesto de nitrato inorgánico para la mejora del rendimiento (re)productivo de un mamífero monogástrico hembra no se ha revelado ni sugerido en la técnica anterior y por lo tanto se considera novedoso e inventivo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En esta descripción y en las reivindicaciones adjuntas, el verbo "comprender" y sus conjugaciones se usan en su sentido no limitativo para significar que los artículos siguientes de la palabra se incluyen, pero los artículos que no se mencionan específicamente no están excluidos. Además, la referencia a un elemento por el artículo indefinido "un" o "una" no excluye la posibilidad de que más de uno de los elementos esté presente, a menos que el contexto requiera claramente que haya uno y sólo uno de los elementos. El artículo indefinido "un" o "una" por lo tanto por lo general significa "al menos uno".

Método para la mejora del rendimiento (re)productivo

De acuerdo con la invención, se proporciona un método para mejorar el rendimiento (re)productivo de un mamífero monogástrico hembra, comprendiendo dicho método proporcionar una dieta a dicho mamífero monogástrico hembra, lo que resulta en una dosis diaria de nitrato, proporcionada por un compuesto de nitrato inorgánico, por kg de peso corporal de dicho mamífero.

En el contexto de la presente invención, es evidente que el mamífero de acuerdo con la invención es siempre un mamífero hembra, en gestación o lactancia después del parto. Por lo tanto, cuando se utiliza la expresión "mamífero", se entiende implícitamente que se trata de un mamífero hembra.

En el contexto de la presente invención, cuando se utiliza la expresión "rendimiento (re)productivo", que se define como la capacidad del mamífero monogástrico hembra a dar a luz a recién nacidos (rendimiento reproductivo), así como la capacidad del mamífero monogástrico hembra para criar dichos recién nacidos (rendimiento productivo) hasta el destete, así como la capacidad de los mamíferos monogástricos hembra para mantener una buena salud. La presente invención tiene como objetivo mejorar el rendimiento (re)productivo, como por ejemplo mediante la reducción de la incidencia de parto fetal y mortinato, ampliando así el tamaño de la camada al nacer, lo que aumenta el peso al nacer del recién nacido, reduciendo la incidencia de la mortalidad neonatal, mejorando el crecimiento de los recién nacidos, aumentando la salud del mamífero monogástrico hembra en gestación y/o en período de lactancia, aumentando la frecuencia del embarazo de los mismos,

aumentando la calidad y el rendimiento lácteo del mamífero madre, y aumentando la tasa de cría de los recién nacidos.

En el contexto de la presente invención, un mamífero monogástrico se define como un mamífero que tiene un estómago simple de una sola cámara, en comparación con un mamífero rumiante, tal como una vaca, cabra u oveja, que tiene un estómago complejo de cuatro cámaras. Los ejemplos de mamíferos monogástricos comprenden omnívoros tales como, por ejemplo, monos, ratas, perros y cerdos, y carnívoros tales como, por ejemplo, gatos y herbívoros tales como, por ejemplo, caballos y conejos. Los herbívoros con digestión monogástrica pueden digerir la celulosa en sus dietas a través de bacterias intestinales simbióticas. Sin embargo, su capacidad para extraer energía de la digestión de celulosa es menos eficiente que en los ruminantes. Preferiblemente, el mamífero monogástrico es una especie porcina, en particular, un lechón o cerdo, más en particular, un cerdito, una chancha o cerda. El término "mamífero monogástrico" es equivalente con el término "no rumiante".

En el contexto de la presente invención, un mamífero monogástrico no comprende un humano. Un mamífero humano se excluye explícitamente del ámbito de la presente invención.

En el contexto de la presente invención, "mejorar" el rendimiento (re)productivo abarca la reducción de la incidencia de parto fetal y mortinato, agrandando el tamaño de la camada al nacer, aumentando el peso al nacer del recién nacido, reduciendo la incidencia de la mortalidad neonatal, mejorando el crecimiento de los recién nacidos, aumentando la calidad y el rendimiento lácteo del mamífero madre, así como la capacidad del mamífero monogástrico hembra para mantener una buena salud y la elevación de la tasa de cría de los recién nacidos. De acuerdo con una realización, se reivindica un método para mejorar el rendimiento (re)productivo de un mamífero monogástricos hembra, donde una dosis diaria de nitrato, proporcionada por un compuesto de nitrato inorgánico, se administra a un mamífero monogástrico en gestación o a un mamífero monogástrico en lactancia.

Una realización preferida de la invención proporciona un método como se define anteriormente, donde el compuesto de nitrato inorgánico se administra al mamífero monogástrico en una cantidad que proporciona una dosis diaria promedio total de nitratos superior a 1 mg/kg de peso corporal. En una realización preferida dicha dosificación diaria promedio total de nitrato en el método de la presente está dentro del intervalo de 1 a 320 mg/kg de peso. Dentro del contexto de esta solicitud, cuando se hace referencia a nitrato, se refiere al ion NO_3^{-2} .

Por ejemplo, nitrato de calcio anhidro tiene la forma química $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$, es una sal de nitrato y comprende aproximadamente 76% de nitrato.

Las dosis diarias promedio totales definidas en la presente como la cantidad por kg de peso corporal se refieren a la cantidad promedio del compuesto de nitrato inorgánico respectivo durante un determinado período de tratamiento, por ejemplo, durante una semana o un mes de tratamiento. Los compuestos pueden por lo tanto ser administrados cada día, día por medio, cada dos días, etc., sin apartarse del alcance de la invención. Preferiblemente, sin embargo, el método comprende la administración diaria del compuesto de nitrato inorgánico en las dosis prescritas. Incluso más preferiblemente, se administra el compuesto de nitrato inorgánico durante la alimentación del animal cada vez que se alimenta al mamífero, en cantidades que producen las dosis diarias superiores. Más preferiblemente, se administra el compuesto de nitrato inorgánico diaria durante la alimentación del animal cada vez que se alimenta el mamífero, en cantidades que producen las dosis diarias anteriores.

El compuesto de nitrato inorgánico es un compuesto de nitrato fisiológicamente aceptable o tolerado, preferiblemente de calidad de alimento. De acuerdo con la invención, el ion nitrato debe estar fácilmente disponible para la reducción a nitrito y el compuesto de nitrato debe tener suficiente solubilidad en agua. Por lo tanto, de acuerdo con esta invención, el compuesto de nitrato inorgánico es preferiblemente un compuesto de nitrato iónico, más preferiblemente una sal de nitrato inorgánico, seleccionada más preferiblemente del grupo de nitrato de sodio, nitrato de potasio, nitrato de calcio, nitrato de amonio, o cualquier combinación, mezcla o doble sal del mismo, donde todos son fácilmente solubles en agua a temperatura y presión estándar. Además, desde una perspectiva de salud y seguridad, normalmente se prefiere el uso de sales de nitrato inorgánico complejo, tales como nitrato de amonio de calcio, más preferiblemente el compuesto, representado por la fórmula $5\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{NH}_4\text{NO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, que está disponible comercialmente de Yara International ASA, Norway como YaraLi-va® y que también está disponible en calidad de alimento.

De acuerdo con una realización, el nitrato también puede ser administrado por el ácido nítrico, por ejemplo, como una solución acuosa de ácido nítrico.

El compuesto de nitrato inorgánico puede estar disponible en forma de un polvo, un polvo compactado, un cristal, una microcápsula, un gránulo, un líquido, un gel, una solución, un líquido, o un copo.

De acuerdo con una realización preferida, el método de acuerdo con la invención se lleva a cabo preferentemente mediante la administración de dicha dosis

diaria de dicho nitrato a un mamífero monogástrico en gestación en uno de los llamados períodos críticos. Se ha descrito que normalmente, durante la gestación, los mamíferos tales como cerdos, atraviesan al menos tres de dichas fases críticas, que se caracterizan por una caída dramática en el recuento de embrión o feto.

Para los cerdos, el número inicial (es decir, en el día 0 de gestación, directamente después de la fecundación) de embriones viables es de aproximadamente 17. Después de unos 35-40 días de gestación, este número se reduce considerablemente. Este período corresponde al período de la implantación del embrión (período crítico I) y está precedido por un período de crecimiento rápido de placenta, que tiene lugar en aproximadamente los días 14 a 30 de gestación. En el período que sigue a la implantación del embrión, el recuento fetal es más o menos estable. A continuación, aproximadamente en los días 55 a 75 de la gestación, se observa nuevamente una caída considerable en el número de fetos viables. Este período corresponde al período donde la placenta alcanza su tamaño máximo (período crítico II). Después de este período, el recuento fetal es estable de nuevo. Finalmente, en aproximadamente los días 105 a 115 de gestación, que para los cerdos se corresponde al llamado período perinatal (período crítico II), se observa nuevamente una caída en el número de fetos viables, que se cree que es el resultado del apiñamiento uterino.

