



**UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA**

**Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias**

**DOCTORADO EN CIENCIAS EN ECOFISIOLOGÍA Y  
RECURSOS GENÉTICOS**

**Biomedicación con el extracto de mangostán y  
la xantona 9-xanthene® para promover la  
microbiota benéfica y aumentar el consumo  
voluntario de alimento en becerras lactantes**

**Tesis**

**Que para obtener el grado de**

**Doctor en Ciencias en Ecofisiología y Recursos Genéticos.**

**Presenta**

**Alejandro Sierra Rizo**

**DIRECTOR**

**Luís Alfonso Guerrero Quiroz**

**CO-DIRECTOR**

**Cecilia Neri Luna**

**La Venta del Astillero, Zapopan, Jalisco 14 de Enero de 2015**



# UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias

DOCTORADO EN CIENCIAS EN ECOFISIOLOGÍA Y RECURSOS GENÉTICOS

**Biomedicación con el extracto de mangostán y la xantona 9-xanthene<sup>®</sup>  
para promover la microbiota benéfica y aumentar el consumo voluntario  
de alimento en becerras lactantes**

Por


**Alejandro Sierra Rizo**

Tesis presentada como requisito parcial para obtener el grado de:  
**Doctor en Ciencias en Ecofisiología y Recursos Genéticos**

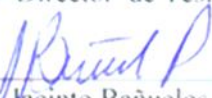
Aprobada por:

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Luis Alfonso Guerrero Quiroz  
Director de Tesis e integrante del Jurado

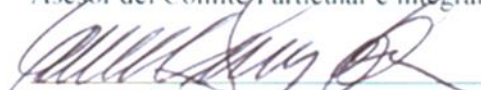
18-NOV-2014  
Fecha

  
\_\_\_\_\_  
Dra. Cecilia Neri Luna  
Co-Director de Tesis e integrante del Jurado


27 Noviembre 2014  
Fecha

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Jacinto Bañuelos Pineda  
Asesor del Comité Particular e integrante del Jurado

01-Diciembre 2014  
Fecha

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Gerardo Salazar Gutiérrez  
Asesor del Comité Particular e integrante del Jurado

10-11-2014  
Fecha

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Alejandro Muñoz Urias  
Asesor del Comité Particular e integrante del Jurado

27- Noviembre-2014  
Fecha

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Francisco Martín Huerta Martínez

02-Diciembre-2014  
Fecha

Coordinador del Posgrado Doctoral en Ciencias  
en Ecofisiología y Recursos Genéticos

## AGRADECIMIENTOS

A la **Universidad de Guadalajara** por mi formación profesional en el ámbito de la investigación.

Especialmente al **Dr. Eulogio Pimienta Barrios** por su conocimiento y apoyo incondicional en la conducción científica de este trabajo de investigación, agradeciéndole de antemano por su aportación en la tutoría durante mi estadía estudiantil en su Laboratorio de Ecofisiología Vegetal, teniendo el honor de ser su último asistente Doctoral.

Al Dr. Luis Alfonso Guerrero Quiroz director del proyecto de investigación

A la Dra. Cecilia Neri Luna Co-Director del proyecto de investigación y por su valiosa asesoría en la culminación de la tesis de investigación

A los Doctores Alejandro Muñoz Urias y Jacinto Bañuelos Pineda por la orientación y recomendaciones para la redacción final de la tesis de investigación.

Al Dr. Francisco Martín Huerta Martínez y A la Dra. Claudia Aurora Uribe Mu por su apoyo en el proceso de evaluación de candidatura Doctoral.

Al Dr. Julio Ly por sus comentarios, consejos y redacción del trabajo de investigación

Agradezco también a los Doctores Karen Schlez, Fernando Navarro y Juan Jesús Roa por su apoyo en el proceso experimental.

Al MC MVZ Ernesto de Lucas Palacios y MVZ José de Jesús Ramírez González Junto con las autoridades de la Sociedad Cooperativa de Productores de Leche de Acatic, Jalisco, (PROLEA).

Al profesor Víctor Barragán Cano por su valiosa participación en el proceso experimental

A la Dra. Lizbeth Damian Martínez por su apoyo incondicional en el proceso de investigación y durante toda la etapa de mi formación Doctoral.

Al Ing. Héctor Alcalá Alcalá por su apoyo en la adquisición de material experimental.

Al Dr. Gerardo Salazar Gutiérrez por su valiosa asesoría y vinculación con el Instituto Nacional de Investigaciones forestales, agrícolas y pecuarias (INIFAP).

Al personal del laboratorio de Mastitis y Diagnóstico Molecular de la Universidad de Guadalajara por las facilidades brindadas.

Al Dr. Wilfried Wolter y colaboradores científicos del Instituto Estatal de Investigación Hessen, Alemania.

Al cuerpo académico de inmunología y medio ambiente PROMEP 2013-2014 por su apoyo en la impresión de la tesis Doctoral

## DEDICATORIA

*“A todos aquellos que contribuyeron en la culminación de mi Tesis Doctoral cuya convivencia hicieron posible concretar esta meta planteada y finalmente terminada, especialmente... a Dios, familia, amigos, profesores, compañeros, instituciones y voluntades que hicieron que todo fuera posible”*

## *La conquista*

*Las verdaderas conquistas son las que se obtienen cuando se otorga  
completamente el ser,*

*Cuando se cumplen con los retos, compromisos y responsabilidades*

*Son nuestros sueños y alegrías*

*Especiales momentos que tanto anhele, con la delicadeza de tu aliento que  
conquistaste... el amor*

*Es el caudal divino que tanto soñé... gracias porque te encontré.*

*Lizbeth*

*Muchas gracias por tu forma ideal de ser*

*Y al final compartir juntos este pasaje en el tiempo...*

*Fugaz como el*

*Aeli*

*Con mucho cariño!*

## ***In Memoriam***

*“A mi Madre<sup>+</sup> que con su ejemplo de liderazgo y humildad...  
han sido la guía correcta que me indica continuar, por el destino que me depara la vida”*

*Vox Populi*

*"Et pro populo qui commovet eam plorantem in noctis tenebris et caligine et effudit  
lacrimas necessarium para ut permanerent...aelx"*

# ÍNDICE

	<b>Pág.</b>
Índice	<i>viii</i>
Lista de cuadros	<i>xi</i>
Lista de figuras	<i>xii</i>
Lista de Abreviaturas	<i>xiii</i>
Artículos generados	<i>xv</i>
Resumen	<i>xvi</i>
Abstract	<i>xvii</i>
I. INTRODUCCION	1
1.1. Objetivos	3
1.1.1. General	3
1.1.2. Particulares	3
1.2. Hipótesis	4
II. REVISIÓN DE LITERATURA	5
2.1. Actividad ganadera en el Mundo	5
2.2. Descripción de la actividad ganadera en México	6
2.3. Unidades de producción de leche	6
2.3.1. Tendencias ecológicas de la producción de leche	7
2.3.2. Problemas productivos de la actividad lechera	8
2.3.3. Control de higiene de la leche en Alemania	8
2.3.4. Perspectivas de la producción de leche	10
2.4. Crianza de becerras	10
2.4.1. Problemas comunes en becerras lactantes	10
2.4.2. Epidemiología de problemas digestivos en becerras	11
2.4.3. Desarrollo de animales de reemplazo	12
2.4.4. Predisposición productiva de becerras	12
2.5. Resistencia de las bacterias a los antibióticos	13
2.5.1. Identificación de bacterias del tracto gastrointestinal	16
2.5.2. Predisposición de problemas digestivos de becerras	17
2.5.3. Herramientas para identificación de patógenos	18
2.5.4. Terapéutica tradicional en unidades de producción	18
2.5.5. Alternativas naturales en la producción animal	19



2.5.6. Aplicación terapéutica para la promoción de la inmunidad	21
2.6. Uso de la biomedicación en unidades productivas lecheras	22
2.6.1. Beneficios de la biomedicación	22
2.6.2. Metabolitos secundarios de las plantas	24
2.6.3. Compuestos fenólicos en plantas	25
2.6.4. Frutos y vegetales como fuente biomedicamentosa	25
2.7. El fruto del mangostán	26
2.7.1. Identificación	26
2.7.2. Descripción botánica	27
2.7.3. Distribución	30
2.7.4. Variedades	31
2.7.5. Condiciones agroclimáticas	31
2.7.6. Fructificación	31
2.7.7. Valor como recurso genético	32
2.7.8. Cultivo en México	33
2.8. El mangostán como potencial biomedicamentoso	33
2.8.1. Contenido nutricional	34
2.8.2. Las xantonas	34
2.8.3. Efecto del mangostán en el tracto gastrointestinal	35
2.8.4. Usos en la medicina tradicional	37
2.8.5. La xantona <i>alfa</i> -mangostina	39
2.8.6. La xantona 9-xanthene	40
2.9. Evaluación de compuestos biomedicamentosos	41
2.9.1. Aplicación de la xanthona 9-xanthene®	41
2.9.2. Evaluación de xantonas	41
2.9.3. Nanocelulosa	42
2.9.4. Evaluación experimental en animales	43
2.9.5. Implemento de nuevas alternativas nutricionales	43
2.9.6. Innovación con el uso de biomedicamentos	44
III. MATERIAL Y METODOS	46
3.1. Adquisición de compuestos biomedicamentosos	46
3.1.2. Pruebas <i>In Vitro</i>	48

3.2.	Pruebas de aceptación en ratas	52
3.3.	Prueba preliminar de comportamiento en becerras	53
3.4.	Prueba de comportamiento en becerras lactantes	54
3.5.	Análisis estadístico	55
IV.	RESULTADOS	57
4.1.	Pruebas <i>In Vitro</i> de compuestos biomedicamentosos	56
4.2.	Prueba de aceptación en ratas	60
4.3.	Prueba de comportamiento preliminar en becerras	62
4.4.	Prueba de comportamiento en becerras lactantes	63
4.5.	Identificación de bacterias mesófilas en heces de becerras	65
4.6.	Identificación de organismos coliformes en heces de becerras	65
V.	DISCUSION	67
VI.	CONCLUSIONES	75
VII.	LITERATURA CITADA	76
VIII.	ANEXOS	89
IX.	APÉNDICE	90

## LISTA DE CUADROS

		Pág.
Cuadro 1	Enfermedades transmisibles al humano a través de la leche	9
Cuadro 2	Clasificación taxonómica y nomenclatura del mangostán	28
Cuadro 3	Composición nutricional del fruto de mangostán	34
Cuadro 4	Contenido de xantonas en el mangostán	36
Cuadro 5	Uso del mangostán en la medicina tradicional	38
Cuadro 6	Características químicas de la xantona 9-xanthene®	42
Cuadro 7	Prueba <i>In Vitro</i> 48 h de compuestos biomedicamentosos	58
Cuadro 8	Prueba <i>In Vitro</i> 48 h del extracto de mangostán	59
Cuadro 9	Prueba <i>In Vitro</i> de sensibilidad para <i>Escherichea coli</i>	60
Cuadro 10	Prueba de aceptación en ratas	61
Cuadro 11	Prueba de comportamiento preliminar en becerras	62
Cuadro 12	Prueba de comportamiento en becerras	63
Cuadro 13	Bacterias mesófilas aisladas en heces de becerras	65
Cuadro 14	Composición química proximal de los insumos de estudio	89

## LISTA DE FIGURAS

		<b>Pág.</b>
Figura 1	El fruto del mangostán.	27
Figura 2	Ilustración botánica del mangostán.	29
Figura 3	Distribución mundial del mangostán.	30
Figura 4	Estructura química de las xantonas.	35
Figura 5	Estructura química de $\alpha$ -mangostina.	39
Figura 6	Estructura química de 9-xanthene®.	40
Figura 7	Etapas de estudio de los compuestos biomedicamentosos	46
Figura 8	Evaluación de biomedicamentos para inhibición de enterobacterias	57
Figura 9	Inhibición del crecimiento <i>In Vitro</i> 9-xanthene®	59
Figura 10	Desempeño físico y parámetros nutricionales en becerras	64
Figura 11	Organismos coliformes identificadas en heces de becerras lactantes	66
Figura 12	Imagen de microestructuras con finalidades biomedicamentosas	90

## LISTA DE ABREVIATURAS

---

Unidad	Símbolo
--------	---------

---

<i>Alfa</i>	<i>a</i>
<i>Beta</i>	<i>β</i>
Decilitro	dL
Celsius	°C
<i>Gamma</i>	<i>γ</i>
Gramo	g
Hectárea	ha
Hora	h
Kelvin	°K
Kilogramo	kg
Kilómetro	km
Kilómetro cuadrado	km <sup>2</sup>
Litro	L
<i>Magis-minus</i>	±
Masa molar	g/mol
Menor o igual que	≤
Metro	m
Metro cúbico	m <sup>3</sup>
Micro	μ
Miligramo	MG
Mililitro	mL
Milímetro	mm
Monetario	\$
Nano	n
Porcentaje	%
Probabilidad	<i>P</i>
Registrado	®
Segundo	s

Prefijo	Orden de magnitud
---------	-------------------

10 <sup>10</sup>	10 000 000 000
10 <sup>5</sup>	1 000 000

---

<b>Términos</b>	<b>Significados</b>
Mol	Cantidad de sustancia
C	Carbono
GA1	Clon <i>Garcinia</i> A1
GA2	Clon <i>Garcinia</i> A2
MIC	Concentración mínima inhibitoria
CA	Consumo de alimento
GDP x CA/1000	Conversión alimenticia
<i>Dilue</i>	Dilución
ELN	Elementos libres de Nitrógeno
GDP / CA x100	Eficiencia alimenticia
GDP 7 CA x \$	Eficiencia económica de alimentos
EEM	Error estándar de la media
<i>spp</i>	Especies
GDP	Ganancia diaria de peso
GEI	Gases de efecto invernadero
°	Grados de temperatura
H	Hidrógeno
OH	Hidróxilo
IgG	Inmunoglobulina G
IgA	Inmunoglobulina A
msnm	Metros sobre el nivel del mar
n	Número
O	Oxígeno
ppm	Partes por millón
pH	Potencial Hidrogeno
UV	Rayos ultravioleta
H-2	Receptor histamina 2
g m <sup>2</sup>	Rendimiento de Grano
kg ha <sup>-1</sup>	Rendimiento de Forraje
Kg/día	Rendimiento de producción
rpm	Revoluciones por minuto
Sol	Solución
T	Tratamiento
TGI	Tracto gastrointestinal
TIP	Transferencia de inmunidad pasiva
m <sup>2</sup> s <sup>-1</sup>	Unidad de dosis absorbida
m <sup>2</sup> s <sup>-1</sup>	Unidad de equivalencia de dosis
UFC	Unidad formadora de colonia
cm día <sup>-1</sup>	Unidad de medición de la talla
cm día <sup>-1</sup>	Unidad de medición de perímetro torácico

El trabajo de investigación realizado de esta tesis de posgrado ha generado 3 artículos para ser publicados:

- 1- Biomedicación con el extracto de mangostán y la xantona 9-xanthene® para promover la microbiota benéfica y aumentar el consumo voluntario de alimento en becerras lactantes, aceptado en el número 1 del volumen 22 de la revista Cubana Computarizada de Producción, después de haber sido sometido a un doble arbitraje. ISSN 1026-9053. Gaveta Postal No. 1 Punta Brava 19200. La Habana Cuba.
- 2- Evaluación *In Vitro* del extracto de mangostán y algunos biomedicamentos para la inhibición de enterobacterias comunes del tracto gastrointestinal. (Sometido a doble arbitraje para trámite de aceptación de publicación).
- 3- Efecto nutricional de XanGo® y del extracto de mangostán para la modulación de la microbiota del tracto gastrointestinal en ratas. (Sometido a doble arbitraje para trámite de aceptación de publicación).

## RESUMEN

El extracto herbolario acuoso con disolvente en etanol, cuyo componentes y/o fracciones obtenidos a partir de la planta del mangostán, con capacidad antibacterial se seleccionó por su efecto *In Vitro* de inhibición del grupo bacteriano; enterobacterias presenciales en el tracto gastrointestinal (TGI) de los animales. El extracto de mangostán (*Garcinia mangostana* Lynn) tienen propiedades antibacterianas contra infecciones del tracto respiratorio y digestivo. En este trabajo se observó la actividad antibacterial *In Vitro* para estas bacterias seleccionadas, el valor de la concentración mínima inhibitoria (CMI) del extracto del mangostán y sus fracciones; sobrenadante, precipitado y precipitado deshidratado. El producto comercial XanGo®, xanthona 9-xanthene® y nanocelulosa a partir de *Acacia farnesiana* y la mezcla entre estos compuestos biomedicamentosos que variaron entre 25, 50 y 100% de concentración y 5 a 10 mg/ mL respectivamente. Los resultados demostraron que en los halos de inhibición bacterianos para enterobacterias hubo diferencia significativa ( $P < 0.05$ ); El mayor valor (mm) fue en el producto comercial XanGo® ( $20 \pm 0.6$ ) seguido por el extracto de mangostán ( $16 \pm 1.15$ ) xantona 9-xanthene® ( $7 \pm 0.73$ ) y nanocelulosa ( $1 \pm 0.12$ ). En este trabajo también se observó el efecto del extracto de mangostán administrado vía oral en beceras de la raza Holstein-friesian en la etapa de lactancia. Se utilizaron tres tratamientos denominados: grupo control con beceras alimentadas con sustituto de leche kalbermilch-premium (trow nutrition®). Grupo 2 con beceras alimentadas con extracto de mangostán 25% y 5 mg de la xantona 9-xanthene® en sustituto de leche, y grupo 3 con beceras alimentadas con extracto de mangostán 50%. Se registraron las variables: ganancia de peso, altura de beceras y cuantificación de unidades formadoras de colonias (UFC) de bacterias patógenas y no patógenas en la lactancia. Los resultados demostraron que el consumo del alimento concentrado por día de peso en el grupo 2 ( $40.2 \pm 0.1$  kg) fue significativa ( $P < 0.05$ ), al registrado en grupo control ( $32 \pm 2.3$ g), pero similar al grupo 3 ( $36.2 \pm 0.1$  kg). En el consumo del sustituto de leche en solución acuosa existe diferencia significativa ( $P < 0.05$ ) en el grupo control ( $166 \pm 3.5$  L versus  $152 \pm 1.2$  L y  $145 \pm 2.9$  L) para el grupo 2 y 3, respectivamente. En la ganancia de peso al día de las beceras ( $883 \pm 88.2$ g,  $600 \pm 57.7$ g y  $572 \pm 36.5$ g), no se registró diferencia significativa ( $P < 0.05$ ) entre tratamientos; grupo 2, grupo 3 y control, respectivamente. En el aumento de altura no fue significativo ( $P < 0.05$ ), se registra ( $89.7 \pm 2.0$  cm día<sup>-1</sup>,  $85.7 \pm 3.7$  cm día<sup>-1</sup> y  $85 \pm 0.6$  cm día<sup>-1</sup>). para el grupo 2, el grupo control y el grupo 3, respectivamente. Mismo efecto no significativo ( $P < 0.05$ ) en el perímetro torácico final ( $100.3 \pm 2.3$  cm día<sup>-1</sup>,  $95.7 \pm 1.3$  cm día<sup>-1</sup> y  $93.7 \pm 0.9$  cm día<sup>-1</sup>), el grupo 2, el grupo 3 y el grupo control, respectivamente. En cultivos bacterianos hubo diferencia significativa en UFC de bacterias mesófilas ( $P < 0.005$ ). El mayor valor fue en el grupo 3 ( $4639 \pm 1425$ ), seguido por grupo 2 ( $3279 \pm 1312$ ) y el grupo control ( $1961 \pm 684$ ). Se registraron en porcentaje los organismos coliformes identificados presenciales en heces de los animales (UFC). Se concluye que el mayor logro en el consumo de alimento concentrado fue observado en grupo 2 por efectos del extracto de mangostán y la xantona 9-xanthene® proporcionando una mayor ingesta de nutrientes, importantes en el desarrollo físico de las beceras cuando entran en la fase productiva. También con el extracto de mangostán la xantona 9-xanthene® estimula la actividad contra enterobacterias del tracto gastrointestinal que propicia la salud intestinal de las beceras lactantes.



## ABSTRACT

Herbal extract the aqueous ethanol solvent, whose components and/or fractions obtained from the mangosteen plant, with antibacterial ability was selected for its effect in vitro inhibition of bacterial group; face enterobacteria in the gastrointestinal tract (GIT) of the animals. The extract of mangosteen (*Garcinia mangostana* Lynn) have antibacterial properties against infections of the respiratory and digestive tract. In this paper nanocellulose antibacterial activity *In Vitro* for these selected bacteria, the value of the minimum inhibitory concentration (MIC) of mangosteen extract and the fractions; supernatant, and pellet precipitated dehydrated XanGo® commercial product, xanthone 9-xanthone® and nanocellulose was obtained from *Acacia farnesiana* and mixing between these biopharmaceuticals compounds ranged from 25, 50 and 100% concentration and 5 to 10 mg / mL respectively. The results showed that in the halos of inhibition for bacterial enteric significant difference ( $P < 0.05$ ). The highest value (mm) was the commercial product XanGo® ( $20 \pm 0.6$ ) followed by mangosteen extract ( $16 \pm 1.15$ ) xanthone 9-xanthone® ( $7 \pm 0.73$ ) and nanocellulose ( $1 \pm 0.12$ ). In this work the effect of mangosteen extract administered orally in calves of Holstein-friesian breed in the infancy was also observed. Control calves group feed milk replacer kalbermilch-premium (Trow nutrition®). Called three treatments were used. Group 2 calves fed mangosteen extract diluted 25% and 5 mg of xanthone 9-xanthone® in milk replacer, and Group 3 calves feed mangosteen extract diluted to 50%. Weight gain, calf height and quantification of colony forming units (CFU) of pathogenic and non-pathogenic bacteria in infancy calves: the variables were recorded. The results showed that consumption of concentrated feed per day weight in group 2 ( $40.2 \pm 0.1$  kg) was significantly ( $P < 0.05$ ) than that recorded in the control group ( $32 \pm 2.3$ g), but similar to group 3 ( $36.2 \pm 0.1$  kg). The consumption of milk replacer in liquid solution exists significant difference ( $P < 0.05$ ) in the control group ( $166 \pm 3.5$  L versus  $152 \pm 1.2$  L and  $145 \pm 2.9$  L) for group 2 and 3, respectively. The daily weight gain of calves ( $883 \pm 88.2$  g,  $600 \pm 572$  g and  $572 \pm 57.7$ g), no significant difference ( $P < 0.05$ ) was found between groups 2 and 3 and the control group respectively. The height increase was not significant ( $P < 0.05$ ), it is recorded ( $89.7 \pm 2.0$  cm day<sup>-1</sup>,  $85.7 \pm 3.7$  cm day<sup>-1</sup> and  $85 \pm 0.6$  cm day<sup>-1</sup>) .to group 2, the control group and group 3, respectively. Same no significant effect ( $P < 0.05$ ) in the final chest circumference ( $100.3 \pm 2.3$  cm day<sup>-1</sup>,  $95.7 \pm 1.3$  cm day<sup>-1</sup> and  $93.7 \pm 0.9$  cm day<sup>-1</sup>), group 2, group 3 and group control, respectively. In bacterial cultures, there was significant difference in CFU of mesophilic bacteria ( $P < 0.005$ ). The highest value was in group 3 ( $4639 \pm 1425$ ), followed by group 2 ( $3279 \pm 1313$ ) and the control group ( $1961 \pm 684$ ). The face coliforms identified in animal feces (CFU) were recorded as a percentage. It is concluded that the greatest achievement in the consumption of concentrate was observed in group 2 effects of the extract mangosteen and xanthone 9-xanthone® providing greater nutrient intake, important in the physical development of calves when they enter the production phase. Also with mangosteen extract the xanthone 9-xanthone® stimulates activity against enterobacteria of the gastrointestinal tract that promotes intestinal health of nursing calves.

## I. INTRODUCCION

En el centro del país, los estados de Guanajuato, Jalisco y Michoacán alcanzan los mayores volúmenes de producción de carne, huevo y leche a nivel nacional. Esta región cuenta con la mayor cantidad de explotaciones intensivas del país, de acuerdo con INEGI (2012). Sin embargo en las unidades productivas, los desechos generados que conlleva descargas de sólidos, gases, y líquidos; la mayoría de las explotaciones pecuarias utilizan los recursos y están por debajo de los límites de su capacidad de recuperación, no cumplen con la normatividad sobre el manejo de sus desechos y carecen de sistemas de tratamiento y gestión de residuos. Lo anterior repercute en el deterioro de los ecosistemas donde se encuentran las explotaciones pecuarias intensivas (principalmente de aves, cerdos y bovinos) productores de carne y leche, ocasionando que tanto los nutrientes fósforo y nitrógeno, como los microorganismos patógenos presentes en las excretas se concentren en las superficies de terreno, que después son arrastradas por los escurrimientos de agua durante la lluvia, convirtiéndose en un problema ambiental y sanitario tanto para animales como a humanos, dado su potencial de contaminantes (Debernardi, 2012), por lo tanto, es importante los estudios científicos en los eco-agrosistemas productivos en vistas de evaluar la ecofisiología especializada de los organismos involucrados y la conservación de los recursos genéticos.

En otras palabras, la presencia de bacterias patógenas resistentes a múltiples fármacos se ha convertido en una causa importante de fracaso de la actividad antibacteriana de estos y puede ser uno de los obstáculos en los tratamientos de enfermedades infecciosas (Gibbons, 2005). La resistencia a los antibióticos enfrenta uno de los más graves dilemas de salud pública y salud animal (Gottlieb *et al.*, 2002; Newman *et al.*, 2000). El uso de biomedicamentos y su efecto en la producción animal es considerada como alternativa de gran impacto de explotaciones pecuarias en el Mundo y en México (Gaggia *et al.*, 2010). Actualmente, las plantas son una fuente alterna y casi exclusiva para sensibilizar el crecimiento bacteriano ante la aparición de nuevas cepas bacterianas patógenas que pueden ser infecciosas del tracto gastrointestinal (Kapil, 2005). El potencial de las plantas, extractos herbolarios y fitonutrientes como una alternativa de biomedicación de animales en la medicina veterinaria es en parte explorado (Dubey *et al.*, 2004). Se han evaluado plantas geográficamente exóticas como el mangostán (*Garcinia mangostana* Lynn) por su potencial de uso terapéutico y beneficios de la

salud en seres humanos y animales al inhibir o disminuir diferentes cepas de patógenos microbianos (White *et al.*, 2002; Sorum *et al.*, 2002).

Cabe mencionar que en especies domésticas con fines productivos, los animales jóvenes presentan alto grado de susceptibilidad a infecciones causadas por microorganismos patógenos, particularmente en los tractos respiratorio y digestivo, que origina enfermedades con diferentes efectos y síntomas clínicos (Kaske *et al.*, 2002). En la microbiología medica veterinaria se pretende evaluar la actividad antibacteriana mediante sustancias y componentes con microestructuras biomedicamentosas que cuenten con propiedades de modulación de enterobacterias del tracto gastrointestinal (TGI), reconociendo que estas bacterias saprofitas son cambiantes en su presencia por los patrones de susceptibilidad (Mohana *et al.*, 2008). Se ha considerado el potencial de algunos extractos de plantas, frutos y vegetales contra una gran diversidad de patógenos debido que han sido demostradas las propiedades antibacteriana en condiciones de laboratorio. Un ejemplo de lo anterior es el extracto de mangostán, el producto comercial a base de mangostán XanGo®, la xantona 9-xathene®, y nanocristales de celulosa (a partir de *Acacia farnesiana*) que también pueden tener un efecto inmunomodulador en etapas de inicio y crecimiento en los animales, particularmente en enfermedades causadas por enterobacterias, entre otras como *Salmonella spp.*, *Escherichia coli*, así como el bacilo de la tuberculosis, algunos parásitos y virus, además también se ha descrito su actividad anti-inflamatoria en estos procesos de infección (Chibale *et al.*, 2003; Sundaram *et al.*, 1983; Templeman, 2008; Zhan *et al.*, 2009).

Por consiguiente, se realizó la administración del extracto de mangostán y la xantona 9-xanthene® para modular la población de enterobacterias del tracto gastrointestinal (TGI) de becerras y registrar su efecto en el consumo de alimento voluntario para promover el desarrollo físico y mejora de los parámetros productivos en la etapa de lactancia que comprende un periodo de 60 días. También se registró el efecto antibacteriano *In Vitro* de estos elementos biomedicamentosos para su uso como preventivo de diarreas. A través de los datos generados se pretende proporcionar instrumentos para mejorar la terapéutica en la práctica de la Medicina Veterinaria e integrar alternativas de la actividad antibacteriana de biomedicamentos para su uso en la crianza de becerras, siendo parte fundamental la identificación de enterobacterias y dar seguimiento de referencia en las unidades de producción de leche.

## **1.1 OBJETIVOS**

### **1.1.1. GENERAL**

Evaluar diferentes compuestos biomedicamentosos con potencial de inhibición de enterobacterias y aquellos o sus combinaciones que presenten características antibacterianas importantes se administrarán en diferentes cantidades en condiciones de campo para medir su efecto en los parámetros zootécnicos en becerras lactantes.

### **1.1.2. PARTICULARES**

- 1- Registrar la actividad antibacteriana *In Vitro* de compuestos biomedicamentosos de diferente origen: extracto del mangostán, producto comercial XanGo®, la xantona 9-xanthene® y nanocelulosa en enterobacterias que ocasionan problemas digestivos en becerras lactantes.
- 2- Observar la aceptación de acuerdo a la dosificación de compuestos biomedicamentosos; extracto de mangostán y XanGo® en los parámetros nutricionales y posible modulación de enterobacterias en ratas en condiciones de bioterio.
- 3- Evaluar la administración de diferentes dosis de compuestos biomedicamentosos; extracto de mangostán y la xantona 9-xanthene® que promuevan la microbiota benéfica y su efecto en los parámetros nutricionales de becerras lactantes.

## **1.2 HIPÓTESIS**

La administración de algunos compuestos biomedicamentosos de diferente origen: extracto del mangostán, XanGo®, la xantona 9-xanthene® y nanocelulosa, para la modulación poblacional de enterobacterias que ocasionan desequilibrios digestivos, pueden ser una alternativa biomedica nutricional que pueda influir en el aumento de la microbiota benéfica y promover el consumo voluntario de alimento de becerras lactantes.

## II. REVISIÓN DE LITERATURA

### 2.1 Actividad ganadera y su impacto ambiental en el Mundo

La ganadería utiliza el 30% de la superficie terrestre del planeta cuyas implicaciones en la salud humana repercute en las condiciones ambientales que tiene un impacto acumulativo así como consecuencias sociales (Alexeeff *et al.*, 2012; Mendoza *et al.*, 2012). Para ser más precisos el sector ganadero genera el 18% de los gases de efecto invernadero (GEI) a nivel global, por lo que esta actividad destaca entre los sectores más perjudiciales en los cada vez más escasos recursos naturales, ya que sus desechos contribuyen en: a) la contaminación del agua subterránea; b) la eutrofización de aguas superficiales; c) la proliferación de biomasa vegetal indeseable debido a la excesiva presencia de nutrientes y; d) la destrucción de diversos hábitats (FAO, 1994).

Entre los principales agentes contaminantes se encuentran las excretas animales, fármacos como antibióticos y hormonas, productos químicos utilizados para teñir las pieles, fertilizantes así como pesticidas que se utilizan para fumigar los cultivos forrajeros.

Los rumiantes producen al día 0.25-0.5 m<sup>3</sup> de metano representando el 3.5% energía bruta en animales en confinamiento; la aportación de este gas contribuye al cambio climático cuyos efectos afectan directamente las temperaturas, las precipitaciones o vientos durante un extenso período de tiempo que pueden ser décadas o más. El calentamiento global que es un incremento en la media de la temperatura de la atmósfera cerca de la superficie terrestre (troposfera), puede contribuir a cambios en los patrones climáticos globales y este factor puede propiciar las condiciones óptimas para el crecimiento de organismos en general. A nivel internacional hay indicios sobre la proyección y diseño de redes de monitoreo con el propósito fundamental de valorar, observar y controlar la calidad de los recursos en general, ante el impacto de las explotaciones agroindustriales (Debernardi, 2012; Cruz *et al.*, 2008; Pérez, 2008).

A nivel mundial los ganaderos de unidades intensivas, suelen tener mayor producción de leche, carne y/o huevo sobre los productores tradicionales y/o familiares aún con producción tipo ecológica, cuya menor producción se ve en cierta medida

compensada por la obtención quizás de mejores precios. Estas explotaciones intensivas ecológicas son rentables económicamente. En ellas, el margen neto y el beneficio por unidad animal, son actualmente competitivos con los de cualquier otro sistema de producción. Sabemos que los sistemas de producción intensivos con visión a un manejo ecológico tienen además menores costos de oportunidad social e impacto ambiental pretendiendo realizar cálculos que debiera integrar y evaluar resultados globales (Barrio de Pedro, 2011).

## 2.2 Descripción de la actividad ganadera en México

En México, en la zona centro, que comprende los estados de Guanajuato, Jalisco y Michoacán, existen 473,760 unidades de producción con actividad agropecuaria y forestal, en 6'073,06.9 de ha de superficie total (INEGI, 2012). La situación es diferente en la zona Sur donde la estrategia ganadera se basa en el pastoreo extensivo y mayor uso de insumos externos. En contraste, las unidades de producción familiar o de traspatio como estrategia ganadera utiliza tecnologías agroecológicas y un manejo integral de los recursos locales (Aguilar *et al.*, 2012).

De ahí que buenas prácticas agropecuarias, han surgido en la última década con el fin de mejorar cada vez las condiciones que deben adoptarse para la producción de alimentos de calidad e inocuidad de éstos, en especial las dirigidas a la producción de leche, que han ido incrementando sus requerimientos para lograr producciones que no afecten al medioambiente, cuiden la salud de los trabajadores, la actividad social relevante de ésta y contribuyan al bienestar animal (Villoch *et al.*, 2010).

## 2.3 Unidades de producción de leche

En una unidad de producción de leche, la calidad de producto depende de la interacción entre la vaca, los microorganismos presentes, el manejo zootécnico, el personal de manejo, el equipo de ordeña, así como de condiciones del medioambiente asociados con el cambio climático que son factores de difícil control y resulta en patologías cuando se propician las condiciones. Cada uno de estos factores puede contribuir en menor o mayor grado a problemas comunes en la explotaciones pecuarias (Lal *et al.*, 2002).

El control del inmejorable desarrollo de las vacas depende del factor de influencia en cada caso, particularmente cuando sobreviene un brote o una situación de emergencia. El óptimo crecimiento de becerras en la etapa de lactancia promueve el potencial productivo de una vaca, no obstante cuando ocurre lo contrario se afecta adversamente la cantidad y calidad de la leche, resultando una degradación acelerada y disminución en el rendimiento de los productos lácteos. Las pérdidas causadas por la baja capacidad de una vaca se pueden resumir de la siguiente manera; a) reducción de producción de leche; b) pérdida de producción por la continua eliminación de animales; c) aumento del uso de los medicamentos y costos del médico veterinario; d) perjuicio o trastorno en el valor higiénico de la leche (Holmes y Wilson, 1984; Kaske *et al.*, 2002; Reneau y Leuer, 2010).

### 2.3.1 Tendencias ecológicas de la producción de leche

El principal reto emergente de la ganadería lechera es el uso de alternativas naturales es con el fin de disminuir los efectos de la resistencia de los antibióticos, evitar la fuente de contaminantes en el suelo, emisión de nutrientes, materia orgánica, patógenos y residuos de medicamentos en las unidades de producción (Gaggia, *et al.*, 2010).

La ganadería modela paisajes enteros y reduce el hábitat natural, este dinamismo es debido a las grandes cantidades de las unidades de producción intensivas, que por su industrialización, tiene un efecto en la transición demográfica, crecimiento económico, efectos nutricionales y promueve el cambio tecnológico en la alimentación animal, desde una mejora genética para tener mayores rendimientos y optimización en la composición de nutrientes (Reneau y Leuer, 2010).

Por otra parte la marginalización de la producción animal en sistemas familiares o de traspatio y la homogeneización global de estos sistemas intensivos de producción también cuentan con opciones que incluye incorporación de alternativas alimenticias para ser eficientes y mejorar los rendimientos en los parámetros productivos, con el fin de optimizar los recursos, uso del agua, suelo y el manejo de residuos, raciones mejor balanceadas, mejora en la colección, almacenamiento y procesamiento de alimentos (Santos *et al.*, 2004).



### 2.3.2 Problemas productivos de la actividad lechera

Los problemas para lograr una buena capacidad productiva de una vaca son considerablemente comunes, los altos costos financieros para el ganadero para obtener reemplazos en su hato son importantes por su valor sanitario, genético y productivo. La etapa de lactancia de becerras es crítica si no conlleva cuidados y condiciones zootécnicas óptimas para llevarla a cabo (Reneau y Leuer, 2010).

En cualquier unidad de producción de leche existe un ambiente propicio para una interacción de una gran variedad de bacterias patógenas. Estos agentes infecciosos pueden causar zoonosis, (enfermedades que son transmitidos a humanos) como puede ser a través de la leche (Cuadro 1), entre estos patógenos están: enterobacterias, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Mycobacterium spp.*, *Brucella spp.*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Campylobacter jejuni*, *Mycobacterium paratuberculosis*, etc. (Krauss *et al.*, 2003; Wolter *et al.*, 2004).

### 2.3.3 Control de la higiene de leche: caso Alemania.

La higiene de la leche tiene un control estricto en países desarrollados como es el caso de la República Federal Alemana, determinado por su legislación en la Unión Europea (Decreto 85/397 EWG y 92/46 EWG) que incluyen a productores de leche, industria transformadora y el comercio interno de productos lácteos. El objetivo de estos decretos es proteger al consumidor, regulan el comercio y se adquiere beneficios por la calidad higiénica de la leche de consumo (Wolter *et al.*, 2004).

Por esta razón, el presente y en el futuro es apremiante en la Medicina Veterinaria y conciernen nuevas consideraciones en la incorporación de alternativas naturales tanto para fomentar la calidad de la leche, salud animal y su relación en la producción ecológica así como a nuevos avances en la crianza de becerras y desarrollo óptimo de las vacas (Bidau *et al.*, 2008a; Kaske *et al.*, 2002).

**Cuadro 1. Enfermedades transmisibles al humano a través de la leche a partir de diferentes fuentes de infección (Wolter, 2004).**

<i>Agente causal</i>	<i>Humano</i>	<i>Vaca</i>	<i>Ambiente</i>
Antrax		X	X
Toxina del botulismo			X
Brucelosis		X	
Cólera	X		
<i>Escherichia coli</i> patógena	X	X	
<i>Clostridium perfringens</i>			X
Difteria	X		
Enteritis <sup>a</sup>	X	X	
Leptospirosis*		X	
Listeriosis*		X	
Paratifo	X	X	
Salmonelosis <sup>b</sup>	X	X	
Shigelosis	X		
Gastroenteritis <sup>c</sup>	X	X	
<i>Streptococcus</i>	X	X	
Tuberculosis	X	X	
Tifoidea	X		
<i>Adenovirus</i> *	X		
<i>Enterovirus</i> <sup>c</sup>	X		
Fiebre aftosa		X	
Hepatitis Infecciosa*	X		
Encefalitis <sup>d</sup>		X	
Rickettsias			
Fiebre Q		X	
Protozoo			
Amibas	X		X
Toxoplasmas	X		

\*La transmisión no siempre es detectable en la leche, existen sospechas o evidencia epidemiológica

<sup>a</sup> Enfermedad no específica

<sup>b</sup> No incluye tifoidea paratifoidea

<sup>c</sup> Por enterotoxina de *Staphylococcus*

<sup>d</sup> Garrapatas

### 2.3.4 Perspectivas de la producción lechera

Los retos y perspectivas en este siglo pretenden promover sistemas alimentarios con estándar orgánico, calidad e inocuidad de los alimentos; los productos no deben contener saborizantes, químicos y residuos de antibióticos. Adicionalmente se debe garantizar mínimos niveles de bacterias así como una composición nutricional permitida del producto final. Estas perspectivas en la Medicina Veterinaria pretenden dar solución a la problemática en la conservación de los alimentos, obteniendo una medida estándar a nivel mundial mediante la biomedicación (Buitenhuis *et al.*, 2011; Reneau y Leuer, 2010).

### 2.4 Crianza de becerras

En el área de producción animal, los animales jóvenes presentan alto grado de susceptibilidad a infecciones causadas por microorganismos patógenos, particularmente en los tractos respiratorio y digestivo, que origina enfermedades con diferentes efectos y síntomas clínicos (Kaske *et al.*, 2002). Por esta razón, resulta interesante medir la acción antibacteriana y modulación en la población de éstas en organismos jóvenes; se reconocen que son cambiantes en patrones de susceptibilidad (Mohana *et al.*, 2008).

#### 2.4.1 Problemas comunes en becerras lactantes

Uno de los problemas digestivos más recurrentes en los animales lactantes es la diarrea, que es una enfermedad común que ocasiona el aumento del peristaltismo intestinal por efecto de diversos agentes y/o factores. La enfermedad aguda se presenta con una deshidratación progresiva y muerte a los pocos días; en forma sub-aguda la diarrea puede persistir durante varios días, siendo su característica clínica la emaciación y deshidratación. Entre los microorganismos asociados con la enfermedad se encuentran patógenos comunes como: enterobacterias, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Rotavirus*, *Coronavirus*, *Pseudomonas* y *Levaduras*. Otra forma de diarrea es la dietética, que es causada por la ingesta de cantidades excesivas de leche o fibras de baja digestibilidad o lignificadas (Drackley, 2005; Holmes y Wilson, 1984).

#### 2.4.2 Epidemiología de problemas digestivos en becerras

La epidemiología de la diarrea incluye: a) transferencia insuficiente de inmunoglobulinas; b) falta de anticuerpos específicos en el calostro de las madres que no han sido expuestas a ciertos tipos de patógenos; c) estrés causado en animales nacidos al aire libre por las condiciones climáticas inclementes (tormentas de nieve y frío); d) uso de reemplazantes lácteos de baja calidad; e) albergue e higiene inadecuados y; f) el nivel de cuidados propedéuticos (García, 1990; Herbein, 2005).

Por otro lado, la patogénesis se refiere cuando el microorganismo se adhiere a la mucosa y produce una toxina que causa una secreción neta de líquido y electrolitos dentro del intestino, dando como resultado diarrea, deshidratación y desequilibrio ácido básico. Sin embargo casi no hay cambio visible en la mucosa intestinal. En condiciones normales la función vellosa es restaurada cuando las células son reemplazadas por células proliferantes del epitelio de la cripta, pero cuando hay infección el microorganismo patógeno puede interferir en la renovación de las células absorbentes vellosas lo que causa una atrofia severa y diarrea refractaria persistente. Lo anterior, inicia una enteritis aguda, hemorrágica, fibrinosa y necrótica, que puede estar acompañada por septicemia grave. Esta situación generalmente es difícil de resolver ya que los brotes de diarrea se asocian frecuentemente con más de un agente, además normalmente es difícil hacer un diagnóstico etiológico definitivo basado solamente en los hallazgos clínicos. Sin embargo, al considerar la historia, la edad del o animales afectados y signos clínicos, puede ser posible un diagnóstico presuntivo (Drackley, 2005).

Para establecer un diagnóstico a partir de un análisis clínico de laboratorio, se toman muestras de heces para cultivo y se solicita la caracterización de enterobacterias patógenas comunes. En muchas ocasiones, la interpretación de la microbiología fecal puede ser difícil debido a infecciones mixtas, el registro de falsos indicios ya sean positivos o negativos; o que la presencia de estas bacterias patógenas en las heces no implica, necesariamente que el microorganismo sea la causa de enfermedad. La necropsia también permite que se examine la mucosa intestinal buscando evidencia de lesiones distintivas causadas por ciertos microorganismos (Coffin, 1986).

Cabe señalar, que en la propedéutica no es necesario contar con un diagnóstico etiológico específico antes de iniciar el tratamiento. Algunas acciones que se realizan son: a) separación de animales afectados; b) alteración de la ración alimenticia; c) reemplazo de líquidos y electrolitos; d) tratamiento antimicrobiano e inmunoglobulínico; e) uso de drogas orales; y f) agentes protectores intestinales. En particular, la prevención y control puede hacerse con la reducción del grado de exposición a los agentes patógenos, proporcionar resistencia no específica máxima, con calostros adecuados, cuidados individualizados de los animales, inmunización de terneros, uso de productos nutricionales con procesos biotecnológicos etc. (Brooke, 2005; Tizard, 1989).

#### 2.4.3 Desarrollo de animales de reemplazo

La óptima crianza de becerras es la principal actividad zootécnica en las unidades productivas intensivas (Reneau y Leuer, 2010). El objetivo es lograr el buen estado de salud del organismo y mejorar las condiciones del desarrollo físico durante los primeros 60 días de edad, donde el animal adquiere los nutrientes necesarios principalmente a base de leche, sustitutos de leche, concentrado alimenticio etc. Para conseguir estos parámetros productivos deseables, se incorpora nuevas alternativas como los biomedicamentos que aumentan el consumo voluntario de alimento, el rendimiento físico, el potencial genético y productivo de los animales. Es importante destacar que en esta etapa de lactancia la susceptibilidad de los animales, el estrés y la presencia de microorganismos patógenos es común (Kaske *et al.*, 2002).

#### 2.4.4 Predisposición productiva de becerras

Los factores que predisponen el desarrollo de becerras lactantes de reemplazo están asociados a la genética y nutrición durante su vida productiva. Por el contrario los traumatismos, agentes químicos e infecciosos demeritan esta acción. La infección del TGI puede alterar la composición y cantidad de bacterias patógenas y el aspecto de las vellosidades a nivel intestinal, así como la absorción de nutrientes. En específico las infecciones bacterianas pueden ser endógenas y exógenas. En el primer caso, su origen está en el organismo y a través de la circulación sanguínea puede afectar tanto el tracto respiratorio y digestivo como a otros órganos, y la evolución clínica de este tipo de infección depende de las propiedades patogénicas de los respectivos gérmenes. No

obstante el mayor porcentaje de enfermedades digestivas son del tipo exógeno, teniendo como origen las bacterias del medioambiente donde se encuentra la becerro y el contacto directo generalmente es por vía oral (Fox *et al.*, 1995).

## 2.5 Resistencia de las bacterias a los antibióticos

La resistencia a los antibióticos enfrenta uno de los más graves dilemas de salud pública y salud animal. La presencia de bacterias resistentes a múltiples fármacos se ha convertido en una causa importante de fracaso de la actividad antibacteriana de éstos y puede ser uno de los importantes obstáculos en los tratamientos de enfermedades infecciosas (Gibbons, 2005).

La terapia de antibióticos en medicina veterinaria y el uso bioético de antimicrobianos en el ganado lechero en los últimos años se han producido cambios importantes, entre estos, la incorporación de nuevos fármacos, y es sin duda, la más amplia base de datos acerca de la farmacocinética específica de esta especie. También se cuenta con información reciente de los antimicrobianos disponibles en medicina veterinaria, que permite una dosificación más precisa, pero sin duda uno de los eventos que ha cobrado mayor interés, es sobre la presencia de residuos de fármacos en subproductos de origen animal así como el fenómeno de desarrollo de resistencia bacteriana a los mismos. Es por ello, que el uso racional de los fármacos es de vital importancia en la actividad de profesionales en esta área (Newman *et al.*, 2000).