En una realización preferida del método de la invención se lleva a cabo en uno o más de los períodos críticos antes mencionados. Por lo tanto, se prefiere llevar a cabo el método de la invención durante el período de implantación del embrión en el mamífero en gestación. También se prefiere llevar a cabo el método de la invención durante el período de crecimiento de placenta, que coincide con la implantación del embrión. Por último, también se prefiere llevar a cabo el método de la invención durante el período perinatal.

Para los cerdos, esto significa que, para una cerda monogástrico en gestación, el método de acuerdo con la invención se lleva a cabo por lo menos durante los días 14 a 30 de gestación, días 55 a 75 de gestación o días 105 a 115 de gestación.

Por supuesto, el método de acuerdo con la invención no está limitado a los períodos citados anteriormente y también puede ponerse en práctica fuera de los períodos mencionados.

Más preferiblemente, dicha dosificación diaria de dicho nitrato se administra en forma esencialmente ininterrumpida a un mamífero monogástrico hembra, en particular una cerda, tanto durante la gestación como la lactancia.

El método de la invención puede llevarse a cabo de forma independiente o como un método añadido a otro método, ya sea secuencialmente o en paralelo, en particular, otro método para mejorar el rendimiento (re)productivo de un mamífero monogástrico hembra. Preferiblemente, el método de la invención se lleva a cabo como un método de complemento para el método como se describe en el documento EP 1408771 A1, donde una cantidad eficaz, en particular, una dosis diaria de 200 a 1300 mg de L-arginina por kg de peso corporal de dicho animal se administra a dicho animal.

Como será evidente de lo anterior, el método de la presente comprende la administración oral del compuesto de nitrato inorgánico y, opcionalmente, cualquier otro combinado con el mismo aditivo. Preferiblemente, el tratamiento comprende la administración oral de una composición de alimento para animales compuesta y/o un suplemento alimenticio para animales tal como se define en la presente a continuación, a pesar de que otras composiciones ingeribles líquidas, sólidas o semi-sólidas pueden ser utilizados oralmente sin apartarse del alcance de la invención, como comprenderán aquellos con experiencia en la técnica.

De acuerdo con un aspecto, el método de tratamiento de la presente se refiere a un método de tratamiento no terapéutico, es decir, el método no mejora la salud de un mamífero monogástrico que sufre de una afección particular, no trata una enfermedad o mal funcionamiento en particular, ni mejora cualquier medida la salud de un mamífero monogástrico en necesidad de dicho tratamiento de cualquier otra manera, es decir, en comparación con un mamífero monogástrico que no recibe el método de tratamiento de la presente. Las ventajas del método de la presente se limitan a los aspectos económicos y de bienestar animal, es decir, minimizar la mortalidad de recién nacidos y optimizar la cría de ganado doméstico. De acuerdo con otro aspecto, la invención se refiere a un método terapéutico de tratamiento de mamíferos monogástricos en gestación o lactantes con nitrato suplementado inorgánico. De acuerdo con todavía otro aspecto, la invención se refiere al uso de nitrato inorgánico y alimento suplementado con nitrato de inorgánico para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de mamíferos monogástricos en gestación o lactantes. Como se ha demostrado, se muestra que la suplementación de nitrato de dicho mamífero puede disminuir el número de bacterias que potencialmente producen endotoxinas en el intestino de dicho mamífero, lo que reduce el riesgo de PDS (Síndrome Disgalactia Post-parto). También se planteó la hipótesis de que el nitrato inorgánico y el alimento suplementado con nitrato inorgánico pueden mejorar el

suministro de nutrientes del feto en el mamífero en gestación mediante la mejora de la angiogénesis y/o vascularización de la placenta, por la que se mejora el desarrollo de embriones y fetos en el útero.

El compuesto de nitrato inorgánico, siendo un aditivo para alimentos, se puede administrar a un mamífero monogástrico hembra en varias formas, algunas de las cuales se discuten a continuación. De acuerdo con una realización, el aditivo para alimentos puede ser mezclado con otros aditivos para alimentos en una premezcla, que comprende además, opcionalmente, vitaminas, oligoelementos, enzimas y otros aditivos. Tal premezcla es adecuada para ser añadida a un suplemento alimenticio o un alimento completo de animales compuesto. De acuerdo con otra forma de realización, el aditivo para alimentos también puede ser directamente mezclado con el alimento completo o con el suplemento alimenticio. Por ejemplo, el aditivo para alimentos se puede mezclar con un suplemento alimenticio en forma de una cubierta, un alimento de mineral, un bloque para lamer u otras formas de alimentación suplementarias.

Suplemento alimenticio para animales

Tal como se utiliza en la presente, el término "suplemento alimenticio animal" se refiere a una premezcla o un suplemento alimenticio, tal como se define anteriormente.

De acuerdo con un aspecto adicional, la invención se refiere a un suplemento alimenticio animal que comprende 10 a 100% en peso de un compuesto de nitrato inorgánico para su uso en el tratamiento de un mamífero monogástrico en gestación y/o en período de lactancia para la mejora del rendimiento (re)productivo, así como para su uso en el tratamiento de un mamífero monogástrico lactante para reducir el riesgo de PDS (Síndrome Disgalactia Post-parto).

Típicamente, el suplemento alimenticio para animales de la presente invención está en la forma de un polvo o compactado, sólido o líquido granulado. En la práctica, el suplemento alimenticio animal típicamente se puede administrar al ganado mediante la adición directamente a la ración, por ejemplo, como una denominada cubierta, o puede ser utilizado en la preparación o fabricación de productos tales como alimentos para animales compuestos o bloques para lamer, que se describirán en más detalle a continuación. La invención no está limitada particularmente a este respecto. Un suplemento alimenticio animal, de acuerdo con la invención se administra típicamente a un animal en una cantidad que oscila de 16 a 2500 g/animal/día.

El suplemento alimenticio animal de la presente comprende un compuesto de nitrato, típicamente un compuesto de nitrato fisiológicamente aceptable o tolerado, preferiblemente de calidad del alimento. De acuerdo con la invención, el ion nitrato debe estar fácilmente disponible para la reducción a nitrito y el compuesto de nitrato debe tener suficiente solubilidad en agua. Por lo tanto, de acuerdo con esta invención, el compuesto de nitrato inorgánico es preferiblemente un compuesto de nitrato iónico, más preferiblemente una sal de nitrato inorgánico, seleccionada más preferiblemente del grupo de nitrato de sodio, nitrato de potasio, nitrato de calcio, nitrato de amonio, o cualquier combinación, mezcla o doble sal del mismo, donde todos son fácilmente solubles en agua a temperatura y presión estándar. Además, desde una perspectiva de salud y seguridad, normalmente se prefiere el uso de sales complejas inorgánicas de nitrato, más preferiblemente el compuesto, representado por la fórmula $5\text{Ca}(\text{NO}_3)_2\text{-NH}_4\text{NO}_3\text{-10H}_2\text{O}$, que está disponible comercialmente de Yara International ASA, Norway y que está disponible en calidad de alimento.

El compuesto de nitrato inorgánico puede estar disponible en forma de un polvo, un polvo compactado, un cristal, una microcápsula, un gránulo, un líquido, un gel, o un copo.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, el suplemento alimenticio animal comprende el compuesto nitrato inorgánico en una cantidad que oscila de 10 a 100% en peso, preferentemente dicha cantidad es de más de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 97 o 99% en peso, sobre una base de peso seco.

El compuesto de nitrato inorgánico en el suplemento alimenticio para animales de la invención normalmente proporciona una cantidad total de nitratos superior a 0,2 g/kg, con base en peso seco. En la práctica, dicha cantidad normalmente está por debajo de 750 g/kg.

Todas las cantidades y/o dosis de 'nitrato' como se utiliza en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refieren al peso de nitrato comprendido en o proporcionado por los compuestos de nitrato, en relación con el peso seco total de la composición, como comprenderán aquellos con experiencia en la técnica. Está dentro de las habilidades de aquellos con experiencia en la técnica determinar exactamente las cantidades ideales de los componentes que han de incluirse en el suplemento y las cantidades del suplemento a ser utilizadas en la preparación de la ración o alimento animal compuesto, etc., teniendo en cuenta el tipo específico de mamífero y las circunstancias en las que se llevó a cabo. Las dosis preferidas de cada uno de los componentes se dan a continuación.