Cuando se desea establecer un régimen antimicrobiano racional, se deben considerar si el diagnóstico formulado realmente requiere de una terapia antimicrobiana, cuales microorganismos son los más probables que estén involucrados, si hay sensibilidad antimicrobiana *In Vitro*, en que parte del cuerpo o del tejido se localiza la infección, si el fármaco puede llegar a ese sitio y si este puede ser efectivo en el medio ambiente local del microorganismo, así como que formulación y régimen de dosificación mantendrá una concentración antimicrobiana adecuada durante el tiempo que dure el tratamiento y cuáles son las reacciones adversas que se puedan presentar y que beneficios superan los riesgos, también hay que considerar si el producto puede afectar la calidad de la canal y cual fármaco se usa de manera distinta a la indicada, podrá determinar el tiempo de retiro adecuado (Craig, 1998). En el caso de ciertas

enfermedades infecciosas de causa desconocida o atribuidas a microorganismos con una sensibilidad antimicrobiana irregular, no hay sustituto para el aislamiento e identificación del agente causal. En estos casos, se debe iniciar la terapia mientras se tienen los resultados del laboratorio con un fármaco de amplio espectro de actividad. Sin embargo, se debe tener en mente que, los fármacos de amplio espectro por lo general, son los más tóxicos y más costosos. El uso de antimicrobianos en infecciones leves, estimula, el desarrollo de resistencia (Gibbons, 2005).

Cuando se diseña un régimen de dosificación antimicrobiano, su éxito se basa en la administración de dosis de fármacos capaces de destruir a los patógenos en el sitio de la infección o de suprimirlos lo suficiente como para que el sistema inmune los pueda eliminar. La relación entre el huésped, la bacteria y el fármaco puede ser muy compleja, se asume que las elevadas concentraciones plasmáticas, son ventajosas en el sentido de que las grandes cantidades del fármaco podrán difundirse a los diferentes tejidos y fluidos del organismo logrando una mayor efectividad. Por lo general, la difusión del fármaco del plasma a los tejidos extravasculares depende del tamaño molecular, la liposolubilidad, potencialidad del fármaco, pH local, mecanismos de transporte celular específicos y grado de unión a las proteínas plasmáticas. A la menor concentración del fármaco que inhibe el crecimiento bacteriano, se le denomina concentración mínima inhibitoria (CMI). Y la concentración mínima o baja del fármaco significa que mata al 99.9% de las bacterias (CMB), es la concentración mínima bactericida (Craig, 1998; Kondo *et al.*, 2009).

En la práctica de unidades de producción de leche, es común el uso de combinaciones de antimicrobianos, así como de otras herramientas biotecnológicas para la terapia de sostén para su uso potencial como biomedicamentos; prebióticos; probióticos; entre otros. La terapia antimicrobiana múltiple es común para muchas de las enfermedades aunque con frecuencia esta práctica no ha demostrado ser superior a la terapia simple. El uso de la terapia combinada se deberá limitar al sinergismo probado o conocido contra los patógenos específicos como ejemplo los  $\beta$  lactámicos más aminoglucósidos en endocarditis por enterococos. (Gaggia *et al.*, 2010). También la presencia del desarrollo rápido de resistencia bacteriana que es el caso de la eritromicina/ rifampin en animales jóvenes. El ampliar el espectro al inicio de la terapia en problemas que

amenazan la vida como son en el caso de la peritonitis, septicemias, meningitis, se puede justificar. Pero tratar infecciones mixtas cuando se administra gentamicina con  $\beta$  lactámico y metronidazol en casos de pleuroneumonía es muy compleja. Y por último se debe de evitar combinaciones antagónicas como ejemplo el uso de penicilina con tetraciclinas, penicilina G procaínica con trimetropin y sulfas que es común en la práctica de la medicina veterinaria de Latinoamérica, esto tiene consecuencias por suposición de ciertas ventajas en la efectividad antimicrobiana y a la vez desventajas considerando los aspectos económico, fisiológico y bioético que conlleva su uso (Gottlieb *et al.*, 2002; Mckellar *et al.*, 2000).

En el diseño de la terapia antimicrobiana es muy importante la integración entre la actividad microbiológica y las propiedades de farmacodinamia y las farmacocinéticas de un agente antimicrobiano, ya que esto optimiza el éxito clínico y disminuye la oportunidad para el desarrollo de resistencia y es nuestro punto de interés. En cualquier población bacteriana, la concentración mínima inhibitoria para un agente antimicrobiano específico, varía incluso entre los organismos pertenecientes a una misma cepa. Inicialmente, las bacterias con concentración mínima inhibitorias altas, pueden formar un pequeño porcentaje del total de la población susceptible (Craig, 1998). Cuando se expone a altas concentraciones de antimicrobianos, estos organismos susceptibles se eliminan rápidamente y mientras más alta sea la concentración del fármaco, mayor será el porcentaje de microorganismos que son susceptibles y por lo tanto eliminados. En caso contrario, cuando las bacterias son expuestas a bajas concentraciones, pocas serán las susceptibles y se eliminarán y aquellas que sobreviven por tener una concentración mínima inhibitoria más alto, tendrán entonces, el potencial de convertirse en una población dominante dentro de las 24 horas posteriores a la exposición. En consecuencia, pueden ser determinados por la selección, altos niveles de resistencia estable, gracias a las exposiciones repetidas a concentraciones sub-letales del fármaco (Haruenkit *et al.*, 2007).

Por lo tanto, el utilizar una dosis seleccionada para alcanzar concentraciones máximas en el sitio de infección, así como altas relaciones maximizando la característica dependiente de la concentración de las moléculas, minimiza el potencial de desarrollo de resistencia. Esto se ha establecido en varios estudios *In Vitro* e *In Vivo* en donde el



desarrollo de resistencia pudo ser marcadamente reducido o eliminado, cuando las concentraciones del antibiótico al cual la bacteria fue expuesta exceden en 8 a 10 veces la concentración mínima inhibitoria (Mckellar *et al.*, 2000; Brooke, 2005).

Por esta razón a una mayor cantidad de fármaco con actividad antibacteriana dependiente de la concentración, más alto es el porcentaje de organismos que resultan susceptibles y por lo tanto muertos. En el caso de concentraciones más bajas, aquellas bacterias que sobreviven, lo hacen por tener una concentración mínima inhibitoria más alto y tienen por lo tanto el potencial de convertirse en poblaciones dominantes y/o de selección resistentes. La resistencia de las bacterias hacia los antibióticos se debe considerar y analizar con prioridad. En el ganado lechero los trastornos respiratorios, digestivos y la mastitis se presentan con alta frecuencia, por lo que el uso terapéutico de drogas con el fin de controlarlas es muy continuo. Estas drogas farmacológicas mientras protegen a los organismos hospederos para evitar el crecimiento de patógenos, también pueden influir en el sistema inmune y bajar la protección contra las infecciones y enfermedades, con una serie de consecuencias en la salud que se deben considerar (Linuma *et al.*, 1996).

Por otra parte la administración masiva de antibióticos es causa frecuente de problemas a los organismos, resistencia de patógenos y ocasiona problemas de salud pública por los residuos que se acumula en la carne o leche de ganado bovino (Nickerson, 1995; Wolter *et al.*, 2004).

#### 2.5.1 Identificación de bacterias en el tracto gastrointestinal

Se han aislado muchas especies de bacterias patógenas y saprofitas de la microbiota del tracto gastrointestinal (TGI) en becerras lactantes, entre las que destacan; enterobacterias, *Escherichia coli*, *Enterobacter agglomerans*, *Sallmonella spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Micrococcus spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Bacillus spp.*, *Proteus mirabilis*, otras especies de *Staphylococcus* menos patógenas y ocasionalmente *Streptococcus* ambientales. En algunos establos hasta el 50% de las becerras han padecido problemas relacionados con el tracto respiratorio y gastrointestinal. Los mycoplasmas también pueden infectar a las vacas antes de su

primer parto. Algunas de estas infecciones se asocian con brotes de neumonía o artritis en becerras. Las bacterias involucradas en la prevalencia de infección varían estacionalmente y en las diferentes regiones (Bonilla, 2011; Nickerson, 1990).

Muchas de las bacterias causantes de problemas en vacas pueden ser encontradas fácilmente realizando cultivos a partir de la piel, así como otros sitios del cuerpo, tales como la nariz, pelo y vagina. Algunas bacterias suelen ser habitantes normales de la piel mientras que otras aumentan en número después de una lesión mínima de piel del pezón. Este es un mecanismo de transmisión a becerras, siendo una importante fuente de contaminación para hatos lecheros que están tratando de eliminar este agente patógeno contagioso (Roberson *et al.*, 1998).

#### 2.5.2 Predisposición de problemas digestivos de becerras lactantes

Los factores de riesgo asociados a problemas digestivos de becerras no se han tratado de conocer de una forma integral, por ejemplo antes del destete, las razones que se aceptan comúnmente son enfermedades bacterianas, alimentación con leche eliminada de vacas con mastitis o la succión de mamas entre becerros y el alojamiento grupal de éstos. Durante el desarrollo previo a la etapa de la reproducción, los elementos que se han sugerido incluyen alojamientos contaminados que originan pezones sucios, presencia de moscas y lesiones en los pezones agrietados. Finalmente durante el apareamiento y hasta el parto el factor más común parece ser el lugar confinado con condiciones sucias y contaminadas. Ciertamente, hay una sobreexposición considerable multifactorial a lo largo de la vida de la vaca desde su nacimiento hasta cada parto (Gaggia *et al.*, 2010).

En algunas áreas de las unidades de producción, se especula que las moscas son causas importantes con relación a las enfermedades de becerras, ya que los mordiscos de las moscas en la piel incrementan la colonización por bacterias. Se ha observado que las becerras mal cuidadas y sin higiene (con pústulas y laceraciones) tienen una prevalencia más alta a enfermedades que las tienen apariencia normal (Fox *et al.*, 1995).

### 2.5.3 Herramientas para la identificación de patógenos

En general, la primera prueba realizada es mediante la observación directa del animal cuando una becerro o más del 5% de la población tienen problemas digestivos. Se debe sospechar de un problema digestivo en becerros lactantes cuando presentan indicios de deshidratación y bajo consumo de alimento por la inapetencia. Es común la identificación de los signos clínicos durante este periodo, que pueden establecerse a niveles normales después de aplicar un tratamiento terapéutico adecuado (Bidaud *et al.*, 2008b; Coffin, 1986; Sears y Wilson, 1994).

El mejor indicador propedéutico para valorar los signos y síntomas de los problemas digestivos es mediante la observación clínica; diarrea, dolor, inflamación, calor, alteración funcional. También se apoya en pruebas de laboratorio que van desde el análisis bacteriológico de las heces, hasta el uso de marcadores moleculares (Detilleux, 2011).

Por lo anterior, la identificación de los patógenos en una etapa inicial es mediante el cultivo de las heces en medios de crecimiento bacterianos, ya que las bacterias identificadas indicarán la dirección correcta para empezar un programa de prevención. Para ser más precisos, si se localizan bacterias patógenas como enterobacterias, *Escherichia coli* o *Salmonella spp.*, es indispensable examinar las prácticas de alimentación y alojamiento para becerros antes del destete, por ejemplo pueden estar involucradas la alimentación con leche eliminada de vacas con mastitis, la succión de mamas entre becerros o el alojamiento grupal de becerros. Si se encuentran especies de *Staphylococcus*, se requiere averiguar si existen lesiones en la ubre posiblemente debido a mordiscos de las moscas. Cuando se detectan especies de *Streptococcus* medioambientales se necesita revisar las condiciones higiénicas de las corraletas y áreas de alojamiento (Brooke, 2005; Quezada *et al.*, 2012; Tizard, 1989).

### 2.5.4 Terapéutica tradicional en unidades de producción

El tratamiento terapéutico empleado con antibióticos como metronidazol, vancomicina, quinolonas, doxiciclina, ciprofloxacina, cloranfenicol, cotrimoxazol etc. en becerros lactantes con problemas digestivos es una opción. Cualquier tratamiento de loperamida,

coloidales de bismuto, caolín, pectina, somatostatina etc. puede constituir una indicación extra etiqueta y como tal debe ser efectuado bajo la supervisión del médico veterinario, que debe establecer un protocolo del tratamiento. Existe la probabilidad de residuos y resistencia bacteriana post-tratamiento. Se puede determinar la sensibilidad y resistencia a los antibióticos para las bacterias causantes de problemas digestivos en becerras lactantes (Bidau *et al.*, 2008b; Nickerson, 1990).

#### 2.5.5 Alternativas naturales en la producción sustentable

La producción sustentable de alimentos es aquella donde se utiliza un sistema de producción que permite producir por muchos años, todo el tiempo y obtener buena rentabilidad sin dañar el medio ambiente ni los recursos naturales. Ante el pronóstico de que el cambio climático afectará negativamente las cosechas, el sustento y el modo de vida de los agricultores de escasos recursos, el uso de prácticas agronómicas productivas es sumamente vital ahora más que nunca. En México, recientemente, tiende a la agricultura de conservación, cuyo objetivo es generar y difundir investigación estratégica y adaptativa sobre las prácticas de conservación, que podría ayudar a detonar una revolución en la agricultura y mejorar la seguridad alimentaria (Moreno *et al.*, 2005).

Los materiales actuales como las semillas mejoradas son eficientes, solo si el suelo donde se siembran es el adecuado, por mucho tiempo se ha ensayado y perfeccionado prácticas agronómicas pertinentes que mejoren la calidad de suelo a su vez que la semilla exprese su potencial al máximo. La agricultura de conservación es una de estas prácticas. Esta basa sus principios; sustentables y adaptables que reducen la cantidad de consumo de agua para el riego, mejoran la salud del suelo, elevan la productividad y los agricultores ahorran tiempo y dinero. Es importante señalar y hacer énfasis en que se haga menos labranza y se practiquen la retención adecuada de rastrojo y la rotación adecuada de cultivos (Sarukhán *et al.* 2009).

En México para ayudar a que los agricultores adopten variantes de la agricultura, y se ajusten a los sistemas comunes de cultivo, se está reuniendo información por medio de iniciativas, destinada a promover la agricultura de conservación mediante el establecimiento de centros de capacitación y de encuentro, establecidos en campos de

agricultores de zonas de producción diversas. Todo este conjunto es esencial porque la agricultura constituye un método de conocimiento intensivo que requiere implementos de siembra con características especiales y métodos nuevos para el control de malezas y plagas (Moreno *et al.*, 2005).

Otro desafío es convencer a los agricultores de dejar los rastrojos y materiales orgánicos de sus cultivos en el terreno en vez de quemarlos y usarlos como alimento de los animales, siendo necesario la adopción e investigación y asesoramiento por técnicos especialistas en este rubro; como son socio-economistas, edafólogos, patólogos y agrónomos. Estos técnicos asociados que atiende a grupos de agricultores en visitas a las estaciones de producción y experimentales. En colaboración con estos técnicos, los miembros involucrados llevan un control exacto de lo que se hace en campo, control de malezas y enfermedades, riego, fechas de siembra, aplicación de fertilizante, cosecha o sobre algún problema que pudiera presentarse (Hermann *et al.* 2009).

Algunos modelos de producción en Latinoamérica y el resto del mundo recolectan datos y se transfieren a un prototipo de conservación y se pueden conocer la ubicación exacta y las condiciones como el tipo de suelo, altitud, etc., de las parcelas de cada agricultor y esto facilita el análisis de los efectos de la agricultura de conservación sustentable. Por este principio, es factible que este sistema de producción se pueda adoptar en cada vez más superficie similar, dedicada a la siembra de algunas especies que se realiza en otras partes del mundo. Los agricultores reciben un sobreprecio por sus productos, además de adoptar tecnología para producir cada vez más con alternativas energéticas como los países desarrollados. En comparación con aquellos que aplican prácticas convencionales. Además con el fin de bajar costos, la agricultura sustentable y ecológica aporta muchos otros beneficios relacionados con la conservación del suelo y el medio ambiente (Hermann *et al.* 2009; Moreno *et al.*, 2005).

Otros factores a considerar en la producción sustentable es el problema de la resistencia de las bacterias y el uso frecuente de antibióticos requiere la incorporación de nuevas alternativas de compuestos biomedicamentosos para su valoración como inhibidores del crecimiento de microorganismos antes de que se conviertan en infecciones serias (Duke, 1986; OMS/OPS, 2005).

Actualmente las plantas son una fuente alterna y casi exclusiva para sensibilizar el crecimiento bacteriano ante la aparición de nuevas cepas patógenas en infecciosas del TGI y por lo común son utilizadas en la práctica de la medicina tradicional (Kapil, 2005). Por lo anterior, el uso de las plantas, extractos herbolarios por sus metabolitos secundarios como elementos y microestructuras químicas y biológicas con potencialidad biomedicamentosa en animales ésta siendo explorado (Dubey *et al.*, 2004), con éste fin, se han evaluado cepas con potenciales de patógenos microbianos, usando plantas exóticas para el tratamiento terapéutico aplicado en plantas, animales y seres humanos (White *et al.*, 2002; Sorum *et al.*, 2002).

Esta tendencia, se considera por el potencial de algunos compuestos biomedicamentosos contra patógenos debido a que tienen propiedades antibacterianas y han sido demostradas en condiciones de laboratorio, además pueden tener el efecto inmunomodulador en etapas tempranas de los animales, particularmente de enfermedades causadas por enterobacterias, *Salmonella spp.*, *Escherichia coli*, el bacilo de la tuberculosis, así como de algunos parásitos y virus. También se ha descrito su actividad anti-inflamatoria en estos procesos de infección (Chibale *et al.*, 2003; Sundaram *et al.*, 1983; Templeman, 2008; Zhan *et al.*, 2009).

#### 2.5.6 Aplicación terapéutica para promoción de la inmunidad

La inclusión de compuestos biomedicamentosos que se emplean en la crianza de becerros lactantes se justifica en las unidades productivas lecheras, por promover un buen desarrollo del sistema inmune en los neonatos. En el período de la concepción hasta los seis meses de edad, los animales neonatos dependen de la transferencia de inmunidad pasiva (TIP) a través del calostro, que está compuesto principalmente por anticuerpos, citoquinas, inmunoglobulinas, glicoproteínas, interleucinas, interferonas, biotina, L-carnitina, melatonina, insulina, lisozima, prolactina, xantina oxidasa, y lactoperoxidasa, que son administrados durante las primeras 6 horas de nacimiento y depende de la calidad del mismo. Los anticuerpos son un componente crítico debido a que proveen de una fuente inmediata de protección específica para enfermedades en las becerros que al nacer tienen niveles bajos de *gamma* globulina (Brooke, 2005; Godden, 2011; Godden *et al.*, 2009; Quigly *et al.*, 2001; Quiroz *et al.*, 1998). Es importante señalar que las becerros que ingieren calostro dentro de las primeras seis a doce horas

después del nacimiento tienen concentraciones significativas de inmunoglobulinas IgG en suero ( $\geq 10.0$  mg/dL), (Herbein, 2005; Weaver *et al.*, 2000; Wells *et al.*, 1996).

Por esta razón, se considera que las infecciones gastrointestinales y respiratorias son las enfermedades de mayor impacto durante la etapa de crianza, sobre todo en los primeros dos meses del crecimiento de las becerras de reemplazo, el objetivo durante esta etapa es alcanzar el mejor desarrollo físico, bienestar animal e inmunidad de las becerras lactantes (González, 2011; Duran *et al.*, 2012).

Por otra parte las deficiencias en el funcionamiento del sistema inmune como consecuencia de edad, estrés, enfermedades infecciosas y desnutrición son resultados que se presentan comúnmente en los organismos vivos, cuando hay una deficiencia inmunológica, ésta pudiera surgir por una exposición temprana del sistema inmunológico por agentes naturales, químicos y/o productos inmunomoduladores como el calostro comercial; desafortunadamente el uso de los que se encuentran disponibles en el mercado, se asocian con efectos secundarios (Brooke, 2005; Sordillo y Aitken, 2009).

## 2.6 Uso de la biomedicación en unidades productivas lecheras

La administración de complementos alimenticios de origen natural con capacidad potenciadora, sin ocasionar efectos secundarios tiene beneficios para animales en desarrollo con sistemas inmunitarios deficientes. Actualmente, se oferta un gran número de productos: probióticos, prebióticos, extractos herbolarios, antioxidantes, minerales, levaduras, lactobacilos, fructooligosacaridos, mananoligosacaridos, aceites esenciales, vitaminas; con un amplio espectro de respuesta inmune con el fin de ser estudiados por su potencial en la biomedicación de los animales domésticos (Bardana, 1985; González, 2011; Huyghebaert, 2005; Nussler y Thomson, 1992).

### 2.6.1 Beneficios de la biomedicación

Los riesgos propios de la medicina herbal incluyen la elevada inseguridad de interacciones adversas, ya que sea entre productos de herbolaria o con fármacos industriales, es debido a la presencia y dosificación variable de numerosos principios

activos en los preparados y existe la posibilidad a veces fatal confusión que provoca la nomenclatura inestable de los vegetales; debido por especies o variedades llamadas por el mismo nombre, aún si son muy próximas botánicamente y pueden variar enormemente en la presencia y concentración de los principios activos. En la actualidad las principales empresas de fitoterapia cuantifican los principios activos en cada lote de planta y realizan estrictos controles de pesticidas, contaminantes e incluso radioactividad, con lo cual se garantiza un efecto homogéneo en todos sus preparados (Barone *et al.*, 2000).

Las limitaciones intrínsecas de las fórmulas vegetales habían impedido la titulación de valores óptimos para dosis activa mínima, margen de seguridad de la sustancia y dosis letal media. En este sentido, se veía incrementados los riesgos de sobredosis agudas o intoxicación accidental. Lo mismo sucedía con la incidencia de reacciones adversas imprevistas, por causa de alguno de los innumerables compuestos presentes en los preparados naturales. Por otra parte, el uso de antibióticos en terapias de la medicina veterinaria y el uso irracional de los antimicrobianos en la práctica de las explotaciones pecuarias, en los últimos años se han producido cambios importantes que propician la incorporación de biomedicamentos, y son considerados por: a) los brotes de enfermedades transmitidas por alimentos y la necesidad de reducir los patógenos bacterianos en los ingredientes de origen animal; b) organismos patógenos entéricos que son una fuente directa de contaminación de los alimentos; c) la prohibición de los antibióticos como promotores del crecimiento que es un reto para la alimentación animal y la necesidad de encontrar métodos alternativos para controlar y prevenir la colonización de bacterias patógenas; d) la modulación de la microbiota intestinal, con nuevos complementos para forrajes, que incluye complementos nutricionales e) la protección de las funciones del organismo hospedero para apoyar la salud animal; f) innovación en la cría de animales y establece nuevas terapéuticas con el uso de alternativas naturales. g) promoción de la genómica basada en el conocimiento sobre la composición y funciones de la microbiota intestinal, así como sus desviaciones con el fin de la selección de los nuevos complementos naturales para que sean específicos; h) posibilidad de combinaciones adecuadas de biomedicamentos para reducir el riesgo de enfermedades intestinales y eliminar los trastornos específicos microbianos; i) implementar estrategias para mejorar el desarrollo de las beceras lactantes, mejora del sistema digestivo de nutrientes en el TGI y promover la inmunidad mediante el uso de



promotores naturales; j) capacidad de inducir la regulación del metabolismo de xenobióticos, especialmente de los que producen radicales libres (Allen, 2012; Fernández, 2012; Gaggia *et al.*, 2010; Huyghebaert, 2005; Litherland, 2010; Templeman, 2008).

### 2.6.2 Metabolitos secundarios de las plantas

Durante la evolución, las plantas han desarrollado mecanismos para adaptarse al medio ambiente y para hacer frente a diferentes tipos de estrés, incluida la infección microbiana. En las plantas se activa una gran diversidad de metabolitos secundarios que son importantes para la defensa vegetal. La mejor distribución de sus recursos para crecer, reproducirse y defenderse es reflejo de la diversidad bioquímica que es único y es resultado de interacciones de complejidad entre organismos microbianos, insectos, herbívoros y animales así como de otras especies de plantas. Ciertos compuestos pueden ejercer actividades desde insecticidas, repelentes o atrayentes (Mazid *et al.*, 2011; Vivanco *et al.*, 2005). En las plantas se genera un fenómeno biológico por el cual un organismo produce uno o más compuestos bioquímicos que influyen en el crecimiento, supervivencia o reproducción de otros organismos. Los 3 grupos principales de metabolitos secundarios generados por las plantas son terpenos, fenoles y compuestos del N y el S, éstos productos naturales tiene múltiples efectos como se señaló en la definición, efectos que van desde la inhibición o estimulación de los procesos de crecimiento de las plantas, hasta la inhibición de la germinación de semillas, o bien evitan la acción de insectos y animales comedores de hojas, así como los efectos dañinos de bacterias, hongos y virus. Así, los productos naturales conforman una parte muy importante de los sistemas de defensa de las plantas con la ventaja de ser biodegradables (Espinosa *et al.*, 2001; Mazid *et al.*, 2011; Salviet, 2010; Stamp, 2003).