Los suplementos alimenticios animales de la presente invención pueden comprender cualquier ingrediente adicional sin apartarse del alcance de la invención. Puede típicamente comprender excipientes conocidos que son necesarios para preparar la forma de producto deseado y pueden comprender otros aditivos que tienen por objeto mejorar la calidad del alimento y/o mejorar el rendimiento del animal que consume el suplemento. Los ejemplos adecuados de tales excipientes incluyen vehículos o cargas, tales como lactosa, sacarosa, manitol, almidón, celulosa cristalina, carbonato de hidrógeno de sodio, cloruro de sodio y similares, y aglutinantes tales como goma arábica, goma de tragacanto, alginato de sodio, almidón, PVP y derivados de celulosa, etc. Los ejemplos de aditivos para alimentos que son conocidos por aquellos con experiencia en la técnica incluyen vitaminas, aminoácidos y oligoelementos, digestivos y estabilizadores de la flora intestinal y similares.

En una realización preferida, el suplemento alimenticio animal comprende adicionalmente una cantidad efectiva de L-arginina, como se describe en EP1408771 A1, de manera que una dosis diaria de al menos 200 mg de L-arginina por kg de peso corporal de dicho mamífero, preferiblemente de 200 a 1300 mg de L-arginina por kg de peso corporal de dicho mamífero se administra a dicho mamífero. Preferiblemente, dicho alimento para animales contiene de 1 a 50% en peso, más preferiblemente de 1,25 a 10% en peso de L-arginina.

En una realización especial, la invención proporciona una piedra para lamer (también llamada bloque para lamer) que comprende el suplemento de la invención. Como es sabido por aquellos con experiencia en la técnica, tales piedras para lamer son particularmente convenientes para la alimentación de los suplementos minerales (así como proteínas e hidratos de carbono), por ejemplo, para los caballos que pastan uno o ambos de pastos naturales y cultivados. Tales piedras para lamer de acuerdo con la presente invención típicamente comprenden, además del compuesto de nitrato inorgánico, varios tipos de aglutinantes, por ejemplo, cementos, yeso, cal, fosfato de calcio, carbonato y/o gelatina, y opcionalmente otros aditivos tales como vitaminas, oligoelementos, sales minerales, aditivos sensoriales, etc.

Alimento animal compuesto

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un producto tal como un suplemento alimenticio para animales compuesto como se define con anterioridad en la presente.

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona una composición

de alimento para animales compuesta que comprende un compuesto de nitrato inorgánico, proporcionando una cantidad total de nitrato en exceso de 0,1 g/kg, en una base en peso seco.

El término "composición de alimento animal compuesto" como se utiliza en la presente, significa una composición que es adecuada para su uso como un alimento para animales y que se mezcla de varias materias primas y/o aditivos de base natural o no natural. Por lo tanto, en particular, el término "compuesto" se utiliza en la presente para distinguir la composición de alimento para animales de acuerdo con la invención a partir de cualquier materia prima de origen natural. Estas mezclas o composiciones de alimentos para animales compuestos se formulan de acuerdo con los requisitos específicos del animal objetivo. Los principales ingredientes utilizados en composiciones de alimentos para animales compuestos preparados comercialmente típicamente incluyen salvado de trigo, salvado de arroz, harina de maíz, granos de cereales, como cebada, trigo, centeno y avena, harina de soja, harina de alfalfa, polvo de trigo y similares. Una composición de alimento compuesto comercial comprenderá típicamente no menos de 10% en peso de proteína bruta y no menos de 75% en peso de materia seca, aunque la invención no está particularmente limitada en este sentido.

Las composiciones de alimentos para animales compuestas líquidas, sólidas, y semi-sólidas se incluyen dentro del alcance de la presente invención, siendo particularmente preferidas las formas sólidas y semisólidas. Estas composiciones se fabrican típicamente como un tipo de comida, pellets, migas, muesli, alimento extruido y alimento expandido. En la práctica, típicamente se puede alimentar a animales de granja con una combinación de composiciones de alimentos para animales compuestos, tales como el de la presente invención, y ensilaje o heno o similares. Típicamente, una composición de alimento para animales compuesta se administra en una cantidad dentro del intervalo de 0,3 a 12 kg/animal/día, dependiendo de las especies animales. Está dentro de las habilidades de aquellos con experiencia en la técnica determinar las cantidades apropiadas de estos componentes a ser incluidos en la composición de alimento para animales compuesta, teniendo en cuenta la especie animal y las circunstancias en las que se llevó a cabo.

El compuesto de nitrato en la composición de alimento para animales compuesta de la invención proporciona típicamente una cantidad total de nitrato en exceso de 0,1 g/kg, con base en peso seco. La composición de alimento para animales compuesta de la invención puede comprender cualquier aditivo para alimentos más utilizado típicamente en la técnica. Como es sabido por aquellos con

experiencia en la técnica, el término "aditivo para alimentos" en este contexto se refiere a los productos que se utilizan en la alimentación animal para los propósitos de la mejora de la calidad de la alimentación y la calidad de los alimentos de origen animal, o para mejorar el rendimiento de los animales, por ejemplo, proporcionando una mayor digestibilidad de los materiales de alimentación. Los ejemplos no limitantes incluyen aditivos tecnológicos tales como conservantes, antioxidantes, emulsionantes, agentes estabilizantes, reguladores de la acidez y aditivos para ensilaje; aditivos sensoriales, especialmente saborizantes y colorantes; aditivos nutricionales, tales como vitaminas, aminoácidos y oligoelementos; y aditivos zootécnicos, tales como digestivos y estabilizadores de la flora intestinal.

Como será evidente para aquellos con experiencia en la técnica, la composición de alimento animal compuesta de la presente puede comprender cualquier otro ingrediente o aditivo, sin apartarse del alcance de la invención.

Nitrato inorgánico para promover una flora intestinal sana.

La microflora en las heces de las cerdas es conocida por ser responsable de la instauración de una microflora saludable en los lechones recién nacidos que nacen con un tracto gastrointestinal estéril. Se ha propuesto que una microflora equilibrada en lechones lactantes reduce la incidencia de diarrea durante el período de amamantamiento, y también después del destete. Una microflora balanceada le brindará la capacidad a las cerdas para criar a los lechones.

Se ha demostrado que los recuentos de bacterias, tales como recuentos de *Clostridia perfringens*, en las heces es menor para las cerdas suplementadas con sal doble de nitrato de calcio, tanto en el período de gestación como en el período de lactancia. Por lo tanto, el alimento suplementado con nitrato inorgánico, tal como sal doble de nitrato de calcio, tiene la capacidad de disminuir el número de bacterias que potencialmente producen endotoxinas en el intestino del mamífero en gestación o lactancia, lo que reduce el riesgo de PDS (Síndrome de Disgalactia Post-parto), lo que afecta al rendimiento productivo de la cerdas, por ejemplo, la capacidad de criar los lechones.

Por consiguiente, la invención proporciona nitrato inorgánico, seleccionado del grupo de nitrato de sodio, nitrato de potasio, nitrato de calcio, nitrato de amonio, o cualquier combinación de los mismos, más preferiblemente el compuesto representado por la fórmula $5\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{NH}_4\text{NO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, para uso en la disminución del número de bacterias potencialmente productoras de endotoxinas en el intestino,

y/o la promoción de una flora intestinal sana y/o reducción del riesgo de PDS (Síndrome Disgalactia Post-parto). En una realización, la invención se refiere a un alimento para animales suplementado con nitrato inorgánico, seleccionado del grupo de nitrato de sodio, nitrato de potasio, nitrato de calcio, nitrato de amonio, o cualquier combinación de los mismos, más preferiblemente el compuesto representado por la fórmula $5\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{NH}_4\text{NO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de PDS (Síndrome de Disgalactia Post-parto).

De acuerdo con otra realización, la invención se refiere a un suplemento alimenticio animal, que comprende 10 a 100% en peso de un compuesto de nitrato inorgánico, o nitrato inorgánico, seleccionado del grupo de nitrato de sodio, nitrato de potasio, nitrato de calcio, nitrato de amonio, o cualquier combinación de los mismos, más preferiblemente, el compuesto representado por la fórmula $5\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{NH}_4\text{NO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, para uso como un promotor de crecimiento antibiótico.

El término "promotor de crecimiento antibiótico" se utiliza para describir cualquier medicamento que destruye o inhibe las bacterias. Los promotores de crecimiento antibiótico se pueden administrar como una dosis diaria como suplemento alimentario para los mamíferos en gestación, mamíferos después del parto y mamíferos lactantes. También se puede administrar a una dosis baja, sub-terapéutica a los recién nacidos.

Se ha demostrado que la invención tiene un efecto positivo doble en el rendimiento (re)productivo del mamífero hembra. Por un lado, disminuye el número de bacterias que potencialmente producen endotoxinas en el intestino del mamífero en gestación o lactancia, lo que reduce el riesgo de PDS (Síndrome Disgalactia Post-parto) y, por otro lado, reduce la fluctuación del peso del mamífero monogástrico hembra durante la lactancia (menos pérdida de peso), de manera que el mamífero monogástrico hembra tiene incluso un mayor peso y se encuentra en un mejor estado de salud al final del período de destete. A pesar de que se observó una ganancia de peso menor durante el período de gestación, no se pudieron determinar efectos negativos estadísticamente significativos en el tamaño de la camada y el peso.

Sin embargo, los resultados demuestran una pérdida de peso corporal significativa más baja para las cerdas alimentadas con la sal doble de nitrato de calcio ($p = 0,043$) en comparación con la dieta de control, lo que tendrá un efecto positivo en el rendimiento reproductivo de las cerdas en el siguiente ciclo.

Por consiguiente, la invención proporciona nitrato inorgánico, seleccionado del grupo de nitrato de sodio, nitrato de potasio, nitrato de calcio, nitrato de amonio, o

cualquier combinación de los mismos, más preferiblemente el compuesto representado por la fórmula $5\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{NH}_4\text{NO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, para mejorar el rendimiento reproductivo de un mamífero monogástrico hembra, como una cerda. En una realización de la invención, el nitrato inorgánico, seleccionado de entre el grupo descrito, es administrado a mamíferos monogástricos en gestación y/o lactantes. En una realización particular, el nitrato inorgánico se administra en una dosis diaria de nitrato en exceso de 1 mg/kg de peso corporal, preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 320 mg/kg de peso corporal, al menos durante los días 14 a 30 de la gestación, días 55 a 75 de la gestación o días 105 a 115 de la gestación. En otra realización la dosis diaria se administra tanto durante la gestación como la lactancia.

De acuerdo con una realización específica, la invención se refiere a un alimento, adecuado para un mamífero monogástrico hembra, en particular, una cerda, en la fase de lactancia y/o gestación, que comprende:

- 50-200 g/kg, preferentemente 100 -150 g/kg de proteína bruta,
- 10-100 g/kg, preferiblemente 10-50 g/kg de grasa bruta,
- 25-200 g/kg, preferiblemente de 50 a 100 g/kg de fibra bruta,
- 150-600 g/kg, preferiblemente 200 a 400 g/kg de almidón,
- 25-200 g/kg, preferiblemente 50 - 100 g/kg de azúcar, y
- 0,1-5% en peso, preferiblemente 0.2-2% en peso de nitrato de amonio de calcio, más preferiblemente el compuesto, representado por la fórmula $5\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{NH}_4\text{NO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$.

De acuerdo con otra forma de realización, dicho alimento, adecuado para un mamífero monogástrico hembra, en particular, una cerda, en la fase de lactancia y/o gestación, comprende además 1,25 a 10% en peso de arginina.

Si bien se hace una descripción con referencia particular a las realizaciones específicas, se comprenderá que numerosas modificaciones de la misma serán evidentes para aquellos con experiencia en la técnica. El alcance de las reivindicaciones no debe limitarse a las realizaciones específicas proporcionadas en la presente descripción, sino que se debe dar la interpretación más amplia de acuerdo con la revelación en su conjunto.

PARTE EXPERIMENTAL

Experimento 1: Efecto del tratamiento dietético en la salud de una cerda.

El primer experimento consistía en 3 tratamientos formulados para obtener diferentes niveles de sal doble de nitrato de calcio; 0,31, 0,63, 1,25% de sal doble DE nitrato de calcio) con 5 hembras por tratamiento. Las cerdas se alimentaron con las

dietas experimentales durante las últimas 2 semanas de lactancia. La composición de las dietas experimentales para el experimento 1 se puede encontrar en el Apéndice 1.

Se tomaron muestras de sangre para determinar los niveles de metahemoglobina en el inicio del período de alimentación (como control), después de 1 semana y al final del período de alimentación y 1 semana después de terminar el período de alimentación (n = 4 muestras de sangre por cerda). Además, el consumo de alimento se registró diariamente.

En total, 48 cerdas terminaron con éxito el experimento y se utilizaron para el análisis. Con respecto a los efectos negativos de la administración de suplementos de sal doble de nitrato de calcio, los resultados mostraron que las proporciones de metahemoglobina/hemoglobina aumentaron sólo ligeramente en el día 7 del experimento pero se recuperaron antes del día 14 del experimento.

Resultados

En el experimento 1 el efecto de nitrato sobre la dieta sobre la hemoglobina y metahemoglobina de sangre y los signos clínicos de toxicidad nitrato se analizaron en 15 cerdas. Las dietas experimentales se analizaron en el nivel de nitrato para confirmar la tasa de inclusión de la sal doble de nitrato de calcio (Tabla 1). Los niveles analizados de nitratos fueron ligeramente inferiores al nivel previsto. Sin embargo, la desviación fue dentro del rango para analizar el efecto de altos niveles de suplementación de nitrato en la dieta sobre los niveles de metahemoglobina en la sangre de las cerdas.

Tabla 1 Niveles de nitrato previstos y analizados los en las dietas experimentales

	T1 Sal doble de nitrato de calcio 0,31%		T2 Sal doble de nitrato de calcio 0,63%		T3 Sal doble de nitrato de calcio 1,25%	
Nitrato (µg/g)	Prev.	Anal.	Prev.	Anal.	Prev.	Anal.
	2000	1700	4000	3500	8000	7000

No se halló efecto del tratamiento dietético en metahemoglobina/hemoglobina (Tabla 2). Los niveles de metahemoglobina se incrementaron ligeramente en el día 7 para todos los tratamientos, sin embargo, este aumento no se observó en el día 14 del experimento. Además, no se observaron signos clínicos de toxicidad de nitrato, aumento de la frecuencia respiratoria como debilidad y temblores musculares que indican un alto nivel de metahemoglobina. Dado que no se observa aumento significativo de nitrato en la dieta sobre la metahemoglobina durante el período en que las dietas experimentales fueron suministradas, se decidió que no había necesidad de

la última toma de muestras de sangre (7 días después del destete) con la que se prevía controlar la recuperación de las cerdas.

Tabla 2: Efecto del aumento de los niveles de nitrato en parámetros de la sangre (hemoglobina (Hb), metahemoglobina (Met Hb) y la relación metahemoglobina/hemoglobina)

	Día 0			Día 7			Día 14		
		Met	Met		Met	Met		Met	Met
	Hb	Hb	Hb	Hb	Hb	Hb	Hb	Hb	Hb
Tratamiento	g/dL	g/dL	%	g/dL	g/dL	%	g/dL	g/dL	%
Sal doble de nitrato de calcio 0,31%	16,93	0,33	1,85	14,30	0,66	4,99	10,94	0,18	1,68
Sal doble de nitrato de calcio 0,63%	15,99	0,27	1,74	14,19	0,51	3,52	9,69	0,16	1,46
Sal doble de nitrato de calcio 1,25%	15,26	0,23	1,58	12,01	0,78	6,35	10,19	0,08	0,75

Experimento 2: Efecto del tratamiento dietético en el rendimiento (re)productivo de una cerda.

1. *Diseño experimental*

En el segundo experimento las cerdas fueron seguidas durante un ciclo de producción (desde el destete hasta el destete). 63 cerdas multíparas fueron divididas en 3 grupos de tratamiento; 1) control, 2) misma dieta básica que el control con la administración de suplementos de sal doble de nitrato de calcio 0,31% y 3) misma dieta básica que el control con la administración de suplementos de 0,15% de L-arginina a la dieta. El nivel de L-arginina se incluye para proporcionar la misma cantidad de nitrógeno que la sal doble de nitrato de calcio 0.31%. Una visión general de los tratamientos se da en la Tabla 3. La composición de las dietas experimentales para el experimento 2 se puede encontrar en el Apéndice 2.