Por otra parte el interés en el beneficio de la salud mediante el uso de estos metabolitos, con el consumo de frutas y vegetales se ha incrementado y es importante el entendimiento del tipo, nombre del metabolito y modo de acción para su uso en los diferentes biomedicamentos. Durante la historia de la alimentación animal se ha considerado los recursos con microestructuras y nutrientes las raciones alimenticias, a lo que recientemente se ha reconocido la aplicación de biotecnología con la importancia de usar compuestos biomedicamentosos en su forma simple de elementos y sus

combinaciones en beneficio de la producción y potencial promover la salud (Rechkemmer, 2001, Stavric, 1994; Yahia, 2010).

### 2.6.3. Compuestos fenólicos en plantas

En las plantas el metabolismo puede dividirse en una ruta primaria que se encuentran en todas las células y hace frente a la manipulación de un grupo uniforme de compuestos básicos y otra ruta secundaria que ocurre en células especializadas y pueden producir una variedad única de compuestos. En el metabolismo primario se promueve la producción de carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, a través de reacciones dentro de la glicólisis, ciclo del ácido tri-carboxílico, ruta de la pentosa fosfatasa, y biosíntesis de grasas, proteína y ácido nucleico. En contraste los metabolitos secundarios son por ejemplo terpenos, alcaloides, fenilpropanoides, lignina, flavonoides, coumarinas y compuestos relacionados, que son producidos mediante la ruta del ácido shikímico, ácido malónico y ácido mevalónico así como la ruta fosfato metil-leriytriol. Los compuestos fenólicos abarcan cerca de 10,000 compuestos de origen en las plantas, unos son solubles en solventes orgánicos, algunos son solubles en agua y otros son insolubles en un grupo variado de polímeros. La diversidad química es de acuerdo del rol que desempeña en las plantas donde algunas de sus funciones son: 1) soporte mecánico; 2) protección del ataque de herbívoros; 3) barrera externa del agua y difusión de gas en las partes aéreas; 4) antibiótico; 5) antimicrobiano; 6) señalización; 7) pigmentación; 8) protección de rayos UV; 9) fortalecimiento de la pared celular; 10) barrera interna y externa para la difusión de agua y gas en las raíces; y 11) fungicida (Mazid *et al.*, 2011; Salviet, 2010).

### 2.6.4 Frutas y vegetales como fuente biomedicamentosa

Algunas frutas y vegetales por su contenido de fenoles tienen impacto benéfico en la medicina tradicional, por consecuencia también en la salud pública y actualmente en la sanidad animal que finalmente repercute directamente en la socioeconomía mundial. Los polifenoles son los antioxidantes más abundantes en alimentos, y son parte de los metabolitos secundarios de las plantas. Estos compuestos tienen un anillo aromático que lleva uno o más enlaces de hidroxilo. Se pueden considerar varias clases de acuerdo al número de anillos fenólicos y de los elementos estructurales que se unen a estos anillos.

En este contexto tradicionalmente dos grupos principales de polifenoles se describen: 1) los flavonoides son un grupo cuya estructura química comprende C6-C3-C6 y son: flavonoides, flavanones, flavonas, dihidroflavonoles, flavonoles, flavan-3-oles, antocianidinas, isoflavonas y proantocianidinas; 2) Los no flavonoides que son un grupo que se clasifican de acuerdo al número de carbonos C6-C1-C6 y se dividen en fenoles, ácido benzoico, taninos hidrolizables, acetofenona y ácidos fenilacético, ácidos cinámico, cumarinas, benzofenonas, xantonas, estilbenos, chalconas, lignanos y secoiridoides (Andrés *et al.*, 2010).

## 2.7 La fruta del mangostán

La fruta del mangostán *Garcinia mangostana* Lynn, fue descrito por primera vez en el año de 1753 por Laurent Garcin (Templeman, 2008). Es originario del Sudeste de Asia y se cultiva en regiones tropicales en el mundo, con plantaciones comerciales en Tailandia, India, Malasia y las Filipinas, aunque algunos otros países son productores de menores cantidades del fruto en Asia, África, India, Centro y Sudamérica. Esta fruta es apreciada por su sabor exquisito y es del tamaño de una mandarina, pesa entre 80 y 140 g y está constituida por un pericarpio (corteza o piel) suave de 3 a 6 mm de grueso, de coloración púrpura. La pulpa contiene de 4 a 8 segmentos oblongos de color blanco, es jugosa con un sabor exquisito (Figura 1). Por lo general cada fruta contiene dos a tres semillas de 0.5 a 2.5 cm de largo (Biodiversity International, 2008; FAO, 2010; Othman y Tindall, 1995).

### 2.7.1 Identificación

La fruta del mangostán (*Garcinia mangostana* Lynn) es muy elogiado dentro de las frutas tropicales y es el más apreciado en la familia de las gutíferas, es universalmente conocido (Cuadro 2), a pesar de tener numerosas variaciones en la nomenclatura (Morton, 2005; Peres y De Oliveira, 2000; Templeman, 2008).



**Figura 1. Exterior púrpura de la fruta del mangostán y en la sección transversal se presenta la pulpa y pericarpio. Tomado de MacLeod y Pieris (1982).**

### 2.7.2 Descripción botánica

La clasificación taxonómica que se indica del mangostán (Cuadro 2), éste pertenece a la familia Guttiferae (Bennet, 1989), la cual incluye más de 800 especies de plantas y cuenta con 1050 variedades (Nazre *et al.*, 2007).

El mangostán es un árbol de lento crecimiento, ya que a partir de la siembra la semilla dura entre 7 y 10 años en producir frutos (Govindachari *et al.*, 1971). Es uno de los árboles tropicales que alcanza 22.5 m de altura (Symington, 2004).

El mangostán es un árbol erguido con una corona piramidal de 6 a 25 m de altura, su corteza es de color marrón oscuro o casi negra, forma escamas, y el interior contiene mucho látex amargo, amarillo y pegajoso. La fruta puede no tener pepitas o puede tener 1 a 5 semillas completamente desarrolladas las cuales son ovoides-oblongas (Figura 2), son algo aplanadas de 1 cm de largo y 1.5 cm de ancho, que se aferran a la pulpa la cual es ligeramente ácida y suave a la claridad de sabor delicioso (Diczballis, 2011; Mohamad y Rahman, 2006).

**Cuadro 2. Clasificación taxonómica y nomenclatura del mangostán (Morton, 2005).**

---

<b>Categoría</b>	<b>Taxón</b>
Reino	<i>Plantae</i>
División	<i>Magnoliophyta,</i>
Clase	<i>Magnoliopsida,</i>
Orden	<i>Malpighiales,</i>
Genero	<i>Garcinia,</i>
Especie	<i>mangostana</i>
Variedad	<i>Lynn</i>
<b>Nombre común</b>	<b>Idioma</b>
Mangostán	Español
Mangosteen	Inglés
Mangostanier	Francés
Mangostao	Portugués
Manggis	Holandés, Filipino, indonesio
Manggistan	Alemán
Mangcorte	Vietnamita
Manggustan	Malayo
Mongkhut	Camboyano
Mangkhud	Tailandés
Caymangcut	Lengua local Malasia
Mesetor	Lengua local de India
Semetah	Lengua local de Laos

---

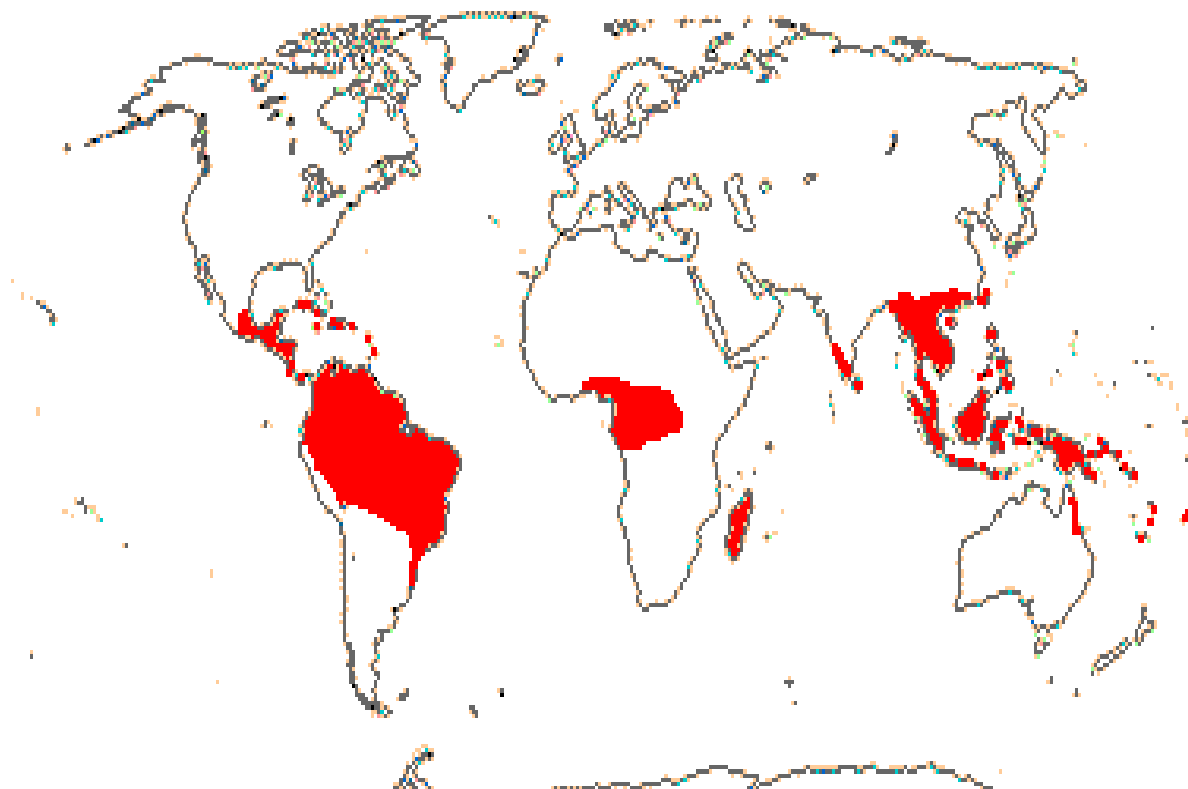


GARCINIA MANGOSTANA - Roxb.

Figura 2. Ilustración del mangostán (*Garcinia mangostana* Lynn) que muestra flores, frutos y follaje. Tomado de Van Nooten (1863-1864).

### 2.7.3 Distribución

El lugar de origen del mangostán es desconocido, pero se cree que su iniciación pudo haber sido en las islas de la Sonda y las Molucas, debido a que todavía hay árboles silvestres en los bosques de Kemaman, Malasia. Por otra parte, se considera que el árbol ha sido domesticado y cultivado en Tailandia, debido a que ha sido muy cultivado ahí, ya que hubo cerca de 4,000 ha en 1965. A partir de su cultivo en el Sudeste Asiático, éste se ha extendido en los trópicos (Figura3), actualmente se localiza en forma intensiva en Tailandia, Malasia, Filipinas, Indonesia, Camboya, el sur de Vietnam y Birmania, Malasia, Singapur, India, África; Zanzíbar, Ghana, Gabón y Liberia. Brasil, Honduras, Panamá, México, Cuba, Estados Unidos de América, Hawái y Australia (Morton, 1987).



**Figura 3. Distribución Mundial del mangostán, las zonas sombreadas en rojo ilustran regiones tropicales donde se cultiva. Basado en Stevens (2001) y Biodiversity International (2008).**

#### 2.7.4 Variedades

Hay más de 800 especies de *Garcinias*, en su mayoría del sudeste de Asia, de éstos aproximadamente 30 tienen frutos comestibles, sin embargo las que más destacan son *G. atroviridis*, *G. hombroniana*, *G. indica*, *G. parvifolia*, *G. prainiana*, *G. xanthochymus* y *G. mangostana* (Letourneau y Burrows, 2002; Te-Chato, 2007; UDE, 2009), siendo esta última la más importante ya que la fruta tiene el mejor valor nutricional (Duke, 1986). Finalmente el departamento de agricultura de Malasia ha identificado dos clones de *Garcinias mangostana* (GA1 y GA2), cuyos frutos se diferencian en forma, peso, color externo y número de semillas (Symington, 2004). Los estudios genómicos indican que el mangostán surge de la hibridación natural entre *Garcinia hombroniana* y *Garcinia malaccensis*. (Nazre *et al.*, 2007)

#### 2.7.5 Condiciones agroclimáticas

El mangostán es originario de clima tropical por lo que no puede tolerar temperaturas por debajo de 4.5 ° C ni superiores a 37.8 ° C. En el caso particular de las plántulas de vivero mueren a 7 ° C: está limitado a alturas inferiores a 450 m, pero algunas variedades pueden crecer a 1500 m. Ordinariamente, requiere alta humedad atmosférica y precipitación anual de al menos 50% y 127 mm respectivamente, y sin largos períodos de sequía. Sin embargo, se ha reportado que algunos huertos crecen en áreas con 80% de humedad y 200 mm de lluvia anual que requieren de cuidados especiales, pero también puede aclimatarse con 99% de humedad y 255 mm de precipitación. Para esta especie vegetal, es un requisito que el suelo tenga capacidad de retención de la humedad (Jefferson *et al.*, 1970; Othman, 1995; Symington, 2004).

#### 2.7.6 Fructificación

El periodo de producción del mangostán comienza entre 7 a 10 años después de la plantación, pero en algunos casos puede ser hasta los 20 años. Uno de los principales problemas es que su propagación vegetativa es difícil (Diczballis, 2011; Govindachari *et al.*, 1971; Letourneau y Burrows, 2002; Stevens, 2001). Es importante recalcar que el rendimiento promedio de un árbol adulto es de 500 frutos aproximadamente al año y este rendimiento de producción aumenta de manera constante hasta los 30 años de vida.



Se han registrado producciones de hasta 1.000 a 2.000 frutas al año por árbol. Se ha observado que la productividad disminuye gradualmente a partir de entonces, aunque el árbol seguirá siendo fructífero aún a los 100 años de edad (Bennet, 1989; Morton, 1987).

#### 2.7.7 El valor del mangostán como recurso genético

Los recursos filogenéticos son cualquier material de origen vegetal, incluido el material reproductivo y de propagación vegetativa que contiene unidades funcionales de la herencia, y que tiene valor real o potencial para la alimentación y la agricultura. Constituyen un patrimonio de la humanidad de valor incalculable y su pérdida es un proceso irreversible que supone una grave amenaza para la estabilidad de los ecosistemas, el desarrollo agrícola y la seguridad alimentaria del mundo. El botánico de la *Garcinia mangostana* Lynn tiene su valor e importancia económica por su demanda y formas de uso sostenible (Biodiversity International, 2008; FAO, 2010).

Por otra parte, es importante señalar la riqueza biológica en México y que es ampliamente reconocida a nivel mundial; en particular, algunos de los recursos fitogenéticos, como el maíz, frijol, nopal, agave, calabaza, chile, papaya, algodón, vainilla entre otros, han contribuido en forma sobresaliente en la alimentación y desarrollo de la humanidad, utilizando metodologías de conservación, conocimiento y uso de la flora útil de México y frutas exóticas (CNR, 2012).

De acuerdo al mejoramiento genético, a la prospección biológica, a la evaluación y a la caracterización, así como a los diferentes estudios del uso potencial de los recursos fitogenéticos de México y la transferencia de los materiales genéticos conservados en México tiene un movimiento que es equiparable al que ocurre a nivel mundial. También se realiza el intercambio de muestras de materiales de viveros para reforestación, aunque este es mínimo.

Por lo tanto, se puede decir que los proyectos de recolección pueden variar desde las actividades de un investigador, hasta un plan nacional de una Institución o Universidad dedicada a la conservación de los recursos fitogenéticos de un país. A pesar de las situaciones que se presentan, existe un principio básico en esta conservación de los

recursos; la exploración y recolección deben basarse en una metodología científica, que se debe tener con el buen entendimiento de la situación natural, social y política de la región, incluyendo consideraciones étnicas con base de contener un apoyo económico adecuado. La elección de prioridades depende de la distribución de las especies de interés, variabilidad genética esperada, prioridades establecidas para el cultivo o especies, prioridades regionales y actividades de exploración previas (CNR, 2012).

#### 2.7.8 El cultivo del mangostán en México

Hay referencia del cultivo del mangostán en las zonas de Veracruz, Chiapas y Oaxaca. La primera desde 1967 en el Campo experimental “el Palmar” del Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias (INIFAP). La segunda en zonas tropicales de la región del Soconusco y en los ejidos aledaños. El Instituto de Fomento a la Agricultura Tropical (IFAT) ha impulsado su cultivo donde 480 productores ya incursionan en su producción con casi 500 ha. Cabe señalar que para considerar la introducción de este cultivo, se llevaron a cabo estudios técnicos en las regiones de Jalisco, Oaxaca y Chiapas, encontrándose lugares agroclimáticos adecuados para ello (Díaz *et al.*, 2011; INIFAP, 2009). Por otro lado, la aceptación de los productores es satisfactoria por lo que se ha cultivado en los ejidos Santa Rosa, San Antonio Chicharras, 7 de Mayo, 26 de Octubre, el Edén y Salvador Urbina, del municipio de Tapachula y en Nuevo Juan de Grijalva en Ostucán y General Emiliano Zapata de Tecpatán e Ixhuatán (Morales, 2008).

#### 2.8 El mangostán como potencial biomedicamentoso

El mangostán contiene un gran número de sustancias biológicamente activas que incluyen productos tanto del metabolismo primario como son lípidos, proteínas, carbohidratos, vitaminas y minerales, otros grupos que tienen su origen en el metabolismo secundario como son catequinas, ácido polifenólico, taninos, estílbens y en especial las xantonas las cuales fueron aisladas por primera vez por Schmid en 1855 (Figura 4). Esta clase de no flavonoide es el objeto principal de estudio del fruto del mangostán (Templeman, 2008). Actualmente se conocen en la naturaleza aproximadamente 515 xantonas y cuarenta y nueve (Cuadro 4), se encuentran en el mangostán (Morton, 2005; Peres y De Oliveira, 2000; Vieira y Kijjoa, 2005).

### 2.8.1 Contenido nutricional

Los principales compuestos descubiertos en el fruto de mangostán se muestran en Cuadro 3. Los carbohidratos tienen antibacteriales y antifúngicos, adicionalmente se han detectado algunos minerales como potasio, fósforo, calcio, hierro así como vitaminas B1, B2, B6 y C (Duke, 1986; Pedraza-Chaverri *et al.*, 2008).

**Cuadro 3. Composición nutricional del fruto de mangostán, valor por 100 g de la parte comestible (Duke, 1986).**

Compuesto	Cantidad
Carbohidratos	6-20g
Grasa	0.1-1 g
Proteína	0.6 g
Calcio	7-11 mg
Fósforo	4-17 mg
Potasio	19 mg
Hierro	0.2-1 mg
Vitamina A	14 IU
Vitamina B1	0.03 mg
Vitamina B2	0.03 mg
Niacina	0.3 mg
Vitamina C	4.2-66 mg

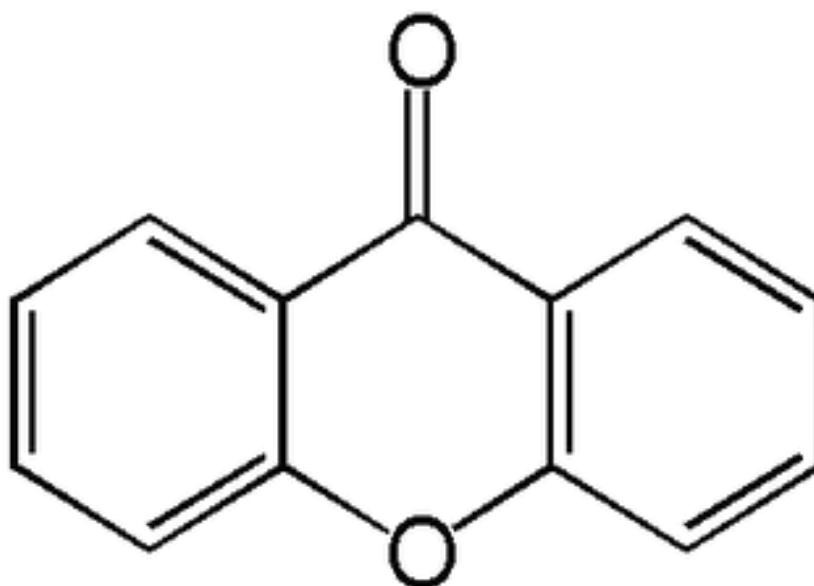
### 2.8.2 Las xantonas en el mangostán

Las xantonas son un grupo activo de moléculas (C6 C1 C6) que poseen un anillo conjugado de seis carbonos con múltiples lazos de carbono doble, que hacen que la molécula sea muy estable y tengan una considerable actividad biológica antioxidante (Morton, 1987). Su origen químico puede ser cadenas simples oxigenadas o glicosidadas, a partir de algunos lignoides y/o misceláneos. Otras preniladas que se encuentran en la fruta entera, pero el pericarpio (cáscara y/o piel) de dicho fruto contiene la concentración más alta (Bennet, 1989).

### 2.8.3 Efecto del mangostán en el TGI

En estudios realizados bajo condiciones *In Vitro* el mangostán ha demostrado sus propiedades antibacterianas (Palakawong *et al.*, 2010; Sundaram *et al.*, 1983; Begum *et al.*, 1982). Se ha reportado que la actividad antimicrobiana influye en la flora intestinal, ya que beneficia el aumento de la digestibilidad de nutrientes, además con la administración de la xantona 9-xanthone®, se puede inhibir el crecimiento de los microorganismos patógenos del TGI y por consecuencia, disminuyen los efectos y los síntomas de la condición de infección y/o diarrea (Tatomir, 2010; Templeman, 2008; Zarena y Sankar, 2009).

La actividad antimicrobiana se basa en la interacción con la pared celular de las bacterias, desnaturalizando y coagulando las proteínas que forman la estructura de la pared celular, con ello modifican la permeabilidad de la membrana citoplasmática para cationes como sodio o potasio. La modificación del gradiente iónico, impide a la célula llevar a cabo los procesos esenciales para su supervivencia y la liberación de componentes celulares, dando como resultado un desequilibrio hídrico que conlleva a la muerte celular (Fernández, 2012).