Tabla 3. Descripción de la dieta de control y prueba utilizada durante el período experimental

	Tratamiento de cerdas (WOI ¹ , gestación y lactancia)	Tasa de inclusión	Código dieta		
			WOI	Gest.	Lact.
1	Control	-	A	D	A
2	Nitrato	sal doble de nitrato de calcio 0,31%	B	E	B
3	Arginina	L-arginina 0,15%	C	F	C

¹ Intervalo destete a celo

2. *Composición y fabricación de la dieta*

Las dietas experimentales fueron formuladas para cumplir con los requisitos para todos los nutrientes esenciales para las cerdas y lechones de acuerdo con las recomendaciones de SFR. La composición de las dietas experimentales se puede

encontrar en el Apéndice 2. Las dietas fueron fabricadas por ABZ-Diervoeding en Leusden. Esta instalación está especializada en la producción de las dietas experimentales con una alta precisión. Las dietas fueron preparadas por doble mezcla. En primer lugar se preparó una dieta básica, suficiente para todos los tratamientos. A continuación, la dieta básica fue dividida en tres por la adición del material de prueba para crear los otros dos tratamientos experimentales. Las dietas se peletizaron a una temperatura de procesamiento máxima de 80°C. Las dietas se produjeron en 3 partidas de dieta de gestación y 2 partidas de dieta de lactancia. Después de la producción, todas las dietas fueron transportadas a las instalaciones experimentales de Schothorst Feed Research (The Netherlands).

3. *Análisis químico de las dietas*

Se tomaron muestras de cada dieta peletizada. Estas muestras se dividieron en tres porciones para su análisis por Schothorst Feed Research, análisis por Yara AB y para almacenamiento. Todas las dietas fueron analizadas para determinar la humedad, proteína bruta (CP), grasa bruta (EE), fibra bruta (CF) y almidón por Schothorst Feed Research con el fin de verificar la composición de nutrientes de la dieta. YARA AB analizó las dietas en contenido de nitrato para confirmar la tasa de inclusión del producto. Las muestras representativas de todas las dietas se almacenaron a -20°C y se mantienen durante 5 años en Schothorst Feed Research.

4. *Animales y alojamiento*

En total se utilizaron 63 cerdas (paridad 2-8) en el segundo experimento; 2 rondas con 29 cerdas en la ronda 1 y 34 cerdas en la ronda 2. El experimento se llevó a cabo con cerdas en buen estado de salud y condición corporal normal al comienzo del experimento. Las cerdas tenían una paridad promedio de 4,7 y la paridad se equilibró tanto como sea posible a través de tratamientos. Se aplicó cría cruzada dentro de los 3 días después del nacimiento dentro de un tratamiento para normalizar el tamaño de camada a 12-14 lechones.

Desde el destete hasta un par de días después de la inseminación las cerdas fueron alojadas en corrales individuales (2,00 m x 0,70 m). Estos corrales estaban equipados con una boquilla para beber y un alimentador y tenían un suelo parcialmente emparrillado (0,8 m). Durante la gestación, las cerdas se mantuvieron en el alojamiento en grupo en grupos de aproximadamente 150 cerdas y 4 estaciones de alimentación disponibles por grupo. Las cerdas fueron transferidas de la unidad de

gestación a las salas de parto en aproximadamente 108 días de gestación. Los corrales de parto (2,25 x 2,50 m) estaban equipados con un compartimiento de alimentación y las cerdas eran capaces de llenar el alimentador empujando una barra de metal en el alimentador. Las cerdas no tuvieron acceso a paja u otro material de cama. El agua potable era de libre acceso *ad-libitum* durante la gestación y la lactancia. Los corrales tenían un piso de rejilla de plástico que incluye una sección con calefacción para lechones. El programa de temperatura fue disminuyendo de 23°C en el parto a 20°C cinco días después del parto. Se proporcionó luz artificial desde las 6:00 hasta las 22:00 horas.

5. *Esquema de alimentación*

Durante el experimento las cerdas fueron alimentadas de acuerdo con el esquema descrito en la Tabla 4. Los lechones fueron alimentados *ad-libitum* del día 14 en adelante.

Tabla 4. Esquema de alimentación de las cerdas durante el período experimental

Período	Día	Dieta	Cantidad de alimento (kg/día)
WOI ¹	1-4	Lactancia	3,5
	5-6		2,5
Gestación	1-39	Gestación	2,8
	40-79		2,6
	80- 108		3,1
	109-112		3,1
	113 - 115		2,5
Lactancia	1	Lactancia	2,5
	2		3,0
	3		3,5
	4		4,0
	5		4,5
	6		5,0
	7		5,5
	8		6,0
	9		6,5
	10-destete		<i>Ad libitum</i>

¹Intervalo destete a cello

6. *Observaciones y parámetros registrados*

Se realizaron varias observaciones para determinar los rendimientos de cerdas y lechones durante el período experimental. Las cerdas y lechones se observaron a diario para detectar anomalías y signos clínicos de enfermedad. Los tratamientos médicos fueron registrados de forma individual. Una visión general de las medidas que se realizaron y registraron durante el experimento se describe a continuación y se puede encontrar en el Apéndice 3.

Medidas estándar

- Cantidad de alimento diario y alimentos rechazados por cerda individual durante el intervalo destete a celo (WOI), gestación y lactancia;
- Peso corporal y grasa dorsal (por ultrasonido, P2) al inicio del experimento (destete), día 108 (transferencia a paridera) y al destete (día 26);
- Número de nacidos totales, nacidos vivos, nacidos muertos y madres;
- Peso de los lechones individuales al nacer, a los 3 días después de la normalización y el destete;
- Mortalidad de los lechones durante la lactancia;
- Consumo de alimento suplementario desde aproximadamente el día 14 hasta el destete.

Se calcularon el peso corporal y la movilización de la grasa dorsal de la cerda y el crecimiento de los lechones. Además, se determinó la variación en el peso al nacer y peso al destete dentro de una camada.

Medidas adicionales

- En el día 60 de la gestación y en el día 21 de la lactancia, se tomaron muestras de sangre de todas las cerdas para determinar el efecto del tratamiento dietético en los niveles de metahemoglobina.
- En el día 60 de la gestación y en los días 1-2 de la lactancia, se tomaron muestras fecales de todas las cerdas para determinar el efecto del tratamiento dietético en eubacterias fecales totales, Lactobacilli, *E. coli* y total C.
Perfringens.
- La mañana después del parto se midió la temperatura rectal de todas las cerdas para determinar un efecto sobre la mastitis.

7. *Ética animal*

El experimento se llevó a cabo de acuerdo con Animal Experimental and Ethics Committee Regulations/Laboratory Practise Codes in the Netherlands (Documento AVD 246002015173).

8. *Análisis estadístico*

Se analizaron los datos en bruto para valores extraños y los valores extraños potencialmente influyentes fueron eliminados con residuales estandarizados que

excedían 2,5 unidades de desviación estándar. Los resultados sin valores atípicos fueron posteriormente estadísticamente analizados por análisis de varianza (ANOVA), utilizando GenStat® para Windows (17° edición). Si no se encontró un efecto significativo de tratamiento, se utilizó la prueba de la diferencia menos significativa (LSD) para comparar las medias de los tratamientos.

Los datos se analizaron con el siguiente modelo:

$$Y_{ij} = \mu + \text{dieta}_j + e_{ij}$$

Donde:

Y_{ij} = Variable dependiente

μ = Media general

dieta_j = Dieta de tratamiento de cerda ($j = T1, T2, T3$)

e_{ij} = Error residual

Como covariable para el peso corporal y el desarrollo de grasa dorsal, se utilizó el peso corporal y la grasa dorsal de la cerda al inicio (día del destete) del experimento. El porcentaje de lechones nacidos muertos, el peso de los lechones individuales al nacer y el coeficiente de variación en el nacimiento se corrigieron para el número de lechones nacidos totales. El crecimiento de la camada pre-destete y la mortalidad pre-destete fueron corregidas por el número de lechones nacidos vivos, y, de ser aplicable, la edad de destete.

Las diferencias se consideraron significativas cuando $P < 0,05$ y $0,05 \leq P < 0,10$ se consideró una tendencia casi significativa. Las estadísticas se basan en una prueba de dos caras.

Resultados

Para determinar el efecto de la suplementación dietética de nitrato en la dieta de las cerdas en el rendimiento de las cerdas y los lechones, se inició el experimento con 21 cerdas por tratamiento. Sin embargo, 15 cerdas tuvieron que ser excluidas del experimento debido principalmente al regreso del celo (3), aborto (5) y pequeño tamaño de camada (3). Esto dio lugar a 48 cerdas que se utilizaron para el análisis estadístico (Tabla 5).