**Figura 4. Estructura química de las xantonas C<sub>13</sub> H<sub>8</sub> O<sub>2</sub> (Templeman, 2008).**

**Cuadro 4. Contenido de xantonas identificadas del mangostán (Bennet, 1989).**

Nombre	Autor
<i>Alfa</i> -mangostin	Yates y Stout, 1958; Govindachari <i>et al.</i> , 1971; Wan, 1973; Shankaranarayan <i>et al.</i> , 1979, 1980; Sen <i>et al.</i> , 1980; Sundaraman <i>et al.</i> , 1983; Mahabusarakam <i>et al.</i> , 1987, 2000; Jinsart <i>et al.</i> , 1992; Linuma <i>et al.</i> , 1996; Williams <i>et al.</i> , 1995; Asai <i>et al.</i> , 1995; Chairungsriled, 1996a; 1996b; Chen <i>et al.</i> , 1996; Gopalakrishnan <i>et al.</i> , 1997; Ho <i>et al.</i> , 2002; Suksamram <i>et al.</i> , 2002, 2003; Nabandith <i>et al.</i> , 2004; Matsumoto <i>et al.</i> , 2003, 2004, 2005; Jung <i>et al.</i> , 2006
<i>Beta</i> -mangostin	Mahabusarakam <i>et al.</i> , 1987; Gopalakrishnan <i>et al.</i> , 1997; Asai <i>et al.</i> , 1995; Linuma <i>et al.</i> , 1996; Suksamram <i>et al.</i> , 2002, 2003; Huang <i>et al.</i> , 2001; Matsumoto <i>et al.</i> , 2003, 2005.
<i>Gamma</i> -mangostin	Jefferson <i>et al.</i> , 1970; Mahabusarakam <i>et al.</i> , 1987; Jinsart <i>et al.</i> , 1992; Asai <i>et al.</i> , 1995; Linuma <i>et al.</i> , 1996; Chairungsriled 1996a; 1996c; Chen <i>et al.</i> , 1996; Gopalakrishnan <i>et al.</i> , 1997; Chairungsriled <i>et al.</i> , 1998b, Nabandith <i>et al.</i> , 2004; Suksamram <i>et al.</i> , 2003; Matsumoto <i>et al.</i> , 2003, 2005; Jung <i>et al.</i> , 2006.
Mangostanol	Chairungsriled, 1996; Suksamram <i>et al.</i> , 2002, 2003; Huang <i>et al.</i> , 2001
Mangostenol	Chairungsriled, 1996; Suksamram <i>et al.</i> , 2002, 2003; Huang <i>et al.</i> , 2001
1-isomangostina	Mahabusarakam <i>et al.</i> , 1987; Jung <i>et al.</i> , 2006.
1-isomangostina hidratada	Mahabusarakam <i>et al.</i> , 1987.
3-isomangostina	Huang <i>et al.</i> , 2001; Mahabusarakam <i>et al.</i> , 1987.
3-isomangostina hidratada	Mahabusarakam <i>et al.</i> , 1987.
1,6, Dihidroxi-7metoxi-8-isoprenil-6',6'-dimetilpirano(2',3':3,2)xantona	Suksamram <i>et al.</i> , 2003, 2006.
Toxyloxantona A trapezifolixantona	Suksamram <i>et al.</i> , 2002, 2003.
Calabaxantona <sup>a</sup>	Sen <i>et al.</i> , 1980; Mahabusarakam <i>et al.</i> , 1987.
Dimetilcalabaxantona	Mahabusarakam <i>et al.</i> , 1987; Suksamram <i>et al.</i> , 2003
Caloxantona A	Linuma <i>et al.</i> , 1996
Macluraxantona	Linuma <i>et al.</i> , 1996
1,7-dihidroxixantona	Linuma <i>et al.</i> , 1996
Euxantona	Gopalakrishnan <i>et al.</i> , 1997.
Cudraxantona	Jung <i>et al.</i> , 2006
8-Hidroxicudraxantona G	Jung <i>et al.</i> , 2006
Esmeatxantona A	Jung <i>et al.</i> , 2006
BR-xantona A	Balasubramanian & Rajagopalan, 1988
BR-xantona B	Balasubramanian & Rajagopalan, 1988
Mangostanina	Suksamram <i>et al.</i> , 2003
Mangostenona A	Suksamram <i>et al.</i> , 2002, 2003.
Mangostenona B	Suksamram <i>et al.</i> , 2002
Mangostinona	Asai <i>et al.</i> , 1995; Suksamram <i>et al.</i> , 2002, 2003; Matsumoto <i>et al.</i> , 2003; Jung <i>et al.</i> , 2006.
Gartanina	Govindachari <i>et al.</i> , 1971; Mahabusarakam <i>et al.</i> , 1987; Asai <i>et al.</i> , 1995; Linuma <i>et al.</i> , 1996; Gopalakrishnan <i>et al.</i> , 1997; Huang <i>et al.</i> , 2001; Ho <i>et al.</i> , 2002; Jung <i>et al.</i> , 2006.
8-Desoxigartanina	Gavindachari <i>et al.</i> , 1971; Sakai <i>et al.</i> , 1993; Gopalakrishnan <i>et al.</i> , 1997; Huang <i>et al.</i> , 2001; Ho <i>et al.</i> , 2002; Suksamram <i>et al.</i> , 2006; Jung <i>et al.</i> , 2006.
Garcinona A	Sen <i>et al.</i> , 1980, 1982.
Garcinona B	Sen <i>et al.</i> , 1980, 1982; Huang <i>et al.</i> , 2001; Suksamram <i>et al.</i> , 2002, 2003.
Garcinona C	Sen <i>et al.</i> , 1980, 1982
Garcinona D	Sen <i>et al.</i> , 1986; Gopalakrishnan <i>et al.</i> , 1997; Huang <i>et al.</i> , 2001; Suksamram <i>et al.</i> , 2003; Jung <i>et al.</i> , 2006.
Garcinona E	Sakai <i>et al.</i> , 1983; Asai <i>et al.</i> , 1995; Linuma <i>et al.</i> , 1996; Huang <i>et al.</i> , 2001; Ho <i>et al.</i> , 2002; Matsumoto <i>et al.</i> , 2003; Jung <i>et al.</i> , 2006.
Garcimangosona A	Huang <i>et al.</i> , 2001.
Garcimangosona B	Jung <i>et al.</i> , 2006; Huang <i>et al.</i> , 2001.
Garcimangosona C	Huang <i>et al.</i> , 2001.
Garcimangosona D	Huang <i>et al.</i> , 2001.
Tovofilina A	Huang <i>et al.</i> , 2001; Ho <i>et al.</i> , 2002; Jung <i>et al.</i> , 2006.
Tovofilina B	Huang <i>et al.</i> , 2001; Suksamram <i>et al.</i> , 2002, 2003.
1,5-dihidroxi-2-isoprenil-3-metoxixantona	Sen 1981; Asai <i>et al.</i> , 1995; Linuma <i>et al.</i> , 1996; Huang <i>et al.</i> , 2001
Mangostingona [7-metoxi-2-(3-metil-2-butenil)-8-(3-metil-2-oxo-3-butenil)-1,3,6-trihidroxixantona	Jung <i>et al.</i> , 2006
5,9-dihidroxi-2,2-dimetil-8-metoxi-7-(3-metil-but-2-enil)-2H,6H-pirano[3,2,-b]xanten-6-ona	Sen <i>et al.</i> , 1980; Huang <i>et al.</i> , 2001; Chairungsriled, 1996c.
2-(y,y-dimetilalil)-1,7-dihidroxi-3-metoxixantona	Mehabusarakam <i>et al.</i> , 1987
2,8-bis(y,y-dimetilalil)-1,3,7-trihidroxixantona	Mehabusarakam <i>et al.</i> , 1987
1,7-dihidroxi-2-isoprenil-3-metoxixantona	Sen 1982; Asai <i>et al.</i> , 1995; Linuma <i>et al.</i> , 1996; Huang <i>et al.</i> , 2001; Suksamram <i>et al.</i> , 2003; Matsumoto <i>et al.</i> , 2003
2,7-diisoprenil-1,3,8-trihidroxi 4-metilxantona	Gopalakrishnan & Balaganesan 2000.
2,8-diisoprenil-7-carboxi 1,3 dihidroxantona	Gopalakrishnan & Balaganesan 2000
2 isoprenil-1,7-dihidroxi-3 metoxixantona	Matsumoto <i>et al.</i> , 2003
1,3,6,7-tetrahidroxi-8-(3 metil-2-butenil) -9Hxanton-9-ona	Huang <i>et al.</i> , 2001

#### 2.8.4 Usos en la Medicina tradicional

La administración más divulgada del mangostán dentro de la medicina popular está relacionada con el sistema gastrointestinal (Cuadro 5). Un ejemplo muy claro del empleo de este fruto es para combatir la disentería en los países en desarrollo, que en ocasiones alcanza proporciones de una pandemia y es un factor significativo de mortandad de niños, adultos mayores y ancianos (Mohamad y Rahman, 2006).

Debido a que es activo contra patógenos del TGI, el mangostán se suministra para reducir la inflamación en el intestino, que es lo que causa la pérdida de los nutrientes esenciales y fluidos del cuerpo en las heces. Finalmente, casos graves de disentería amebiana han sido tratados considerablemente con el mangostán y liberados de todos los síntomas clínicos (Garnett, 1932; Templeman, 2008).

El efecto antibacteriano del extracto de mangostán y su posible toxicidad en animales de laboratorio y en humanos se ha estudiado minuciosamente para su aplicación en la terapéutica clínica (Nongporn, *et al.*, 2010; Tatomir, 2010; Tadtong *et al.*, 2009; Varalakshmi, *et al.*, 2010).

Actualmente, los ingredientes farmacéuticos biológicamente activos tienen presentaciones liofilizadas para su producción masiva. Estos se obtienen a partir de la extracción acuosa principalmente de la corteza, hojas y raíces de plantas y árboles. A escala industrial se ha empleado como suplemento nutricional, cosmético y compuesto biomedicamentoso. Estos últimos, se han reportado por sus actividades antioxidantes, analgésicas y antiinflamatorias. Uno de los componentes mayoritarios de la fracción fenólica en el caso del mangostán son las xantonas, las cuales se han utilizado en el tratamiento clínico, terapéutica alternativa natural y en la clínica de la medicina veterinaria, además ha apoyado el desarrollo de métodos de cromatografía y de electroforesis capilar para la separación y determinación de éstas desempeñan un papel esencial en el control de calidad de medicinas herbales que contienen este tipo de componentes (Pedraza-Chaverri *et al.*, 2008).

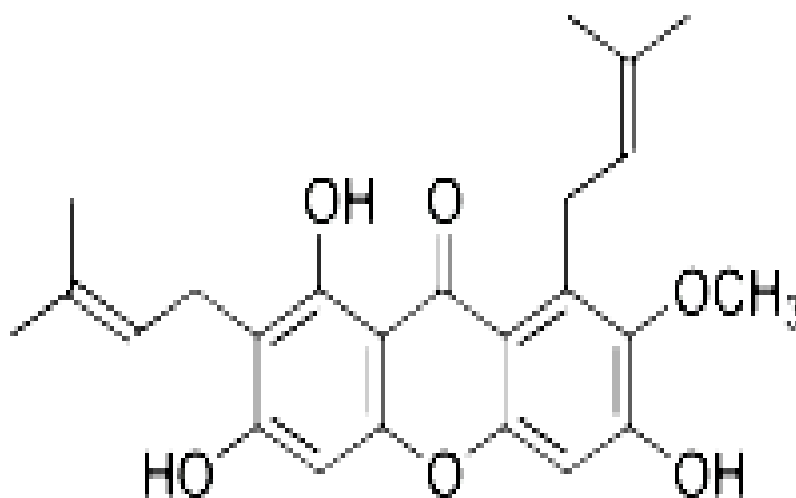
**Cuadro 5. Uso del mangostán en la Medicina tradicional (Pedraza-Chaverri, 2008).**

<b>Patología</b>	<b>Autor</b>
<b>Diarrea, Diarrea crónica en niños y adultos</b>	Pierce, 2003, Chopra <i>et al.</i> , 1956, Caius 2003, Morton 1987, Saralamp, <i>et al.</i> , 1996, Jung <i>et al.</i> , 2006, Weecharangsan <i>et al.</i> , 2006, Moonkarndi <i>et al.</i> , 2004, Suksamran <i>et al.</i> , 2003, Nakatani <i>et al.</i> , 2002a, Chairungsriled <i>et al.</i> , 1996, 1996a, Jinsart <i>et al.</i> , 1992, Balasubramanian & Rajagopalan 1988, Mahabusarakam <i>et al.</i> , 1987, Gopalakrishnan <i>et al.</i> , 1980, Sen <i>et al.</i> , 1980, Wan 1973, Garnett & Sturton 1932.
<b>Disentería</b>	Pierce, 2003, Chopra, <i>et al.</i> , 1956, Caius, 2003, Morton, 1987, Saralamp, <i>et al.</i> , 1996, Sakagami, <i>et al.</i> , 2005, Huang, <i>et al.</i> , 2001, Chanarat, <i>et al.</i> , 1997, Moongkarndi, <i>et al.</i> , 2004, Gopalakrishnan, <i>et al.</i> , 1980, Sen, <i>et al.</i> , 1980, Wan, 1973, Yates & Stout, 1958, Sturton, 1932.
<b>Hemorroides</b>	Pierce, 2003.
<b>Alergias por comidas</b>	Pierce, 2003.
<b>Artritis</b>	Pierce, 2003.
<b>Heridas</b>	Pierce, 2003, Jung, <i>et al.</i> , 2006, Weecharangsan, <i>et al.</i> , 2006, Matsumoto, <i>et al.</i> , 2003, 2004, 2005, Nabandith, <i>et al.</i> , 2004, Moongkarndi, <i>et al.</i> , 2004, Suksararm, <i>et al.</i> , 2002, 2003, Nakatani, <i>et al.</i> , 2002, Chanarat, <i>et al.</i> , 1997, Wan, <i>et al.</i> , 1973, Mahabusarakem, <i>et al.</i> , 1986.
<b>Infecciones de la piel</b>	Pierce Salguero, 2003, Jung, <i>et al.</i> , 2006, Weecharangsan, <i>et al.</i> , 2006, Matsumoto, <i>et al.</i> , 2003, 2004, 2005, Nabandith, <i>et al.</i> , 2004, Moongkarndi, <i>et al.</i> , 2004, Suksararm, <i>et al.</i> , 2002, 2003, Nakatani, <i>et al.</i> , 2002a, Chanarat, <i>et al.</i> , 1997, Wan, <i>et al.</i> , 1973, Mahabusarakem, <i>et al.</i> , 1986.
<b>Tuberculosis</b>	Harbone, <i>et al.</i> , 1999, Suksamrarm, <i>et al.</i> , 2006.
<b>Inflamación</b>	Harbone, <i>et al.</i> , 1999, Saralamp, <i>et al.</i> , 1996, Sakagami, <i>et al.</i> , 2005, Moongkarndi, <i>et al.</i> , 2004, Nakatani, <i>et al.</i> , 2002, Huang, <i>et al.</i> , 2001, Gopalakrishnan, <i>et al.</i> , 1997, Chairungsriled, <i>et al.</i> , 1996a, 1996b, Furukawa, <i>et al.</i> , 1996, Balasubramanian & Rajagopalan, 1988.
<b>Ulceras</b>	Harbone, <i>et al.</i> , 1999, Moongkarndi, <i>et al.</i> , 2004, Nakatani, <i>et al.</i> , 2002a, Furukawa, <i>et al.</i> , 1996.
<b>Bacterias y Hongos</b>	Harbone, <i>et al.</i> , 1999, Saralamp, <i>et al.</i> , 1996
<b>Afección del Tracto Genitourinario</b>	Caius, 2003.
<b>Gonorrea, cistitis, y supuración de uretra</b>	Moongkarndi, <i>et al.</i> , 2004, Garnett & Sturton, 1932.
<b>Aftas en boca</b>	Caius, 2003.
<b>Fiebre</b>	Caius, 2003, Morton, 1987, Yates & Slout, 1958.
<b>Amibas</b>	Caius, 2003, Morton, 1987.
<b>Eczema</b>	Morton, 1987.
<b>Acne</b>	Saralamp, <i>et al.</i> , 1996, Chomnawang, <i>et al.</i> , 2005.
<b>Infección por Levaduras en boca y lengua</b>	Morton, 1987.
<b>Ansiolítico</b>	Morton, 1987.
<b>Dolor Abdominal</b>	Moongkarndi, <i>et al.</i> , 2004.
<b>Astringencia</b>	Moongkarndi, <i>et al.</i> , 2004, Huang, <i>et al.</i> , 2001, Chairungsriled, <i>et al.</i> , 1996, Sen, <i>et al.</i> , 1980.
<b>Supuraciones</b>	Moongkarndi, <i>et al.</i> , 2004.
<b>Leucorrea</b>	Moongkarndi, <i>et al.</i> , 2004.
<b>Antiséptico</b>	Nakatani, <i>et al.</i> , 2002.

### 2.8.5 La xantona *alfa*-mangostina

De acuerdo a Templeman (2008), Schmid fue el primer investigador que aisló en 1855 la primera xantona del pericarpio del mangostán y le da el nombre de mangostin o mangostina (Figura 5), aunque después se le llamó *alfa*-mangostina ( $\alpha$ -mangostina). Posteriormente Dragendorff (1931) y Murakami (1932) dilucidaron la estructura ( $C_{24}H_{26}O_6$ ).

La xantona se puede obtener también de otras partes del mangostán como la corteza y el látex. Se ha encontrado que la xantona  $\alpha$ -mangostina es el residuo de color amarillo obtenido del pericarpio de la fruta y establecieron su actividad óptica, su fórmula molecular, la naturaleza y posición de las cadenas laterales, las vías de degradación y las relaciones estructurales (Yates y Stout, 1958). Actualmente se puede aislar y cuantificar por medio de cromatografía de líquidos de alta precisión (Himashu *et al.*, 2009).



**Figura 5. Estructura de la xantona 3,6,8-Trihydroxy-2-methoxy-1,7- bis (3-methylbut-2-enyl) xanthen-9-one (Chairungrilerd *et al.*, 1996).**

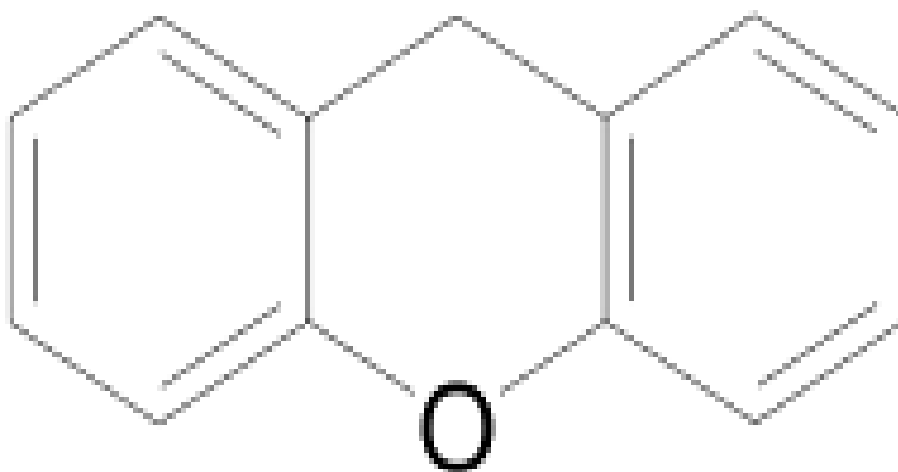
La xantona  $\alpha$ -mangostina, tiene la capacidad de bloquear los receptores de histamina y serotonina (Chairungrilerd *et al.*, 1996a). Cuando se bloquean los receptores Histamina-1 se produce un efecto antialérgico. Pero cuando se inhibe los receptores H-2 se reduce la producción de los ácidos estomacales, esta última funcionalidad podría explicar el efecto anti-ulceroso en el estómago de ratas (Shankaranarayan *et al.*, 1979).



Cuando la serotonina se encuentra bloqueada en el colon, los trastornos en la motilidad intestinal, son el efecto benéfico en pacientes con diarrea (Morton, 2005; Templeman, 2008).

#### 2.8.6 La xantona 9-xanthene®

Actualmente se pueden obtener compuestos a partir de síntesis orgánica como es la xantona 9-xanthene® comúnmente conocida como 9H-xanthene-9-one (Figura 6), con su fórmula molecular  $C_{13}H_8O_2$  y cuya composición química de la estructura (Cuadro 6), en particular forma el núcleo central de una variedad de compuestos orgánicos de origen natural, tales como mangostina, de los cuales a veces se hace referencia colectivamente como xantonas o xantonoides. Se puede preparar por el calentamiento de salicilato de fenilo. En 1939, se introdujo la utilización de las xantonas como insecticida y se usaron como ovidica y larvicida. (Organic Syntheses, 1941; Steiner y Summerland, 1943). Incluso estas xantonas se utilizan en la preparación de xantridol, que se emplea en la determinación de niveles de urea en la sangre.



**Figura 6. Estructura de xantona 9-xanthene® preparado del salicilato de fenilo 9H-xanthene; 10 H-9-oxaanthracene (Sigma-Aldrich®, 2012).**

## 2.9 Evaluación de compuestos biomedicamentosos

Es importante señalar que el uso alternativas terapéuticas es una tendencia en las unidades de producción intensivas, ya que presenta múltiples y efectivas opciones; 1) reducen el índice de enfermedades; 2) disminuyen nuevas infestaciones por patógenos ambientales; 3) pueden restaurar la materia orgánica eliminada en suelos; 4) intervienen evitando la pérdida de nutrientes en suelos; 5) optimizan la digestibilidad de los alimentos; 6) complementan raciones alimenticias; 7) optimizan el desempeño animal (Gaggia *et al.*, 2010).

### 2.9.1 Aplicación de la xantona 9-xanthene®

Se ha adaptado el uso de la xantona 9-xanthene® como alternativa para combatir el problema de resistencia de las bacterias, además induce al sistema inmune contra los ataques iniciales de microorganismos evitando que se conviertan en procesos patológicos a considerar. En condiciones de laboratorio la xantona ha demostrado sus propiedades antibacterianas, y a través del conocimiento de la biotecnología se ha demostrado la capacidad antioxidante a nivel celular (Begum *et al.*, 1982; Sundaram *et al.*, 1983; Tatomir, 2010; Vishnu *et al.*, 2010a).

### 2.9.2 Evaluación de xantonas

El efecto inhibitor del crecimiento bacteriano de la xantona  $\alpha$ -mangostina sobre la bacteria *Staphylococcus aureus* ordinaria que es resistente a los antibióticos especialmente a la penicilina (Linuma *et al.*, 1996), además que afectar a la reproducción de esta bacteria (Mahabusarakam y Saowaluk, 1986). Está xantona posee una concentración mínima inhibitoria contra el *Staphylococcus aureus* igual a la de la vancomicina (Phongpaichit *et al.*, 1994). Los polisacáridos del pericarpio o cáscara del mangostán junto con las xantonas estimulan los fagocitos y glóbulos blancos de la sangre en humanos para volverse más eficientes en la eliminación de bacterias. Por otra parte bacterias como las enterobacterias, *Salmonella spp.*, y el bacilo de la tuberculosis también son eliminadas por las xantonas del mangostán (Chanarat *et al.*, 1997).

**Cuadro 6. Características químicas de la xantona 9-xanthene® (Sigma-Aldrich).**

Significado	Nomenclatura	Termino
<b>Nombre</b>	<b>9H -xanthene-9-One</b>	
<b>Identificadores</b>		
Número CAS	90-47-1	
PubChem	7020	
Propiedades físicas	6753	
ChEMBL	CHEMBL 186784	
Jmol	Imagen 1	
<b>Propiedades</b>		
Fórmula Molecular	C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	
Masa Molar	196.19 g/mol	
Apariencia	Sólido Blanquecino	
Punto de fusión	174° C, 447 K, 345° F	
Punto de Ebullición	351° C, 624 K, 664° F	
Solubilidad en agua	Si soluble	
<b>Peligros</b>		
Frases R	R36/37/38	
Frases S	526 S37 <sup>(1)</sup>	
<b>Compuestos relacionados</b>		
Partículas	Xanteno	

### 2.9.3 Nanocelulosa

Los nanocristales de celulosa se han utilizado como mecanismo eficaz para aumentar el crecimiento y/o inhibición de microorganismos a nivel experimental en laboratorios y se utiliza la cuantificación en unidades formadoras de colonias UFC/g mediante la técnica del conteo en placa de 10:100 (Perri *et al.*, 2002). En la biomedicación influye el *medium* acarreador de la partícula bioactiva siendo los dominios cristalinos de las microfibrillas de celulosa (nanocelulosa) las que tienen excelentes propiedades

mecánicas para su uso en la farmacocinética con el máximo de efectividad y utilidad (Armijo, 2003; Challa, 2006; Charalambos *et al.*, 2010; Kirk, 1998).

#### 2.9.4 Evaluación experimental en animales

La administración oral de ingredientes naturales como preventivo de diarreas y su efecto en el desarrollo físico de animales lactantes en unidades de producción intensivas se debe a la resistencia de bacterias generada por los antibióticos. No obstante, a pesar de su intensa actividad productiva, a la fecha se dispone de poca información sobre los tipos y volúmenes de bacterias presenciales por estas unidades lecheras, tampoco no se han desarrollado trabajos de investigación que generen alternativas confiables, que relacionen el impacto de las enfermedades en la salud humana y animal, situación que es reconocida y se estima que causa pérdidas económicas (Gaggia, *et al.*, 2010).