Tabla 5 Visión general de la distribución y razón de exclusión de las cerdas

	Control	Sal doble de nitrato de calcio	L-Arginina
Camada pequeña		2	1
Repetición	2	1	
Aborto	1	2	1
Sin estro			2
Otros		1	2
Restante	18	15	15

1. Composición y análisis de dieta

Las dietas experimentales se produjeron en varias partidas; la dieta de lactancia en 2 partidas y la dieta de gestación en 3 partidas. Muestras de cada partida de dieta fueron analizadas por SFR para determinar la materia seca, cenizas, proteína bruta (CP), fibra bruta (CF), grasa bruta (CFat) para verificar la composición de la dieta. Los resultados analíticos se presentan en la Tabla 6. Los nutrientes analizados estaban de acuerdo con la composición calculada. La variación más alta fue en el contenido de materia seca y el resto de los nutrientes estaban en línea con los valores esperados.

Tabla 6. Contenidos de nutrientes de la dieta calculados y analizados (g/kg) de las dietas experimentales

	Dietas lactancia				Dietas gestación							
	A		B		C		D		E		F	
	Calc.	Ana	Calc.	Ana	Calc.	Ana	Calc.	Ana	Calc.	Ana	Calc.	Ana
Ceniza	66,2	60,6	66,3	59,6	64,8	60,2	52,9	52,9	52,9	51,5	51,5	51,9
Materia seca	878,4	896,6	878,4	896,7	878,4	896,3	882,6	895,2	882,6	895,9	882,6	896,4
Fibra bruta	65,1	61,7	65,1	61,2	64,1	61,9	102,6	103,8	102,6	105,1	102,6	105,9
Proteína bruta	141,6	148,2	141,6	150,3	144,5	149,4	111,3	119,2	111,3	120,7	114,2	120,2
Grasa bruta (ah)	34,6	39,8	34,6	39,9	34,6	39,6	42,8	49,7	42,8	49,2	42,8	48,4

Además, cada partida de las dietas experimentales se analizó en el nivel de nitrato para confirmar la tasa de inclusión de la sal doble de nitrato de calcio (Tabla 7). Los niveles de nitrato analizados fueron ligeramente inferiores al nivel previsto. Sin embargo, la desviación fue dentro del rango para analizar el efecto del nitrato de la dieta sobre el rendimiento de las cerdas y lechones.

Tabla 7 Niveles de nitrato ($\mu\text{g/g}$) previstos y analizados en las dietas experimentales

	Control		Sal doble de nitrato de calcio		L-Arginina	
	Prev.	Ana	Prev.	Ana	Prev.	Ana
<i>Dieta de gestación</i>						
Partida 1	-	95	2000	1700	-	93
Partida 2	-	65	2000	1930	-	79
Partida 3	-	130	2000	2050	-	120
<i>Dieta de lactancia</i>						
Partida 1	-	20	2000	1500	-	18
Partida 2	-	16	2000	1960	-	15

2. Consumo de alimento, peso corporal y desarrollo de grasa dorsal

El consumo de alimento de las cerdas se calculó por diferencia en la cantidad de alimento y el alimento rechazado durante el período experimental. El consumo

promedio de alimento durante la gestación (día 0 a 108) fue de 2,7 kg/día y de la dieta de lactancia (día 109 de gestación hasta el destete) fue de 5,2 kg/día. Al inicio del experimento (destete), las cerdas tenían un peso corporal promedio de 234 kg y un espesor de grasa dorsal de 16,6 mm. En promedio, las cerdas ganaron 44,2 kg de peso corporal y 4,4 mm de grasa dorsal durante la gestación y perdieron 36,6 kg de peso corporal y 4,1 mm de grasa dorsal durante la lactancia.

En la Tabla 8, se muestra el consumo de alimento de las cerdas para los diferentes tratamientos experimentales. Un consumo de alimento significativo inferior se encontró durante la gestación para las cerdas alimentadas con sal doble de nitrato de calcio en comparación con los otros tratamientos experimentales ($P = 0,008$), lo que resulta en un menor incremento numérico en el peso corporal. Aunque, no se encontró efecto del tratamiento dietético en el consumo de alimento durante la lactancia, se observó una pérdida significativa de peso más baja para las cerdas alimentadas con la sal doble de nitrato de calcio ($p = 0,043$) en comparación con la dieta de control, con las cerdas alimentadas con L- arginina mostrando resultados intermedios.

Tabla 8. Efecto del tratamiento dietético en el consumo de alimento y peso corporal (BW) y desarrollo de grasa dorsal (BF)

	Control	Sal doble de nitrato de calcio	L-Arginina	LSD ¹	Valor-P
<i>Consumo de alimento (kg/d)</i>					
WOI (destete - inseminación)	3,03	3,09	3,10	0,241	0,820
Gestación (inseminación – día 108)	2,76 ^a	2,72 ^b	2,76 ^a	0,028	0,008
Lactancia (día 109 - destete)	5,25	5,17	5,31	0,354	0,750
Destete-destete	3,39	3,35	3,39	0,095	0,567
<i>Desarrollo de peso corporal (kg)²</i>					
Destete (inicio)	230	239	235	18,2	0,627
Día 108	281	275	279	6,3	0,123
Destete (fin)	238	243	242	8,2	0,355
Destete – día 108	46,9	40,6	44,5	6,27	0,123
Día 108 - destete	-41,8 ^a	-30,8 ^b	-36,1 ^{ab}	8,85	0,043
Destete - destete	5,1	9,8	8,4	8,18	0,467
<i>Desarrollo grasa dorsal (mm)²</i>					
Destete (inicio)	15,4 ^a	16,9 ^{ab}	17,7 ^b	1,87	0,037
Día 108	19,7	19,9	20,0	1,26	0,855
Destete (fin)	15,5	15,8	16,0	1,24	0,733
Destete – día 108	3,23	3,28	3,71	1,135	0,649
Día 108 - destete	-4,16	-4,05	-4,03	1,584	0,985
Destete - destete	-1,03	-0,45	-0,63	1,174	0,582

¹ El LSD es diferencia mínima significativa en $\alpha < 0,05$.

² El peso corporal y el espesor de la grasa se corrigieron para el peso corporal y la grasa dorsal de la cerda al inicio del experimento (destete).

^{ab} Letras distintas dentro de una fila indican una diferencia significativa entre los tratamientos.

3. Rendimiento de cerda

En promedio, las cerdas en el experimento tenían 17,2 lechones nacidos totales y 16,0 lechones nacidos vivos con un peso promedio al nacer de 1281 gramos (nacidos totales). En la Tabla 9, se muestra el tamaño de la camada y el peso al nacer de los lechones.

Tabla 9. Efecto del tratamiento dietético en el tamaño de la camada y el peso al nacer de los lechones

	Control	Sal doble de nitrato de calcio	L-Arginina	LSD ¹	Valor-P
<i>Tamaño de la camada (n)</i>					
Total de nacidos	17,8	16,7	17,1	1,78	0,470
Nacidos vivos	16,4	15,3	16,1	1,63	0,346
Mortinatos	1,3	1,3	1,0	1,11	0,809
Madres	0,3	0,5	0,5	0,53	0,720
Mortinatos % ²	6,7	8,5	5,8	5,64	0,631
<i>Peso al nacer (TB)</i>					
Camada (kg)	21,9	19,6	23,0	3,04	0,078
Individual (g) ²	1274	1211	1355	134,3	0,106
Coefficiente variación (%) ²	22,9	25,5	22,9	3,89	0,324

¹ El LSD es la diferencia significativa mínima en $\alpha < 0,05$.

² Corregido por el número de lechones nacidos totales.

4. Rendimiento de los lechones

En este experimento, los lechones tenían un peso de destete promedio de 7,6 kg, lo que significa un crecimiento promedio de 234 g/d desde el nacimiento hasta el destete. Además, la mortalidad promedio de los lechones antes del destete fue del 7,1%.

En la Tabla 10, se muestra el efecto de los diferentes tratamientos dietéticos sobre el rendimiento de los lechones.

Tabla 10. Efecto del tratamiento dietético en el rendimiento de los lechones antes del destete

	Control	Sal doble de nitrato de calcio	L- arginina	LSD ¹	Valor-P
<i>Número de lechones Inicio</i>					
(después de normalización)	13,2	13,1	13,2	0,64	0,908
Destete	12,4	12,0	12,1	0,96	0,574
<i>Camada (kg)</i>					
Peso al destete	96,9	91,7	91,2	10,90	0,498
Crecimiento ²	79,6	75,5	73,8	9,36	0,425
<i>Peso de los lechones (kg)</i>					
Peso al destete ²	7,74	7,60	7,52	0,580	0,742
<i>Coefficiente de variación</i>					
(%) ²	15,4	15,4	15,9	2,81	0,646
Crecimiento ²	6,35	6,27	6,08	0,563	0,604
<i>Mortalidad (%)</i>					
Inicio - destete ²	5,4	8,0	8,4	6,86	0,621
<i>Ali. suplementaria (g)</i>					
Lechón/d	11,5	13,9	12,8	7,49	0,808

¹ El LSD es la diferencia significativa mínima en $\alpha < 0,05$.

² Corregido por el número de lechones nacidos totales.

5. Salud intestinal

El efecto del tratamiento dietético en la salud intestinal se analizó mediante la determinación del número de eubacterias totales, Lactobacilli, *E. coli* y *Cl. Perfringens* en las heces durante la gestación y un par de días después del parto. Como se observa en la Tabla 11, no se encontró efecto del tratamiento dietético en el recuento de bacterias fecales. Sin embargo, el nivel de *Cl. Perfringens* parecía ser más bajo para las cerdas suplementadas con sal doble de nitrato de calcio, tanto en el período de gestación como el período de lactancia.

Tabla 11. Efecto del tratamiento dietético sobre los recuentos bacterianos fecales (cfu log₁₀)

	Control	Sal doble de nitrato de calcio	L-arginina	LSD ¹	Valor-P
Día 60 de gestación					
Eubacterias totales	12,3	12,3	12,3	0,09	0,597
Lactobacilli	10,8	10,8	11,0	0,27	0,436
<i>E. coli</i>	8,4	8,4	8,4	0,49	0,963
<i>Cl. Perfringens</i>	9,0	8,6	8,7	0,27	0,147
Después del parto					
Eubacterias totales	12,3	12,5	12,4	0,20	0,127
Lactobacilli	10,9	10,9	10,8	0,54	0,868
<i>E. coli</i>	9,3	9,6	9,5	0,53	0,480
<i>Cl. Perfringens</i>	9,0	8,5	9,0	0,61	0,227

¹ El LSD es la diferencia significativa mínima en $\alpha < 0,05$.

Además, no se encontró ningún efecto del tratamiento dietético en la temperatura rectal de las cerdas como una indicación de mastitis (Tabla 12).

Tabla 12. Efecto del tratamiento dietético en la temperatura rectal de las cerdas la mañana después del parto

	Control	Sal doble de nitrato de calcio	L-arginina	LSD ¹	Valor-P
Temp. Rectal (°C)	38,9	39,0	38,9	0,378	0,932

¹ El LSD es la diferencia significativa mínima en $\alpha < 0,05$.

6. Parámetros sanguíneos

Como en el experimento 1, también se tomaron muestras de sangre en el experimento 2 para determinar el efecto de la sal doble de nitrato de calcio en metahemoglobina en sangre. Como se muestra en la Tabla 13, en el día 60 de gestación las cerdas que fueron alimentadas con la dieta de L-arginina mostraron un nivel significativo de metahemoglobina menor en comparación con los otros tratamientos dietéticos ($P = 0,001$), lo que resulta en una proporción significativa menor de metahemoglobina/hemoglobina ($P = 0,002$). Las cerdas alimentadas con sal doble de nitrato de calcio sólo tuvieron un aumento en el nivel de metahemoglobina

numérica en el día 60 de la gestación en comparación con las cerdas alimentadas con la dieta de control. No se hallaron efectos de tratamientos dietéticos sobre los niveles sanguíneos en el día 21 de lactancia.

Tabla 13. Efecto del tratamiento dietético sobre los parámetros sanguíneos (hemoglobina (Hb), metahemoglobina (Met Hb) y la proporción metahemoglobina/hemoglobina (Hb Met/Hb)

	Control	Sal doble de nitrato de calcio	L-arginina	LSD [†]	Valor-P
<i>Día 60 gestación</i>					
Hb (g/dL)	13,0	13,0	12,9	1,09	0,986
Met Hb (g/dL)	2,4 ^a	2,9 ^a	1,6 ^b	0,62	0,001
Met Hb/Hb (%)	18,8a	22,7a	12,9 ^b	5,33	0,002
<i>Día 21 de lactancia</i>					
Hb (g/dL)	12,5	12,7	12,5	1,11	0,939
Met Hb (g/dL)	2,2	1,6	2,0	0,75	0,264
Met Hb/Hb (%)	16,1	13,4	15,9	5,25	0,504

[†] El LSD es la diferencia significativa mínima en $\alpha < 0,05$.

^{ab} Letras distintas dentro de una fila indican una diferencia significativa entre los tratamientos.

Conclusión

El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de la sal doble de nitrato de calcio, suplementada a las cerdas de destete a destete en el rendimiento de cerdas y lechones. La hipótesis inicial de complementar la dieta de gestación y lactancia con sal doble de nitrato de calcio era que tendría un efecto similar en los resultados productivos que la L-arginina, debido a un modo de acción similar. Se sabe que la arginina afecta el desarrollo de la placenta y de la glándula mamaria por estimular el desarrollo de los vasos sanguíneos, lo que mejora el suministro de sangre y por lo tanto el suministro de nutrientes al feto y la absorción de aminoácidos de la glándula mamaria. Un suministro de nutrientes mejorados para el feto puede resultar en un aumento del tamaño de la camada y del peso de los lechones y por lo tanto del tamaño de la camada.

Puesto que el nitrato en la dieta en parte será convertido en nitrito en el cuerpo de la cerda, se evaluó la cuestión de si la administración de suplementos de sal doble de nitrato de calcio a la dieta podría aumentar la proporción metahemoglobina/hemoglobina en la sangre de la cerda dando lugar a la falta de oxígeno en la sangre. Sin embargo, los resultados demostraron que las proporciones de metahemoglobina/hemoglobina aumentaron sólo ligeramente en el día 7, pero se recuperaron antes del día 14 del experimento. En conclusión, las cerdas fueron capaces de ajustar al aumento de nitrato debido a una administración de suplementos de sal doble de nitrato de calcio a la dieta. Por lo tanto no se detectó efecto negativo para la salud de las cerdas.

La administración de suplementos de sal doble de nitrato de calcio dio como resultado un consumo de alimento ligeramente inferior durante la gestación, lo que podría explicar la diferencia en la camada de lechones y el peso al nacer entre la dieta suplementada del grupo alimentado con L-arginina en comparación con el grupo alimentado con CAN. Sin embargo, no se detectó más diferencia en el peso de la camada antes del destete entre las cerdas alimentadas con una dieta suplementada con L-arginina y sal doble de nitrato de calcio.

La administración de suplementos de sal doble de nitrato de calcio a las dietas de cerdas dio como resultado una pérdida de peso corporal significativamente inferior de las cerdas durante la lactancia, que puede tener un efecto beneficioso sobre el rendimiento reproductivo de las cerdas en el siguiente ciclo (Hoving et al., Dom Anim 47, 1009-1016 (2012), debido a un mejor desarrollo del folículo durante las últimas semanas de lactancia.

Además del efecto sobre la placenta y la glándula mamaria, se esperaba que la suplementación de nitrato a las dietas en cerdas en gestación y lactancia afectara indirectamente positivamente en la salud intestinal y por lo tanto redujera la excreción de bacterias patógenas en las heces. Se encontró que el nitrato de calcio de suplementos de sal doble en el recuento de bacterias en las heces resultó en un recuento de *Cl. Perfringens* numéricamente inferior, tanto durante el período de gestación como de lactancia, lo que podría beneficiar a la salud de las cerdas y lechones.

No se encontró diferencia esencial en la respuesta a la suplementación de L-arginina y sal doble nitrato de calcio en este experimento, por lo tanto no se puede negar un modo de acción de sal doble de nitrato de calcio similar al de L-arginina.