#### 2.9.5 Implemento de nuevas alternativas nutricionales

La crianza zootécnica de becerras lactantes es la base que influye directamente en la industria lechera; pero en muchas ocasiones puede encontrarse una disminución del número de animales de reemplazo o un deficiente estado de salud de éstos, siendo un problema común en la agroindustria lechera con repercusión mundial (Kaske *et al.*, 2002).

Actualmente el uso de herramientas biotecnológicas como son los marcadores moleculares y así como modelos cualitativos es común para el diagnóstico de enfermedades (Buitenhuis *et al.*, 2011; Detilleux, 2011). En este sentido, se ha sugerido que es importante establecer normatividades estrictas para el control de enfermedades en la actividad lechera, donde el uso de biomedicamentos es relevante, debido a que favorecen niveles tolerables en el producto final y fomentan la inocuidad en los alimentos tanto en humanos y como en los animales (Bonilla, 2011; Detilleux, 2008; Oliver *et al.*, 2003).

En la nutrición animal, los biomedicamentos tienen una función bioactiva en los microorganismos de la exclusión competitiva por nutrientes que pueden adherirse en la pared intestinal, se producen metabolitos antimicrobianos, ácidos orgánicos,

bacteriocinas etc. La adhesión de organismos no patógenos contribuyen a una bio-regulación de la microflora intestinal a su vez hay una desactivación de toxinas, producción de sustancias estimulantes de microflora benéfica como tiamina, ácido málico, subtilicina etc., y reducción de la concentración de O<sub>2</sub>. Así mismo, hay un estímulo en la respuesta inmunitaria por el incremento de la síntesis de IgA e IgG, existe una mayor actividad de macrófagos. Finalmente, la eficiente utilización de nutrientes es por la proliferación epitelial del intestino (aumenta superficie de absorción), hay una inducción de la permeabilidad de la mucosa intestinal y producción de enzimas digestivas que ocasiona el incremento de ácidos biliares conjugados y síntesis de proteína microbiana (Fernández, 2012).

#### 2.9.6 Innovación en el uso de biomedicamentos

Existen pocos estudios respecto a la salud y bienestar del TGI en becerras lactantes con biomedicamentos. Por otro lado, nuestro interés de este tipo de investigaciones radica considerando el registro productivo pecuario de Jalisco, porque en él se encuentran 127,932 unidades de producción en 2'679370.21 ha de superficie. La actividad agropecuaria en esta zona comprende una existencia total de ganado bovino de 2'701,196 cabezas, con 177,324 unidades de producción para bovinos leche, con una producción media total 8,155.9 miles de litros por día. Esta actividad agropecuaria genera una significativa derrama socio-económica, pero también constituye un relevante factor de deterioro y degradación de los recursos naturales (Frías, 2009; INEGI, 2012).

En México el uso del suelo por la ganadería es de 110 millones (ha), que representa el 56% de la superficie total y de ésta actividad ganadera, el 59% tiene el problema de la contaminación de los suelos por microorganismos bacterianos, parásitos y virus, siendo esta situación determinante para valorar la biomedicación en la alimentación del ganado en relación a la incidencia de bacterias que inciden en la salud y enfermedad (Dettileux, 2008; INEGI, 2004).

En las unidades productivas lecheras se implementan estrategias para optimizar el desarrollo de las becerras en la etapa de lactancia, donde el bienestar del TGI y promoción de la inmunidad se hace mediante el uso de compuestos con potencial

biomedicamentoso tales como; plantas como la *achicoria*, frutos como el mangostán, extractos herbolarios como el de *Aloe vera* entre otros. Los fitonutrientes como los taninos, metabolitos secundarios como polifenoles, flavonoides etc. otros de origen microbiano como los probióticos; levaduras, lactóbacilos algunos prebióticos como la inulina, y los hongos como los líquenes con un buen número de xantonas (Litherland, 2010).

La acción de estos compuestos con potencial biomedicamentoso favorece el consumo voluntario de los alimentos, favorece la bio-regulación de la microflora intestinal, estimula la respuesta inmune y mejora la utilización de nutrientes optimizando el desarrollo físico de los animales y por consiguiente incrementa los parámetros productivos, mejorando el desempeño y potencial genético de los animales domésticos (Fernández, 2012). Por esta razón, se ha sugerido que la administración de los compuestos biomedicamentosos del extracto de mangostán y la xantona 9-xanthene® en la terapéutica de problemas del TGI en becerras lactantes en una unidad de producción intensiva del estado de Jalisco puede contribuir al mejor desempeño de los animales, y satisfacer las necesidades del consumidor y ser tanto responsables y amigables con el entorno ambiental.

### III. MATERIAL Y METODOS

El presente estudio se llevó a cabo en 2 fases experimentales: 1) Pruebas *In Vitro* y; 2) pruebas en bioterio y de campo; a) prueba de aceptación en ratas; y b) prueba de comportamiento en becerras (Figura 7).

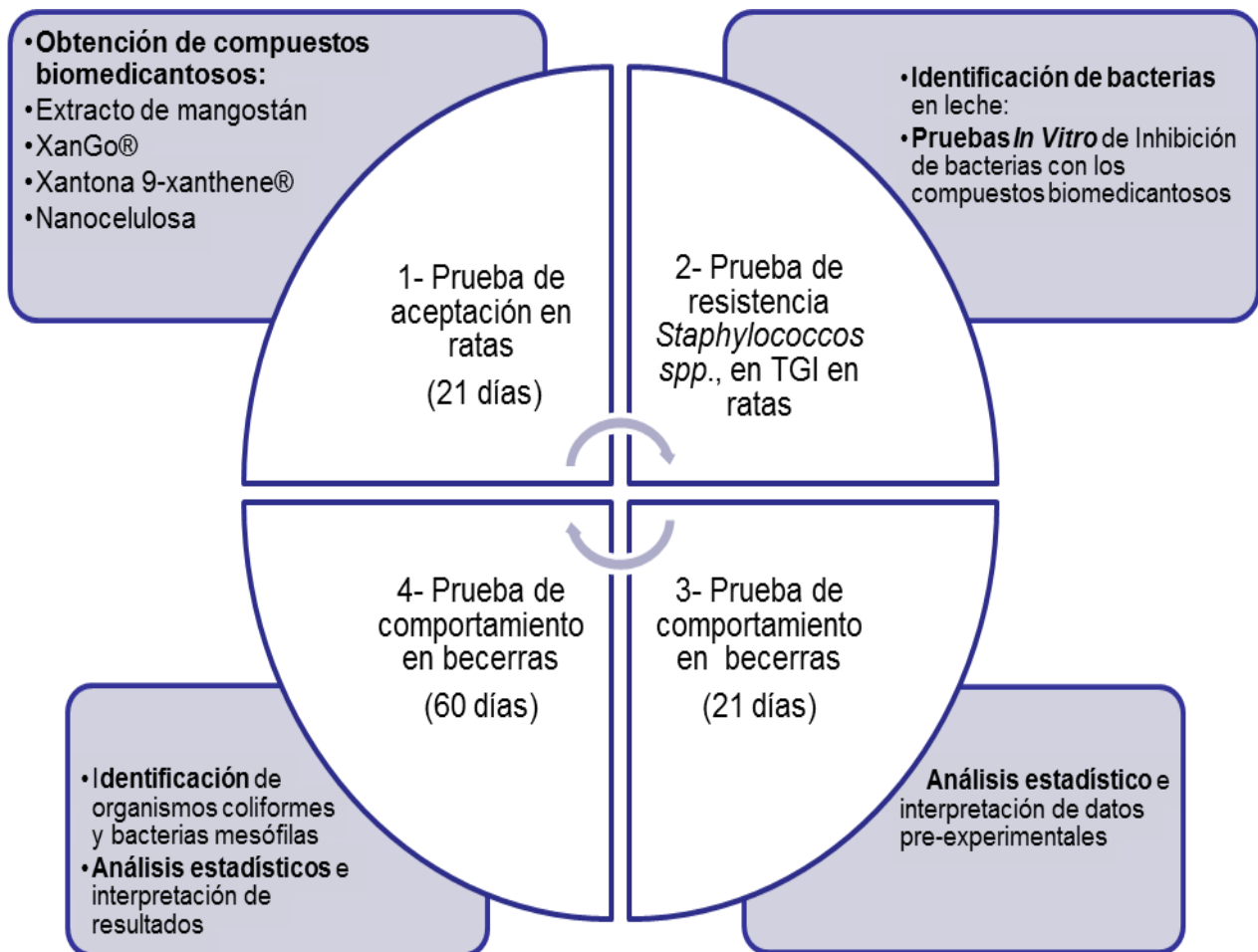


Figura 7. Diagrama de flujo experimental de diferentes compuestos biomedicamentosos con potencial para controlar enterobacterias que ocasionan enfermedades digestivas en becerras lactantes.

### 3.1 Adquisición de compuestos biomedicamentosos

El extracto de mangostán® (Xi'an Olin Biol. Tech. Co. Ltd), que incluye a la xantona  $\alpha$ -mangostina (10%) es conocido como fitocéutico que se determinó por su composición biomedicamentosa y se obtiene mediante el método Soxhlet en una extracción semi-continua empleando etanol como disolvente. Para el estudio se adquirió este extracto de mangostán para su uso en las pruebas *In Vitro* y se separó en sus fracciones: a) sobrenadante; b) precipitado; y c) precipitado deshidratado, que se obtienen centrifugando a 12,000 rpm durante 10 min, respectivamente. Por otro lado en el Laboratorio de Nutrición Animal del Departamento de Producción Animal del Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias (CUCBA) de la Universidad de Guadalajara (U de G), se realizó un análisis químico proximal del extracto de mangostán adquirido de lo siguiente: contenido de humedad; método por deshidratación de la muestra mediante estufa (BINDER®), cenizas totales, carbohidratos totales, fibra cruda, extracción de grasa, proteína cruda mediante nitrógeno total Kjendahl, para lo cual se usaron las técnicas y metodologías descritas por la Asociación Oficial de Análisis Químicos (AOAC, por sus siglas en inglés, 1999); 930.36, 942.05, 954.04 y 962.09. Además se determinó el pH por el método TMECC 04.11A (AOAC, 1999).

El producto comercial XanGo® (Xango LLC Inc.®) es un nutraceutico que se adquirió por su composición biomedicamentosa y esta compuesto del extracto de la fruta entera de mangostán (incluye pulpa y cáscara), y de otras frutas de temporada como manzana, pera, arándano, uva, cereza, fresa, y frambuesa, el cual se procesa de acuerdo a la metodología descrita en el AOAC 986.15 (1999). Cabe señalar que, el extracto de la fruta es un líquido natural fermentable, al que se le adiciona ácido cítrico, pectina, goma de xanthene, y benzoato de sodio y se distribuye a nivel mundial para su empleo en la industria de bebidas y alimentos.

La xanthona 9-xanthene® es un biofarmacéutico y es un compuesto orgánico simple fabricado por Sigma Aldrich con un grado del 99% de pureza, cuya elaboración fue como insecticida y se usaron como ovicida y larvicida, actualmente para principios antioxidantes y se realiza a partir de la xantona  $\alpha$ -mangostina la cual presenta características similares de esta xantona natural, pero por la modificación de la



estructura medular de benceno y del grupo funcional carboxilo y puede tener una mejor disponibilidad y por lo tanto consigue tener mayores efectos biológicos.

La nanocelulosa es un polímero orgánico biotecnológico con potencial biomedicamentoso y se obtiene a partir de *Acacia farnesiana*, siendo una suspensión acuosa y microscópicamente con formación de nanocristales, los cuales fueron elaborados y diseñados en el laboratorio del Centro de Plasma en Frío para Polímeros Naturales del Departamento de Madera, Celulosa y Papel del Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías (CUCEI) de la U de G. La nanocelulosa se obtiene mediante una hidrólisis ácida de las fibras conformadas de lignocelulosa (Charalambos, *et. al.* 2010). Esta nanocelulosa corresponde a una forma de barra sin defectos de nanopartículas que presentan notables propiedades entre las que destacan: bajo peso molecular, bajo costo, viabilidad del material en bruto, dimensión en nanoescala y morfología estable, siendo los dominios cristalinos de las microfibrillas de celulosa (nanocelulosa) las que tienen excelentes propiedades mecánicas para su uso en la farmacocinética con el máximo de efectividad y utilidad.

### 3.1.2. Pruebas *In Vitro*

Esta fase experimental se realizó en el Laboratorio de Ecofisiología Vegetal del Departamento de Ecología y en el de Mastitis y Diagnóstico Molecular del Departamento de Medicina Veterinaria del CUCBA de la U de G.

Inicialmente se aislaron enterobacterias a partir de leche de bovino (de la raza Holstein-friesian) de 2 establos ubicados en la zona de Tala, Jalisco, México. Las muestras de leche (n=336) se recolectaron en tubos de ensaye (10 mL) directamente de cada cuarto de la ubre de las vacas y fueron transportadas al laboratorio en un contenedor a una temperatura de  $4\pm 2$  °C. Los tubos de ensaye con la leche se dejaron reposar a temperatura ambiente aproximadamente por 1 h, enseguida se tomó 1 mL de leche y se colocó en una caja de Petri conteniendo el medio general agar-sangre de cordero Bioxon®. Este medio de cultivo se preparó siguiendo la técnica descrita por Mohana (2008), que se describe a continuación: Se suspendieron 40 g del medio liofilizado en 1 L de agua destilada, se mezcló perfectamente y se calentó con agitación frecuente hasta que hirvió durante 1 min con el fin de que la disolución fuera completa. Posteriormente,

el medio se esterilizó a 121°C por 15 min y se distribuyó en las cajas de Petri dejándolo solidificar a temperatura ambiente. Para observar el crecimiento bacteriano, las cajas de petri se colocaron en una estufa de incubación (BINDER®) por 24 y 48 h a 37° C.

La identificación del grupo de enterobacterias se basó en la metodología propuesta por Perri (2002) que consiste; 1) *morfología*; bacilos, cocos o espirilos, formando cadenas o grupos; 2) *forma de colonias*; puntiforme con menos de 1 mm de diámetro, redonda, irregular o filamentosa; 3) *margen de la colonia*: entero, curvado, ondulado, lobulado o filamentoso; 4) *textura de la colonia*: lisa, concéntrica, arrugada o con curvas o contorno; y 5) *color y olor*. Posteriormente para corroborar la identificación de las enterobacterias, éstas se colocan en el medio de cultivo diferencial agar Mc Conkey (Bioxon® Becton Dickinson) que es específico para enterobacterias y coliformes, cuya preparación se describe a continuación: se suspendieron 50 g del medio liofilizado en 1 L de agua destilada, se mezcló hasta que se obtuvo una suspensión uniforme. Enseguida se dejó reposar de 10 a 15 min, se agitó frecuentemente y se calentó hasta ebullición durante 1 min. Finalmente, se esterilizó en una autoclave (Felisa®) a 121°C durante 15 min.

La conservación de las enterobacterias ya sea como material de referencia o para su replicación con la finalidad de realizar las pruebas *In Vitro*, se inició con la toma directa de las muestras de bacterias en cajas de Petri usando un hisopo de algodón, luego se colocó el inóculo en un tubo de ensaye estéril conteniendo medio de cultivo líquido infusión cerebro-corazón bovino (Bioxon®), cuya preparación se describe a continuación: Se suspendieron 37 g del medio liofilizado en 1 L de agua destilada, se mezcló perfectamente, después se calentó con agitación frecuente, se distribuyó y esterilizó a 121°C por 15 min. Se colocó 1 mL de este medio en un tubo de ensaye con el inóculo bacteriano a una concentración de  $1.0 \times 10^5$  unidades formadoras de colonias (UFC) aproximadamente, luego los tubos se colocaron en una estufa de incubación por 24 h a 37°C. Cabe destacar que otra manera para preservar las enterobacterias del cepario en el laboratorio, es la que se basa por el método descrito por Mohana (2008), la cual consiste en multiplicar mediante la inoculación de siembra con una asa metálica en un medio agar-sangre de cordero (Bioxon®), cuya preparación se describe a continuación: Se suspendieron 40 g del medio liofilizado en 1 L de agua destilada, se mezcló perfectamente y se calentó con agitación frecuente hasta que hirvió durante 1

min logrando la disolución completa, enseguida se esterilizó a 121°C por 15 min, se colocaron en cajas de Petri por 24-48 h a 37°C en la estufa de incubación. Proceso realizado durante la fase experimental *In Vitro*, cada 10-15 días.

Se realizaron por triplicado mediciones del diámetro de sensibilidad de las enterobacterias a la aplicación de los compuestos biomedicamentosos (n=27) como sigue: 1) extracto de mangostán; 2) sobrenadante; 3) precipitado; 4) precipitado deshidratado; 5) producto comercial XanGo®; 6) xanthona 9-xanthene®; 7) nanocelulosa; 8) extracto de mangostán con nanocelulosa (EM+NC, relación 1:1); y 9) la xanthona 9-xanthene® con nanocelulosa (9X+NC, relación 1:1), ilustrados (Figura 12, apéndice). Se agregaron estos compuestos biomedicamentosos a los discos de papel filtro estéril y a las 24 h y 48 h, se midió el diámetro de sensibilidad (mm) con una regla Vernier digital siendo el sitio de referencia el centro del radio del halo.

De acuerdo con los datos generados en las pruebas de sensibilidad *In Vitro* (anteriormente descrito), y para corroborar el efecto del tiempo de incubación, también se realizaron por triplicado (n=27) mediciones del diámetro de sensibilidad en 3 grupos de enterobacterias por efecto a la aplicación de extracto de mangostán a diferente dilución (100%, 50% y 25%), que se agregaron a los discos de papel filtro estéril y a las 48 h, se midió el diámetro de sensibilidad (mm) con una regla Vernier digital siendo el sitio de referencia el centro del radio del halo.

En el caso de la xanthona 9-xanthene® se evaluó a diferente concentración (5mg y 10 mg), se realizaron por triplicado (n=9) mediciones del diámetro de sensibilidad (mm) en el grupo de enterobacterias. La xanthona 9 xanthene® se agregó a los discos de papel filtro estéril y solo a las 24 h, se midió el diámetro de sensibilidad (mm) con una regla Vernier digital siendo el sitio de referencia el centro del radio del halo.

Por otra parte, se identificó *Escherichia coli*, (cepa *spp.*, no identificada avirulenta), para corroborar los datos que describe Sundaram (1983), de acuerdo a la inhibición de este grupo bacteriano. Es importante mencionar que las bacterias se aislaron a partir de muestras leche, teniendo importancia en la salud pública y veterinaria, ya que son patógenos latentes e incidentes de trastornos digestivos principalmente de los bovinos lecheros, y potencialmente pudieran inducir a la zoonosis en la población en general,

por el consumo de alimentos contaminados por estos patógenos. Este grupo bacteriano también pueden estar presentes en diferentes condiciones patológicas en las explotaciones ganaderas, y su importancia de estudio radica por la característica de la resistencia a los antibióticos, Por esta razón, en el Laboratorio de Microbiología del Instituto Estatal de Investigaciones de Gießen, Hessen, Alemania, se realizó las pruebas de inhibición bacterianos.

Este grupo bacteriano (*Escherichia coli*) se identificó de acuerdo a la metodología propuesto por Perri (2002) que se describió anteriormente (apartado 3.1.2. de pruebas *In Vitro*); y consistieron en: 1) *morfología*; 2) *forma de colonias*; 3) *margen de la colonia*; 4) *textura de la colonia*; y 5) *color y olor*. Así mismo, se realizó para referencia (n=36) pruebas *In Vitro* del diámetro de inhibición de 3 cepas de *Escherichia coli*, identificadas con la aplicación de solo algunos compuestos biomedicamentosos por triplicado, los cuales a continuación se describen; 1) extracto de mangostán 100%; 2) xantona 9-xanthene®; 3) extracto de mangostán con nanocelulosa (EM + NC relación 1:1); y 4) extracto de mangostán con xantona 9-xanthene® y nanocelulosa (EM + 9X +NC en relación 1:1:1). Esta última mezcla se consideró para constatar un efecto de sensibilidad potencializada con más de 3 compuestos biomedicamentosos.

En el laboratorio se aisló el grupo bacteriano *Escherichia coli*, a partir de leche de bovino obtenidas en establos con ganado de la raza Holstein-friesian de la región de Hessen, Alemania. Las muestras de leche (n=450) se recolectaron directamente de cada cuarto de la ubre de las vacas en tubos de ensaye (10 mL) y fueron transportados al laboratorio a una temperatura de  $4^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ . De los tubos de ensaye se toma 1 mL de leche y es colocada en una caja de Petri con el medio agar-sangre de cordero (cuya preparación se describió anteriormente) para el crecimiento bacteriano por 24-48 h a  $37^{\circ}\text{C}$  en la estufa de incubación. El medio de cultivo específico diferencial para este grupo bacteriano fue el que a continuación se describe: agar eosina azul de metileno el cual se preparó a partir de una suspensión de 36 g del medio liofilizado en 1 L de agua destilada, se mezcló perfectamente y se calentó con agitación frecuente hasta que hirvió durante 1 min logrando una disolución completa, enseguida se esterilizó a  $121^{\circ}\text{C}$  por 15 min, se distribuyó en cajas de Petri las cuales se pusieron en la estufa de incubación por 24 h a  $37^{\circ}\text{C}$ . Para medir la sensibilidad de crecimiento, se agregaron los compuestos biomedicamentosos a los discos de papel filtro estéril y a las 24 h, se midió el diámetro

de sensibilidad (mm) con una regleta Vernier digital siendo el sitio de referencia el centro del radio del halo.

### 3.2. Prueba de aceptación del extracto de mangostán y XanGo® en ratas.

En el área experimental (bioterio) del Laboratorio de Morfología Animal del Departamento de Medicina Veterinaria del CUCBA de la U de G, y de acuerdo a los datos revelados en las pruebas *In Vitro*, se eligió la administración del extracto de mangostán a diferentes concentraciones (50% y 25%) y el XanGo® a ratas de laboratorio albinas de la cepa wistar criadas en el Zooterio del Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS) de la U de G.

Se inició con una adaptación previa a los tratamientos de 5 días. La prueba de aceptación se efectuó por un periodo de 21 días, con un diseño experimental completamente al azar, en el cual se evaluó 4 tratamientos con tres repeticiones ( $4 \times 3 = 12$ ) donde cada una de las ratas fue la unidad experimental. Las 12 ratas del sexo macho tuvieron un peso inicial aproximado de 200 g y se alojaron en jaulas de acrílico transparentes, con bebederos de chupón de acero inoxidable con capacidad de 250 mL donde se administró los compuestos biomedicamentosos de cada tratamiento, y comederos metálicos con capacidad de 400 g. donde se ofreció el alimento en forma *ad libitum*. Cada jaula contenía 3 ratas por tratamiento con una temperatura controlada de  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ . Los 4 tratamientos fueron: a) control con agua purificada; b) grupo 2 con extracto de mangostán 50%; c) grupo 3 con extracto de mangostán 25%); y c) grupo 4 con el XanGo®. El alimento en los 4 tratamientos fue un concentrado comercial para animales de laboratorio (Purina®). La forma física es de *pelet* con el perfil nutricional del fabricante, cuyo contenido de proteína cruda fue 23%. Se registraron los siguientes parámetros; 1) ganancia de peso; 2) consumo de alimento; 3) consumo de los compuestos biomedicamentosos (solución acuosa); y 4) eficiencia en el rendimiento de los tratamientos.

Posteriormente, se realizó la toma de muestras directas de heces de cada rata para llevar a cabo un análisis de coprocultivos realizados en el Laboratorio de Bacteriología del Departamento de Medicina Veterinaria y Zootecnia del CUCBA de la U de G, con el fin de identificar el grupo de enterobacterias de acuerdo a la metodología descrita por Perri (2002). El aislamiento de éste grupo bacteriano se inició al inocular con ayuda de un

hisopo la muestra de heces tomada de las ratas en un tubo de ensaye estéril conteniendo el medio de cultivo líquido infusión cerebro-corazón bovino, enseguida los tubos se colocaron en una estufa de incubación por 24 h a 37°C. Luego, se realizó una dilución en tubos de ensaye que tenían el medio específico agar Mueller-Hinton (BIOXON® Becton Dickinson). Además se aislaron las enterobacterias en el medio de cultivo diferencial agar Mc Conkey (Bioxon® Becton Dickinson) específico para este grupo y para coliformes, (previamente descrito). Finalmente se efectuó el conteo de colonias bacterianas empleando el cuadrante tipo Quebec (CRAFT®).

Por otra parte, en forma pre-experimental, para observar el efecto protector gastro intestinal del XanGo® y del extracto de mangostán, se inoculó directamente *Staphylococcus spp.*, en el alimento (Cohn, 1962). Previamente a las ratas se les restringió el alimento por 24 h con el fin de estimular el apetito para cuando el alimento se le ofreciera nuevamente, se aumentará el consumo voluntario. Dicho alimento se administró en forma directa vía oral durante 72 h, a los 4 grupos experimentales. La cantidad de inóculo bacteriano fue 1 mL, el cual se reprodujo previamente en el medio de cultivo líquido infusión cerebro-corazón, dejando en la estufa de incubación por 4 h a temperatura 37°C (descrito anteriormente). Se registró cada 24 h la temperatura corporal y el peso de las ratas a lo largo de las 72 h que duró el experimento. También se observó otros parámetros cualitativos de las ratas: 1) condición del pelo (*philo-erectum*); 2) aumento o decremento de excretas fecales; y 3) estado de ánimo (vitalidad) de los animales.

### 3.3. Prueba de comportamiento preliminar en becerras

De acuerdo a los datos preliminares obtenidos en las pruebas *In Vitro* y aceptación de las ratas, se determinó la concentración del extracto de mangostán y se realizó una prueba de comportamiento preliminar adicionando la xantona 9 xanthene®, (descartando el XanGo® por el número de variables de su composición) en las instalaciones del centro de cría de la unidad de producción lechera; Sociedad Cooperativa de Producción Rural de Lecheros ubicada en Acátic, Jalisco (PROLEA S.A. de C.V.).

La prueba preliminar (21 Días), se realizó con 9 becerras de la raza Holstein-friesian de la misma edad (1 día de nacidas) las cuales fueron seleccionados al azar y distribuidas

en tres grupos. Se administró el alimento balanceado de la marca comercial Star Cow (PROLEA®), indicado para la etapa de pre-inicio para becerras lactantes, de forma física granulado y con la referencia del perfil nutricional del fabricante, cuyo contenido de proteína fue 18%. También se administró el sustituto de leche presentación física pulverizado de la marca comercial Kalbermilch-Premium (Trow Nutrition®) y se tomó como referencia las indicaciones de uso y el perfil nutricional del fabricante, cuyo contenido de proteína cruda fue 24%. Se eligió la concentración del extracto de mangostán considerando el mayor potencial bioactivo y la xantona 9-xanthene® para lo cual, se elaboró el siguiente diseño experimental: a) grupo control con el sustituto de leche diluido en 1 L de agua purificada; b) grupo 2 con 20 mL/día con el extracto de mangostán a una concentración del 50% adicionado con 5 mg de la xantona 9-xanthene®, diluido en 1 L de agua purificada y el sustituto de leche; y c) grupo 3 con 20 mL/día con el extracto de mangostán a una concentración del 100% diluido en 1 L de agua purificada y el sustituto de leche. A los animales se les ofreció agua de beber *ad libitum* y fueron alimentados dos veces al día (8:00 h y 16:00 h), durante los 21 días, preparándose el sustituto de leche según los protocolos del centro de cría. Se registró cada día los siguientes parámetros: 1) consumo de alimento; 2) consumo del sustituto de leche; 3) ganancia de peso; 4) talla; 5) perímetro torácico; y 6) conversión alimenticia. Cabe indicar que los parámetros productivos de peso, talla, y perímetro torácico se registraron cada 7 días, con la regleta y cinta métrica (PRO-VAC® Inc).

#### 3.4. Prueba de comportamiento becerras en la etapa de lactancia

Esta prueba se realizó en forma independiente, sin considerar los datos generados en la prueba de comportamiento preliminar, para lo cual, fue realizada en las mismas instalaciones de PROLEA (anteriormente mencionado), donde se redujo la concentración del extracto de mangostán y se mantuvo la misma dosificación de la xantona 9-xanthene® (para observar el potencial sinérgico de la xantona), pero se aumentó los días totales de la prueba (60 días) que comprendió toda la lactancia, con la finalidad de revelar en este estudio, los efectos de estos compuestos biomedicamentosos en las becerras, con las condiciones lo más reales posibles a su entorno productivo, y de acuerdo al protocolo de manejo zootécnico en las instalaciones de la crianza de becerras en esta Asociación Cooperativa lechera. Para este reto en el desempeño nutricional, la

evaluación fue con 9 beceras de la misma edad (1 día de nacidas hasta el destete) fueron seleccionadas al azar y distribuidos en tres grupos (n=3) en corraletas individuales; A este grupo de beceras al inicio de la prueba, se verificó el estado inmunológico de cada beceras según los protocolos sanitarios del centro de recría, a las cuales, se les tomó una muestra de sangre (a las 48 h de vida), mediante una punción venosa coccígea (10 mL) para determinar niveles de inmunoglobulinas IgG indirecta (Quiroz, *et. al.*, 1998), usando el refractómetro portátil modelo RF20 (Extech Instruments Corporation®), y se estableció una curva estándar de inmunoglobulinas IgG totales superiores a 6.0 g/dL. Para evaluar el efecto de los compuestos biomedicamentosos se diseñó lo siguiente; a) grupo control con 1 L de agua purificada y el sustituto de leche; b) grupo 2 con 1 L de agua purificada y sustituto de leche más 20 mL/día del extracto de mangostán (25%) e inclusión de 5mg de la xantona 9-xanthene®; y c) grupo 3 con 1 L de agua purificada y sustituto de leche más 20 mL/día del extracto de mangostán (50%) para considerar el efecto como complemento nutricional en las beceras. A los animales se les ofreció agua de beber *ad libitum* y fueron alimentados dos veces al día (8:00 h y 16:00 h) durante los 60 días, preparándose el sustituto de leche según los protocolos del centro de recría. Se registró cada día los parámetros; 1) consumo de alimento; 2) consumo del sustituto de leche; 3) ganancia de peso; 4) talla; 5) perímetro torácico; y 6) conversión alimenticia. Los parámetros productivos peso, talla y perímetro torácico, se registraron cada 7 días, con la regleta y cinta métrica (PRO-VAC® Inc).

Durante el periodo de evaluación, cada 14 días se tomaron las muestras directas de heces de las beceras (n=45), enviándose inmediatamente al Laboratorio de Bacteriología del Departamento de Medicina Veterinaria del CUCBA de la U de G, para el aislamiento y la identificación de microorganismos bacterianos de acuerdo al método establecido por el AOAC (1999). En el laboratorio, utilizando el método descrito por Mohana (2008), las muestras fecales de las beceras se colocaron en el medio de cultivo líquido de cerebro-corazón de bovino (Bioxon®) y posteriormente se realizó la identificación de bacterias mesófilas y los organismos coliformes, donde se utilizó el medio agar-sangre de cordero (Bioxon®). Otro medio de cultivo diferencial usado fue agar Mc Conkey (Bioxon® Becton Dickinson), que es específico para enterobacterias y coliformes a partir de heces fecales. La identificación de las bacterias mesófilas y de organismos coliformes (%) en las muestras fecales, se llevó a cabo según el método de



Perri (2002), siguiendo los siguientes criterios: 1) *morfología*; 2) *forma de colonias*; 3) *margen de la colonia*; 4) *textura*; y 5) *color y olor*.

### 3.5. Análisis estadístico

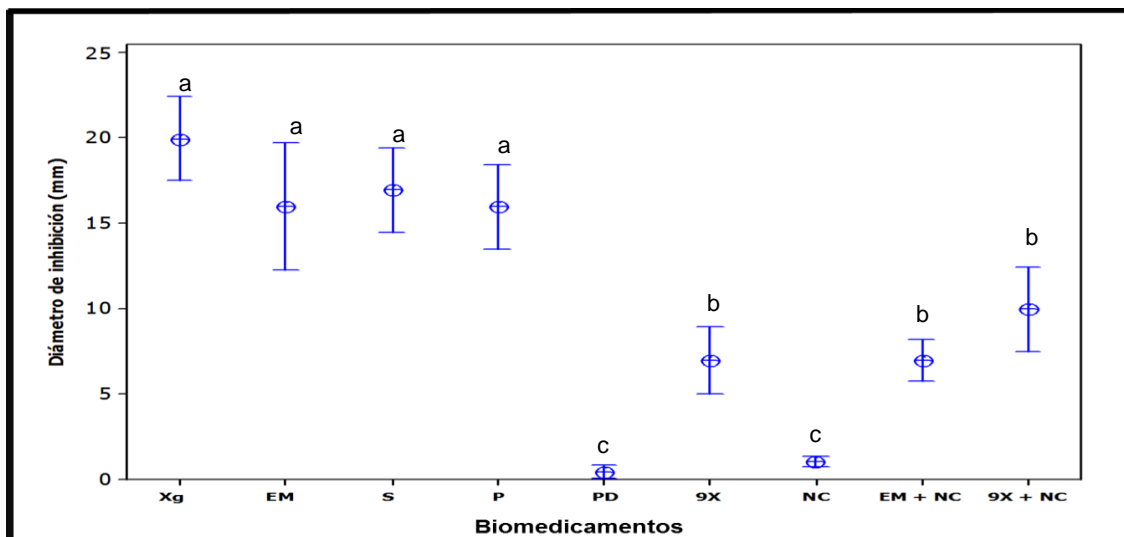
Los resultados fueron analizados y se consideró efectuar la prueba paramétrica la cual consiste en: datos independientes (prueba *t* de dos o más grupos), desviación estándar con la prueba de Bonferroni (como señalamiento de la dispersión de un conjunto de datos), normalidad (prueba de Anderson Darling) y homogeneidad de varianzas (prueba de Levene).

Los resultados de la prueba *In Vitro* y de las pruebas de campo (aceptación y comportamiento) fueron evaluados mediante un análisis de varianza (ANOVA de una vía). La diferencia entre medias ( $P < 0.05$ ) fue evaluada según el método Tukey (Mendenhall, 1997), empleando el paquete estadístico Minitab versión 14®.

## IV. RESULTADOS

### 4.1. Pruebas *In Vitro* de los compuestos biomedicamentosos

El extracto del mangostán presentó una humedad y materia volátil del 95.2% y un pH de 3.3 (Cuadro 14, anexos). Del total de las muestras de leche (n=336), de bovinos en del municipio de Tala Jalisco, el 14% correspondió al grupo de enterobacterias. Se muestra los resultados de la prueba *In Vitro* (Figura 8), con los diferentes valores de diámetro de inhibición (mm), de los compuestos biomedicamentosos evaluados después de 24 h. El efecto antibacteriano, reveló tres grupos diferentes, siendo el primero con los mayores diámetros de inhibición del XanGo® (20±0.6), seguido tanto por el sobrenadante (17±0.58), como el precipitado del extracto de mangostán (16±0.29) y el extracto de mangostán 100% (16±1.15). El segundo grupo de diámetro de inhibición lo forman, xantona 9-xanthene® con nanocelulosa (10±0.20), extracto de mangostán con nanocelulosa (7±0.34) y la xantona 9-xanthene® (7±0.73). El tercer grupo presentó nula inhibición bacteriana y fue la fracción del precipitado deshidratado del extracto de mangostán y la nanocelulosa (0.3±0.09 y 1±0.12) respectivamente siendo significativo ( $P<0.05$ ).



**Figura 8.** Inhibición de enterobacterias bajo condiciones *In Vitro* de algunos compuestos biomedicamentosos: 1) XanGo® (Xg); 2) extracto de mangostán 100% (EM); 3) sobrenadante (S); 4) precipitado (P); 5) precipitado deshidratado (PD); 6) xantona 9-xanthene® (9X); 7) nanocelulosa (NC); 8) xantona 9-xanthene® + nanocelulosa (9X + NC); 9) extracto de mangostán 100% + nanocelulosa (EM + NC), a las 24 h de incubación, donde los diferentes valores son la media (n=3) ± error estándar ( $P<0.05$ ).

Los resultados de la prueba *In Vitro* (Cuadro 7), de la sensibilidad de las enterobacterias con los diferentes compuestos biomedicamentos evaluados mediante el diámetro de inhibición después de 48 h no fue significativo ( $P>0.05$ ), reveló mínimos diámetros de inhibición, siendo el mayor diámetro de inhibición el que reveló el XanGo® ( $7.2\pm 0.3$  mm), seguido tanto por el sobrenadante ( $6.4\pm 1.3$  mm), como el extracto de mangostán 100% ( $6.3\pm 0.3$  mm) La nanocelulosa y el precipitado deshidratado registró halos similares o por debajo determinados a las 24 h de incubación siendo significativamente diferentes a los demás compuestos biomedicamentosos. Por lo que se comprobó el efecto de degradación de estos compuestos por el factor tiempo de incubación y por tratarse de productos naturales.

**Cuadro 7. Sensibilidad de enterobacterias bajo condiciones *In Vitro* de compuestos biomedicamentosos, donde los diferentes valores son la media (n=3)  $\pm$  error estándar ( $P<0.05$ ), el diámetro de inhibición (mm) se determinó *In Vitro* a las 48 h.**

Biomedicamentos	Diámetro de Inhibición
Producto comercial XanGo®	$7.2\pm 0.3a$
Sobrenadante	$6.4\pm 1.3a$
Extracto de mangostán 100%	$6.3\pm 0.3a$
Precipitado	$5.1\pm 0.9a$
Extracto de mangostán + Nanocelulosa	$4.1\pm 0.3a$
Xantona 9-xanthene® + Nanocelulosa	$3.4\pm 1.0a$
Xantona 9-xanthene®	$3.3\pm 0.9a$
Nanocelulosa	$0.5\pm 0.0b$
Precipitado deshidratado	$0.1\pm 0.1b$

\* Medias de diferente literal indica diferencia estadística entre grupos.

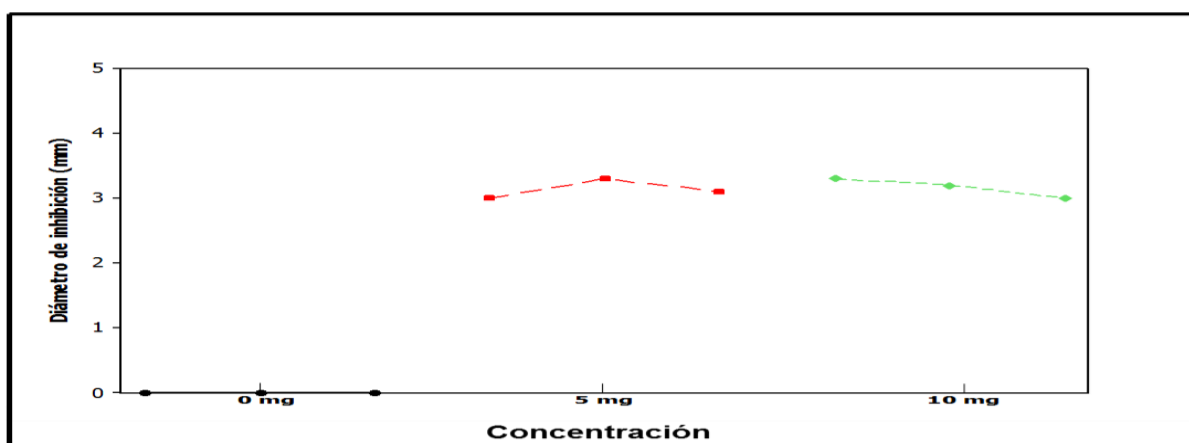
Los resultados de la evaluación *In Vitro* para determinar la sensibilidad de las enterobacterias con el extracto de mangostán y reconocer la concentración optima de mayor respuesta del diámetro de inhibición (mm), a las 48 h de incubación (Cuadro 8), no fue significativa ( $P>0.05$ ), reveló mínimos halos de inhibición entre las concentraciones del mangostán, donde la concentración al 100% presentó ( $6.6\pm 0.9$  mm), seguida de la concentración al 50% ( $6.3\pm 1.2$  mm) y por último la concentración al 25% ( $5.0\pm 1.5$  mm).

**Cuadro 8. Actividad antibacteriana *In Vitro* del extracto de mangostán a diferente concentración determinada a las 48 h de incubación, mediante el diámetro de inhibición (mm), donde los diferentes valores son la media (n=3) ± error estándar (P<0.05).**

Extracto de mangostán			
Enterobacterias	100%	50%	25%
1	6.6±0.9a	5.6±0.3a	4.8±1.2a
2	6.3±1.2a	6.3±1.2a	4.7±0.9a
3	6.1±0.3a	5.8±0.6a	5.0±1.5a

\* Medias de diferente literal indica diferencia estadística entre grupos.

Los resultados de la evaluación *In Vitro* para determinar la sensibilidad de las enterobacterias a diferente concentración con la xantona 9-xanthene® (Figura 9), determinó que no fue significativo ( $P > 0.05$ ) la concentración a 5 mg y 10 mg, ya que reveló un mínimo diámetro de inhibición entre ambas concentraciones ( $3 \pm 0.33$  mm). Por lo cual fue determinante solo administrar 5 mg en la prueba de comportamiento para observar su efecto a esta concentración de la xantona 9-xanthene® en las becerras lactantes.



**Figura 9. Actividad antibacteriana de la xantona 9-xanthene® a una concentración de 5mg y 10mg diluidos con agua destilada en discos estériles determinada *In Vitro* por la sensibilidad de crecimiento en medio agar sangre por un tiempo de incubación de 24 h, los diferentes valores son la media (n=3) ± error estándar (P<0.05).**

Se identificó *Escherichea coli*, con diferentes cepas en el 8% de las muestras de leche de la región de Hessen, Alemania presentes en las unidades de producción de leche. Así mismo, se registró la sensibilidad de crecimiento para este grupo bacteriano, con los compuestos biomedicamentosos y sus mezclas (cuadro 9). El cual mostró que los diámetros de inhibición fueron mínimos sin diferencias significativas entre los tratamientos (con el extracto de mangostán, la xantona 9-xanthene®, EM + NC y EM + 9X + NC (2.3±0.42). No fue necesario realizar las mediciones a las 48 h, por los datos registrados en esta prueba, además también se demostró que el efecto de 3 compuestos biomedicamentosos, la mezcla no fue potencializada para la sensibilidad de este grupo bacteriano.

**Cuadro 9. Inhibición *In Vitro* de *Escherichea coli* con el extracto de mangostán (EM) xantona 9-xanthene®, nanocelulosa (NC) y sus mezclas (relación 1:1), que se determinó a las 24 h, con el diámetro de inhibición (mm). Los diferentes valores son la media (n=3) ± error estándar (P<0.05).**

<b>Biomedicamentos</b>				
<b>Cepas</b>	<b>EM 100%</b>	<b>9X</b>	<b>EM+NC</b>	<b>EM+9X+NC</b>
<i>Escherichea coli</i> 525/20	3.14±0.39a	3.24±0.40a	1.87±0.16a	2.35±0.42a
<i>Escherichea coli</i> 514/2	2.82±0.33a	2.97±0.58a	1.61±0.15a	1.62±0.88a
<i>Escherichea coli</i> 459/3	1.83±0.94a	1.92±0.75a	1.33±0.33a	3.09±1.15a

\*Medias de diferente literal indica diferencia estadística entre grupos.

#### 4.2. Prueba de aceptación del extracto de mangostán y XanGo® en ratas.

En la prueba de aceptación, el peso inicial promedio de las ratas fue 253±10.4 g. En el caso de la ganancia de peso por día de las ratas, consumo de compuestos biomedicamentosos e índice de eficiencia alimenticia fue igual entre el grupo control, el grupo del extracto de mangostán 50% (Cuadro 10). El grupo que recibió el extracto de mangostán al 25% tuvo una ganancia significativamente menor en peso por día y en el índice de eficiencia alimenticia, pero el consumo de dichos compuestos biomedicamentosos fue más alto. Finalmente, el grupo al que se le suministró el XanGo® (-3.8±0.75 g), perdió peso, tuvo menor consumo de los compuestos biomedicamentosos y un bajo índice de eficiencia alimenticia. En el consumo de

alimento no existió diferencia significativa entre tratamientos ( $P>0.05$ ), que registró en el grupo control ( $15.5\pm 0.9\text{g}$ ), extracto de mangostán 50% ( $14.7\pm 1.14\text{g}$ ), extracto de mangostán ( $13.5\pm 0.33\text{g}$ ), y el XanGo® ( $13.2\pm 1.3\text{g}$ ).

El número de células bacterianas por mL ( $\log^*\text{UFC/mL}$ ), para el grupo de enterobacterias cuantificadas en heces fecales de las ratas, presentó diferencia significativa ( $P<0.05$ ) en el tratamiento con el XanGo® ( $9\pm 0.67 \times 10^6$ ) *versus* para el grupo control ( $20\pm 0.28 \times 10^6$ ), el extracto de mangostán 50% ( $19\pm 0.07 \times 10^6$ ), y el extracto de mangostán 25% ( $19.5\pm 0.33 \times 10^6$ ).

**Cuadro 10. Parámetros nutricionales en la prueba de aceptación empleando el extracto del mangostán (EM) y el producto comercial XanGo® (Xg), administrados por 21 días en ratas de laboratorio Noruega albina cepa Wistar. Los diferentes valores son la media ( $n=3$ )  $\pm$  error estándar ( $P<0.05$ ).**

Variable	Tratamientos			
	Agua	EM 50%	EM 25%	Xg
Peso final (g)	266 $\pm$ 0.6b	313 $\pm$ 0.88a	265 $\pm$ 0.33b	202 $\pm$ 0.94c
Ganancia total (g)	44 $\pm$ 0.88a	47 $\pm$ 0.33a	1 $\pm$ 0.42b	-58 $\pm$ 0.67c
Ganancia de peso (g/día)	2.9 $\pm$ 0.75a	3.1 $\pm$ 0.33a	0.07 $\pm$ 0.40b	-3.8 $\pm$ 0.75c
Consumo de alimento (g/día)	15.5 $\pm$ 0.94a	14.7 $\pm$ 1.14a	13.5 $\pm$ 0.33a	13.2 $\pm$ 1.3a
Consumo biomedicamento (mL/día)	39.8 $\pm$ 0.67b	36.7 $\pm$ 0.33b	43.7 $\pm$ 0.94a	15.7 $\pm$ 0.33c
Índice de eficiencia alimenticia	1.9 $\pm$ 1.15a	2.1 $\pm$ 1.14a	0.005 $\pm$ 0.88b	-0.3 $\pm$ 0.7c
Índice de conversión alimenticia	5.3 $\pm$ 1.15c	4.7 $\pm$ 1.15c	193 $\pm$ 0.4b	3411 $\pm$ 0.3a

\*Medias de diferente literal indica diferencia estadística entre grupos.

En la prueba de inoculación con *Staphylococcus spp.*, en el alimento para ratas, reveló que no existe diferencia significativa en el grupo control ( $-16\pm 1.15\text{g}$ ) y extracto de mangostán 50% ( $-22\pm 0.88\text{g}$ ). Por el contrario la pérdida de peso, reveló significancia diferente, al grupo con extracto de mangostán al 25% ( $-2\pm 0.33\text{g}$ ) y el XanGo® quien aumento peso ( $11\pm 0.7\text{g}$ ). Respecto a la temperatura inicial y final entre grupos ( $36\pm 1^\circ\text{C}$ ) no registró diferencia significativa.

A pesar de los datos que reveló el XanGo®, en la modulación de enterobacterias ( $\log^*\text{UFC/mL}$ ), y en la protección del tracto gastrointestinal con la infestación inducida

por *Staphylococcus spp.*, no se prosigue su evaluación posterior en la prueba de comportamiento de las becerras por tratarse de una especie con fines productivos (a diferencia de las ratas), y debido a variables de su composición, aspectos técnicos observados y económicos limitantes.