* * * * *

Apéndice 1. Composición de las dietas experimentales para el experimento 1

Tabla 1. Composición (%) y niveles calculados de nutrientes (g/kg) de las dietas experimentales para el Experimento 1

	A	B	C
	Sal doble de nitrato de calcio 0,31%	Sal doble de nitrato de calcio 0,63%	Sal doble de nitrato de calcio 1,25%
Cebada	15,00	15,00	15,00
Maíz	20,00	20,00	20,00
Caña de melaza >47,5% Su	4,00	4,00	4,00
Harina de palmiste. <20CF	5,00	5,00	5,00
Pulpa de remolacha azucarera 20-25%	2,50	2,50	2,50
Harina de soja 47% CP	2,86	2,86	2,86
Trigo	22,07	22,07	22,07
Afrechillo de trigo	13,39	13,39	13,39
Fosfato monocálcico	0,68	0,68	0,68
Sal	0,24	0,24	0,24
Cascarilla de girasol 38% CP	10,00	10,00	10,00
Lisina-HCl (L 79%)	0,35	0,35	0,35
Meteonina (DL 99%)	0,01	0,01	0,01
Treonina (L 98%)	0,13	0,13	0,13
Premezcla 18/5 Lys + trypt	0,19	0,19	0,19
Min/Vit para Cerdas	0,50	0,50	0,50
Bicarbonato de sodio	0,31	0,31	0,31
Premezcla de fitasa	0,33	0,33	0,33
Sal doble nitrato de calcio	1,68	1,51	1,20
Caliza	0,31	0,63	1,25
Diamol	0,46	0,30	-
Nutrientes			
g/kg Humedad	128,22	128,22	128,22
g/kg Ceniza	65,93	66,07	66,32
g/kg Proteína bruta	141,26	141,26	141,26
g/kg Grasa bruta	24,63	24,63	24,63
g/kg Fibra bruta	53,93	53,93	53,93
g/kg Almidón	378,48	378,48	378,48
g/kg Azúcar	53,01	53,01	53,01
MJ/kg NE_Swine	8,77	8,77	8,77
g/kg Ca	9,30	9,30	9,30
g/kg P	6,07	6,07	6,07
g/kg Na	2,00	2,00	2,00
g/kg Cl	3,59	3,59	3,59
g/kg K	8,29	8,29	8,29
g/kg Cu	8,69	8,65	8,57
g/kg Zn	38,27	38,22	38,13
g/kg dEB	200,33	200,22	200,00
g/kg avCav	10,04	10,22	10,56
g/kg dP intns	3,20	3,20	3,20
g/kg FCHO	140,19	140,19	140,19
g/kg ICHO	95,53	95,53	95,53
g/kg NSP	216,96	216,96	216,96
g/kg SID_LYS	7,14	7,14	7,14
g/kg SID_MET	2,20	2,20	2,20
g/kg SID M + Cs	4,32	4,32	4,32

g/kg	SID_THR	5,01	5,01	5,01
g/kg	SID_TRP	1,41	1,41	1,41
g/kg	SID_ARG	7,84	7,84	7,84
	SID met/SID lys	0,31	0,31	0,31
	SID m+c/SID lys	0,60	0,60	0,60
Nutrientes		A	B	C
	SID treo/SID lys	0,70	0,70	0,70
	SID tryp/SID lys	0,20	0,20	0,20
	SID arg/SID lys	1,10	1,10	1,10
	C16 + 18,0/grasa	0,16	0,16	0,16
g/kg	C16 + 18:0	3,88	3,88	3,88
g/kg	C16 + 18 >0	16,51	16,51	16,51
	C16 + 18 >0/C16 + 18.	4,25	4,25	4,25
g/kg	C18:2	11,26	11,26	11,26
g/kg	C18:2+3	11,94	11,94	11,94

Apéndice 2. Composición de las dietas experimentales para el experimento 2

Tabla 1. Composición (%) y niveles calculados de nutrientes (g/kg) de las dietas experimentales para el Experimento 2

	Dieta lactancia			Dieta gestación		
	A	B	C	D	E	F
	Control	Sal doble de nitrato de calcio	L-arginina	Control	Sal doble de nitrato de calcio	L-arginina
Cebada	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Maíz	20,00	20,00	20,00	10,00	10,00	10,00
Caña de melaza >47,5% Su	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Harina de palmiste <20CF	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Pulpa remolacha azucarera 20-25%	2,50	2,50	2,50	6,56	6,56	6,56
Harina de soja 47% CP	2,86	2,86	2,86			
Trigo	22,07	22,07	22,07	17,3	17,3	17,3
Afrechillo de trigo	13,39	13,39	13,39	15,00	15,00	15,00
Fosfato monocalcico	0,68	0,68	0,68	0,20	0,20	0,20
Sal	0,24	0,24	0,24			
Grasa animal <0,5% PFA				1,01	1,01	1,01
Cascarilla de soja > 36% CF				10,00	10,00	10,00
Cascarilla de girasol 38% CP	10,00	10,00	10,00	2,89	2,89	2,89
Lisina-HCl (L 79%)	0,35	0,35	0,35	0,18	0,18	0,18
Meteonina (DL 99%)	0,01	0,01	0,01			
Treonina (L 98%)	0,13	0,13	0,13	0,06	0,06	0,06
Premezcla 18/5 Lys + trypt	0,19	0,19	0,19			
Pulpa de remolacha azucarera 20-25				10,00	10,00	10,00
Min/Vit para Cerdas	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Bicarbonato de sodio	0,31	0,31	0,31	0,44	0,44	0,44
Caliza	1,84	1,68	1,84	0,88	0,73	0,88
Aceite de palma (revestimiento)				0,50	0,50	0,50
Premezcla de fitasa	0,33	0,33	0,33	0,33	0,33	0,33
Sal doble de nitrato de calcio		0,31			0,30	
Arginina (L 99%)			0,15			0,15
Diamol	0,61	0,46	0,46	0,15		
nutrientes						
g/kg Humedad	128,22	128,22	128,21	122,71	122,72	122,70
g/kg Ceniza	65,81	65,93	64,45	53,48	53,60	52,17
g/kg Proteína bruta	141,26	141,26	144,28	111,64	111,64	114,55
g/kg Grasa bruta	24,63	24,63	24,63	36,57	36,57	36,57
g/kg Fibra bruta	53,93	53,93	53,93	95,69	95,69	95,69
g/kg Almidón	378,48	378,48	378,48	288,67	288,67	288,67
g/kg Azúcar	53,01	53,01	53,01	76,45	76,45	76,45
MJ/kg NESwine	8,77	8,77	8,79	8,52	8,52	8,53
g/kg Ca	9,30	9,30	9,30	6,20	6,20	6,20
g/kg P	6,07	6,07	6,07	3,97	3,97	3,97
g/kg Na	2,01	2,00	2,01	1,74	1,74	1,74
g/kg Cl	3,59	3,59	3,59	1,71	1,71	1,71
g/kg K	8,29	8,29	8,29	9,84	9,83	9,84
g/kg Cu	8,73	8,69	8,73	7,02	6,98	7,02
g/kg Zn	38,32	38,27	38,32	36,93	36,88	36,93

g/kgdEB	200,4	200,3	200,4	280,11	280	280,11
g/kgavCav	9,87	10,04	9,87	6,77	6,93	6,77
g/kgdP leve	3,51	3,51	3,51	2,40	2,40	2,40
g/kgdP intns	3,20	3,20	3,20	2,11	2,11	2,11
g/kgFCHO	140,19	140,19	140,19	225,00	225,00	225,00
g/kgICHO	95,53	95,53	95,53	108,43	108,43	108,43
	D gestación			D lactancia		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3
g/kgNSP	216,96	216,96	216,96	317,11	317,11	317,11
g/kgSIDLYS	7,14	7,14	7,14	4,35	4,35	4,35
g/kgSIDMET	2,20	2,20	2,20	1,50	1,50	1,50
g/kgSIDM + C	4,32	4,32	4,32	3,06	3,06	3,06
g/kgSIDTHR	5,01	5,01	5,01	3,14	3,14	3,14
g/kgSIDTRP	1,41	1,41	1,41	0,92	0,92	0,92
g/kgSID_ARG	7,84	7,84	9,32	5,2	5,2	6,63
SID met/SID lys	0,31	0,31	0,31	0,34	0,34	0,34
SID m+c/SID lys	0,60	0,60	0,60	0,70	0,70	0,70
SID threo/SID lys	0,70	0,70	0,70	0,72	0,72	0,72
SID tryp/SID lys	0,20	0,20	0,20	0,21	0,21	0,21
SID arg/SID lys	1,10	1,10	1,30	1,19	1,19	1,52
C16+18.0/Fat	0,16	0,16	0,16	0,25	0,25	0,25
g/kgC16+18:0	3,88	3,88	3,88	8,99	8,99	8,99
g/kgC16+18>0	16,51	16,51	16,51	20,52	20,52	20,52
C16+18>0/C16+18.0	4,25	4,25	4,25	2,28	2,28	2,28
g/kgC18:2	11,26	11,26	11,26	10,37	10,37	10,37
g/kgC18:2+3	11,94	11,94	11,94	11,19	11,19	11,19