#### 4.3. Prueba de comportamiento preliminar en becerras

En la prueba de comportamiento preliminar (Cuadro 11), el peso inicial promedio de las becerras fue  $38.7 \pm 1.5$  Kg, el perímetro torácico promedio de las becerras fue  $75.6 \pm 2.1$  cm y la altura de las becerras fue  $75.4 \pm 1.9$ . Con respecto al peso final (Kg), ganancia total (Kg), ganancia de peso (g/día), perímetro torácico (cm) y talla final (cm) entre grupos, no hubo una diferencia significativa. Con referencia al consumo de alimento existió diferencia significativa entre tratamientos ( $P < 0.05$ ), que registra en el grupo del extracto de mangostán 50% con la xantona 9-xanthene® ( $4467 \pm 1.7$  g), del extracto de mangostán 100% ( $3433 \pm 1.14$  g), y del grupo control ( $550 \pm 86.6$  g). En el consumo del sustituto de leche en solución líquida existió diferencia significativa ( $P < 0.05$ ) en el grupo control ( $97 \pm 4.04$  L) con respecto los otros dos grupos. El índice de conversión alimenticia fue diferente significativamente entre grupos ( $P < 0.05$ ), siendo un factor importante en los parámetros productivos de las unidades productivas lecheras.

**Cuadro 11. Prueba de comportamiento preliminar de becerras de la raza Holstein-friesian recibiendo el extracto de mangostán (EM) a diferentes concentraciones y de la xantona 9-xanthene® (9X) por 21 días. Los diferentes valores son la media (n=3)  $\pm$  error estándar ( $P < 0.05$ ).**

Variable	Tratamientos		
	Agua	EM 50%+9X	EM 100%
Peso final (kg)	$43.3 \pm 2.3a$	$51.3 \pm 2.3a$	$47 \pm 1.0a$
Ganancia total (kg)	$5.3 \pm 2.03a$	$7.0 \pm 0.0a$	$8.3 \pm 1.2a$
Ganancia de peso (g/día)	$252 \pm 96.6a$	$333 \pm 0.0a$	$395 \pm 57.2a$
Consumo de alimento (g)	$550 \pm 86.6c$	$4467 \pm 1.7a$	$3433 \pm 76.8b$
Consumo de sustituto de leche (L)	$97 \pm 4.04a$	$78 \pm 0.6b$	$69 \pm 1.9b$
Índice de conversión alimenticia	$0.9 \pm 2.9c$	$1.6 \pm 2.3b$	$2.4 \pm 4.6a$
Perímetro torácico final (cm)	$79.3 \pm 1.8a$	$84.7 \pm 1.5a$	$81.7 \pm 0.3a$
Talla final (cm)	$79.6 \pm 0.3a$	$84.3 \pm 2.6a$	$81 \pm 0.6a$

\*Medias de diferente literal indica diferencia estadística entre grupos.

#### 4.4. Prueba de comportamiento en becerras lactantes

Los valores obtenidos de la inmunidad pasiva de inmunoglobulina IgG sérica ( $7.9 \pm 0.5$  mg/dL) fue el promedio determinado para los tres grupos de becerras de la raza Holstein friesian. En la prueba de comportamiento (Cuadro 12), el peso promedio de las becerras fue  $38 \pm 1.9$  Kg, el perímetro torácico promedio de las becerras fue  $75.3 \pm 15$  cm y la altura promedio de las becerras fue  $75.6 \pm 1.7$ . Los parámetros de peso final (Kg), ganancia por animal (Kg), ganancia de peso al día (g), índice de conversión alimenticia, (Kg), perímetro torácico (cm) y talla final (cm), fueron similares entre grupos; extracto de mangostán al 25% con la xantona 9-xanthene®, al grupo con extracto de mangostán 50%, no se logró demostrar una diferencia significativa ( $P < 0.05$ ). En el consumo de alimento existió diferencia significativa entre tratamientos ( $P < 0.05$ ), donde hubo contraste entre extracto de mangostán 25% con la xantona 9-xanthene® ( $40.2 \pm 0.1$  kg) y grupo control ( $32 \pm 2.3$  kg). En el consumo del sustituto de leche en solución líquida existió diferencia significativa ( $P < 0.05$ ) entre el grupo control ( $166 \pm 3.5$  L) *versus* el grupo de extracto de mangostán 25% con la xantona 9-xanthene® y el extracto de mangostán 50% ( $152 \pm 1.2$  L y  $145 \pm 2.9$  L), respectivamente.

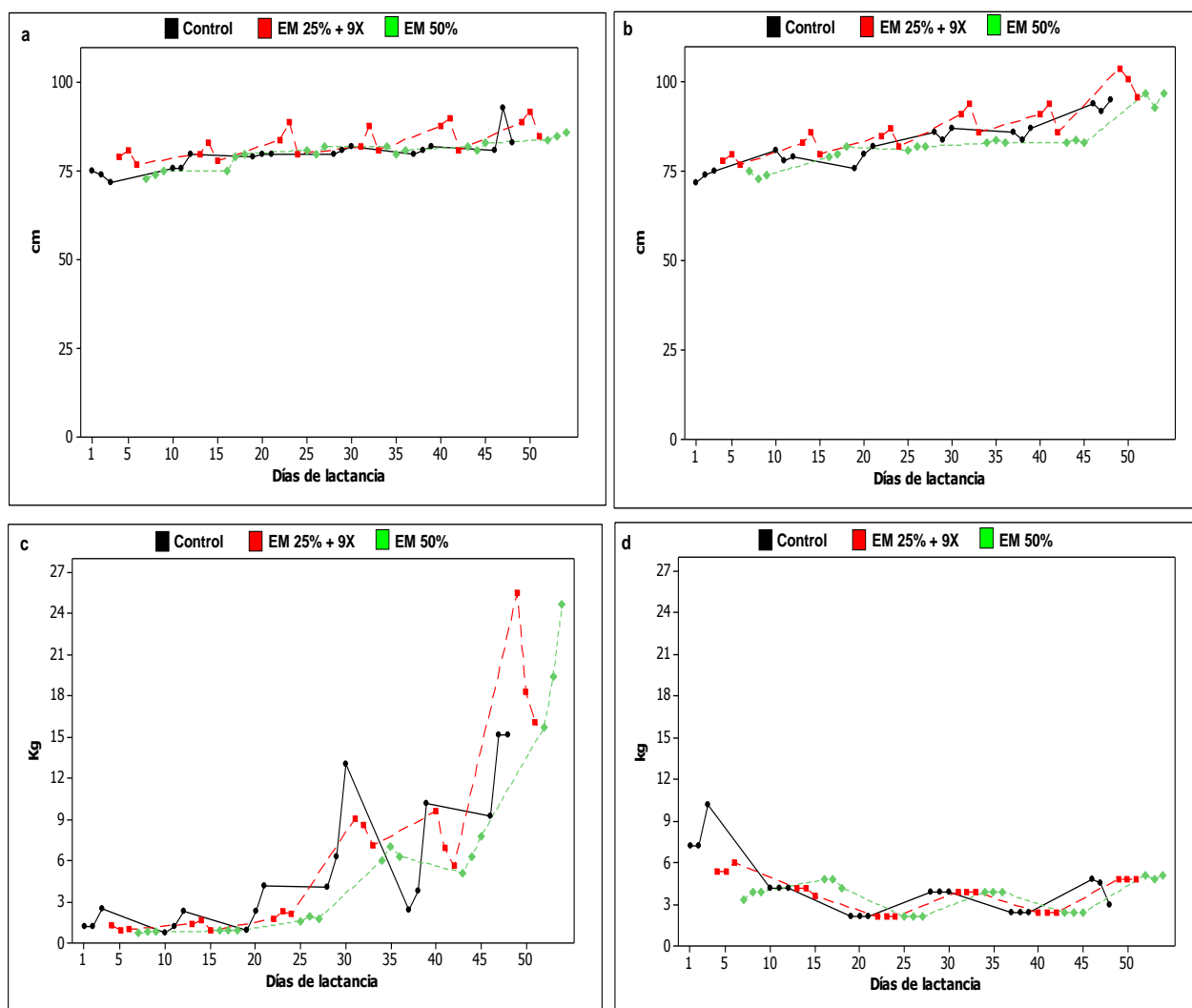
**Cuadro 12. Prueba de comportamiento en becerras de la raza Holstein friesian a las que suministró el extracto de mangostán (EM) a diferente concentración y la xantona 9-xanthene® (9X) por 60 días. Los diferentes valores son la media (n=3)  $\pm$  error estándar ( $P < 0.05$ ).**

Variable	Tratamientos		
	Agua	EM 25% + 9X	EM 50%
Peso final (kg)	$73 \pm 2.1a$	$91.3 \pm 6.7a$	$74.7 \pm 3.7a$
Ganancia por animal (kg)	$35 \pm 2.5a$	$47 \pm 5.3a$	$36 \pm 3.5a$
Ganancia de peso (g/día)	$572 \pm 36.5a$	$883 \pm 88.2a$	$600 \pm 57.7a$
Consumo de alimento (kg)	$32 \pm 2.3b$	$40.2 \pm 0.1a$	$36.2 \pm 0.1ab$
Consumo de sustituto de leche (L)	$166 \pm 3.5a$	$152 \pm 1.2b$	$145 \pm 2.9b$
Índice de conversión alimenticia	$0.9 \pm 0.1a$	$0.9 \pm 0.1a$	$1.0 \pm 0.1a$
Perímetro torácico final (cm)	$93.7 \pm 0.9a$	$100.3 \pm 2.3a$	$95.7 \pm 1.3a$
Talla final (cm)	$85.7 \pm 3.7a$	$89.7 \pm 2.0a$	$85 \pm 0.6a$

\*Medias de diferente literal indica diferencia estadística entre grupos.



Se ilustra (Figura 10) el desempeño físico y parámetros nutricionales en la prueba de comportamiento en becerras de la raza Holstein-friesian a las que se les suministró en su alimento diferentes concentraciones del extracto de mangostán y la xantona 9-xanthene® durante 60 días de la evaluación, donde el grupo que consumió los compuestos biomedicamentosos con el extracto de mangostán 25% y la xantona 9-xanthene® fueron constantes en el desempeño físico, y siendo significativo ( $P<0.05$ ) en el consumo de alimento y sustituto de leche.



**Figura 10. Desempeño físico; talla (a) y perímetro torácico (b). Y parámetros nutricionales; consumo de alimento (c) y consumo de sustituto de leche (d) en la prueba de comportamiento (60 días) con el extracto del mangostán (EM) a diferente concentración y de la xantona 9-xanthene® (9X) en becerras de la raza Holstein-friesian.**

#### 4.5 Bacterias mesófilas identificadas en las heces de becerras

Fue significativa la composición de bacterias mesófilas (UFC) de las heces de becerras (Cuadro 13), entre tratamientos; 1) extracto de mangostán 50% 2) extracto de mangostán 25% con xantona 9-xanthene®; y 3) control (4639±1425a; 3279±1312b; 1961±684c, respectivamente).

**Cuadro 13. Bacterias mesófilas (UFC) aisladas de las heces de becerras de la raza Holstein-friesian suministradas con extracto de mangostán (EM) a diferente concentración y la xantona 9-xanthene® (9X) por 60 días. Los diferentes valores son la media (n=9) ± error estándar (P<0.05).**

Grupo	Mesófilas
Control	1961±684c
Extracto 25% + 9-xanthene®	3279±1312b
Extracto de mangostán 50%	4639±1425a

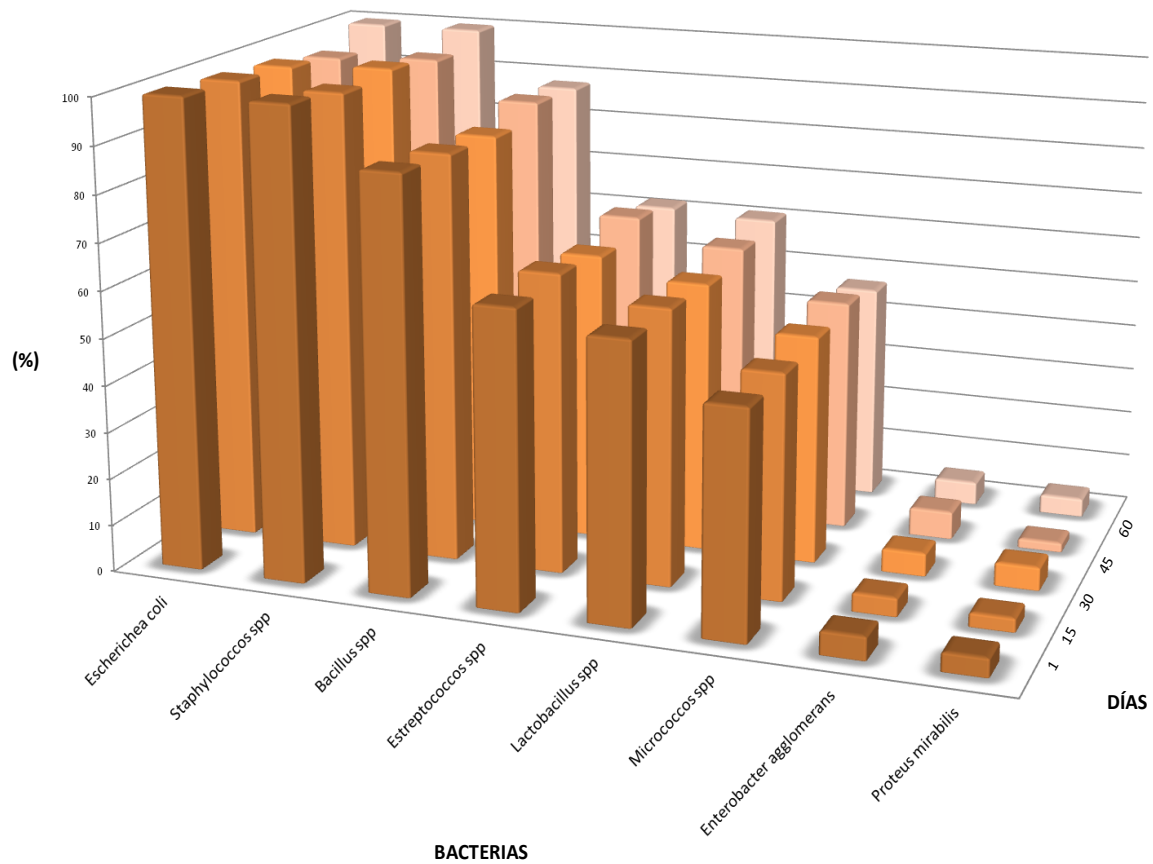
\*Medias de diferente literal indica diferencia estadística entre grupos.

#### 4.6 Bacterias coliformes identificadas en las heces de becerras

Se registró la composición bacteriana (%) identificadas en el total de las muestras (n=45) de las heces de las becerras durante los 60 días de evaluación (Figura 11), para los 3 tratamientos; 1) control; extracto de mangostán 25% con xantona 9-xanthene®; y 3) extracto de mangostán 50%. La cual fue: *Escherichea coli* 100%, *Staphylococcus spp.*, 100%, *Bacillus spp.*, 88%, *Streptococcus spp.*, 63%, *Lactobacillus spp.*, 59%, *Micrococcus spp.*, 48%, *Enterobacter agglomerans* 5%, y *Proteus mirabilis* 4%.

Los resultados registrados en la prueba de comportamiento en becerras lactantes fueron trascendentes, considerando la decisión de reducir la concentración del extracto de mangostán y mantener la misma dosificación (5mg) de la xantona 9-xanthene®, fue importante sus efectos donde se observó el potencial sinérgico de la xantona, durante toda la fase de lactancia de las becerras (60 días), la cual reveló un mejor consumo

voluntario de las becerras y se promueve la microflora benéfica (bacteria mesófilas) con el extracto de mangostán al 50%, así como al 25% adicionado con la xantona 9-xanthene®.



**Figura 11. Porcentaje de bacterias coliformes identificadas en las muestras de heces fecales (n=45), de becerras de la raza Holstein-friesian en la prueba de comportamiento con el extracto de mangostán (EM) y la xantona 9-xanthene® (9X).**

## V. DISCUSIÓN

De acuerdo con Kmicikewycz (2011) y Wells (1996), una de las situaciones comunes que se presentan en las unidades productivas lecheras, es la falta de asimilación de nutrimentos siendo un factor de inmunosupresión que predispone los problemas infecciosos en animales jóvenes, específicamente relacionado a trastornos digestivos. Por otra parte, un mal manejo de la calidad de los insumos alimenticios, por la contaminación de microorganismos patógenos puede inducir la transmisión de enfermedades en este tipo de animales y éstas pueden ser contagiosas de riesgo frecuente. Además Krauss (2003) y Wolter (2004), también describen que puede relacionarse con problemas de salud pública, por ejemplo, el consumo de leche contaminada por enterobacterias puede ser un factor de zoonosis.

En este sentido, González (2011), Duran (2012) y Weaver (2000), describen que las infecciones gastrointestinales es la problemática de mayor impacto durante la etapa de crianza, sobre todo en los primeros dos meses del desarrollo de las becerras para reemplazo, es importante evaluar nutricionalmente las raciones alimenticias y el uso de complementos nutricionales como promotores y estimulantes de la respuesta en el sistema inmune de los animales lactantes. En este estudio con la finalidad de analizar el estatus inmunológico de las becerras, la que reveló que los niveles de inmunidad pasiva de las becerras estuvieron por debajo de los niveles de IgG deseables. Ya que Wells (1996), Herbein (2005), y Goodden (2009), consideran importante, que las becerras deben ingerir el calostro dentro de las primeras 6 a 12 h después del nacimiento, para que puedan tener concentraciones significativas de inmunoglobulinas IgG en suero ( $\geq 10.0$  mg/dL). Siendo también determinante la genética y la calidad de la alimentación de las becerras en la etapa de lactación. El diseño de los calostros sintéticos según Brooke (2005), Huyghebaert (2005) y Steiner (2012), se basa en adicionar ingredientes biotecnológicos, como son los complementos naturales y compuestos biomedicamentosos que tienen potencial bioactivo en la alimentación de animales neonatos y puedan sustituir los promotores antimicrobianos para disminuir la resistencia bacteriana a estos.

La administración de los compuestos biomedicamentosos de acuerdo con Allen (2012), Drackley (2005), Martínez (2008) y Oliver (2003), es para el control de patógenos como

las enterobacterias, pueden regular la población de estas en los organismos, siendo recomendable esta práctica, como los insumos alimenticios naturales; que a continuación se describen; granos mejorados, núcleos o concentrados biodisponibles, forrajes de alta digestibilidad, sustitutos de leche de diseño biotecnológicos, todos con la finalidad de promover una producción orgánica y ecológica, que puedan ser sustentable en animales lactantes. Esto lo corroboran Brooke (2005), Buitenhuis (2011) y Kmicikewycz (2011), que coinciden que actualmente, es necesario evitar la práctica del uso de harinas de cárnicos, subproductos de origen animal, promotores de crecimiento con antimicrobianos, hormonales sintéticos, etc., porque además, de prevenir la contaminación de patógenos, en el proceso de elaboración de los alimentos para el consumo de los animales lactantes, se necesita reforzar la capacidad de respuesta del sistema inmune de estos ante la presencia de enteropatógenos que son comunes en las unidades productivas intensivas lecheras. Ya que en este estudio, se demostró la presencia de enterobacterias que fueron identificadas en las muestras leche recolectadas durante el proceso experimental, comprobando que están latentes en las unidades productivas lecheras como se hizo referencia anteriormente.

Bajo estos principios, Gibbons (2005), Newman (2000) y Raskin (2002), promueven la evaluación *In Vitro* de plantas, sus componentes y/o fracciones de origen natural para la elaboración de antibacterianos es importante, ya que con esta búsqueda de nuevas moléculas bioactivas puede desarrollar nuevos biomedicamentos para control de enfermedades infecciosas en humanos y animales. Por esta razón, Govinchari (1971), Jefferson (1970), Mazid (2011), Othman (1995), Peres y De Oliveira (2000) y Vishu (2010a), han evaluado al mangostán para estas aplicaciones, el cual es originario del Sudeste Asiático y contiene un gran número de sustancias biológicamente activas, que incluye catequinas, estilbenos, polisacáridos, flavonoides, vitaminas y fenoles entre los cuales destacan las xantonas, que estas pueden ser el factor antioxidante y antibacteriano del fruto.

La actividad antibacteriana de los extractos la describen Mahabusarakam (1987), Macleod (1982) y Mazid (2011), y confirman que se debe en parte a la presencia de constituyentes químicos y fracciones fenólicas. Pero de acuerdo a Andres (2010), Macleod (1982), Mahabusarakam (1986), Mohana (2008), Palakawong (2010) y Vishu (2010a), La fragmentación de los componentes químicos que constituyen el extracto

como la materia volátil de flavonoides, los fenoles, las sustancias solubles o no solubles durante el proceso de extracción, puede reducir o eliminar el potencial de acción antibacteriana, lo que indica un efecto sinérgico de los activos, compuestos o equivalente.

En este estudio, se tomó en cuenta los compuestos biomedicamentosos por su origen orgánico, y que pudieran tener una acción bioactiva en sus mezclas y un efecto nutricional en los animales experimentales. Se determinó la composición química proximal del extracto de mangostán, el cual demostró que la humedad, contiene una parte de materia volátil (Cuadro 14, anexos), no determinando el total de sustancias activas del extracto, el cual se usó disolvente etanol para su elaboración. Esta situación se contemplo también en el XanGo® por las variables en su composición y por que además se le adiciona en su formula benzoato de sodio como conservador. Por esta razón se evaluó la xantona 9-xanthene y la nanocelulosa con una sola variable de medición, siendo el efecto en los diámetros de inhibición de sensibilidad bacterianos el parámetro a observar en las pruebas *In Vitro*.

De los resultados obtenidos en las pruebas *In Vitro* a las 24 h de incubación (Figura 8), los compuestos biomedicamentosos presentaron el mayor potencial de acción, fueron el XanGo®, el extracto de mangostán y la xantona 9-xanthene®, para el grupo de enterobacterias. Y por el contrario a las 48 h de incubación fueron mínimos los diámetros de inhibición de los compuestos biomedicamentosos, pudo haber sucedido porque son productos orgánicos y pueden estar sujetos a un proceso fermentativo y tienden a degradarse por el efecto del tiempo y exposición a la temperatura, que de acuerdo a Chivapat (2011), Mohana (2008) y Salviet (2010), también describen que estos factores influyen en la composición química y pH, por lo que pueden presentar diferencias en la acción biológica y microbiológica.

También se determinó la concentración óptima de sensibilidad bacteriana *In Vitro* a las 48 h de incubación del extracto de mangostán (100%, 50% y 25%) donde reveló halos de inhibición mínimos independientemente de la dilución (Cuadro 8), esto lo confirman Macleod y Pieris (1982) y Palakawong (2010), donde la concentración puede influir directamente en la eficacia de los extractos. Está situación se presentó también en la concentración (mg) de la xantona 9-xanthene® determinada en la prueba *In Vitro* a 24 h

de incubación, donde la sensibilidad para este mismo grupo bacteriano registró mínimos diámetros de inhibición (Figura 9).

Por otra parte, se identificó *Escherichia coli*, en muestras de leche, que tiene presencia mundial, motivo que se realizó el estudio en Hessen, Alemania. Con el propósito de registrar el efecto de sensibilidad del extracto de mangostán, la 9-xanthene® y nanocelulosa y sus mezclas, los cuales reveló nulos diámetros de inhibición (Cuadro 9), como lo reportan también Palakawong (2010) y Sundaram (1983), con el extracto de mangostán. Esto trascendente en la salud pública y en la medicina veterinaria, ya que estos organismos coliformes son patógenos latentes e incidentes de enfermedades digestivas principalmente de los bovinos lecheros, y potencialmente pudieran inducir a la zoonosis en la población en general, por el consumo de alimentos contaminados por estos patógenos. Por su parte, Buitenhuis (2011), Krauss (2003) y Vorauthikunchai (2004), consideran que éste grupo bacteriano también pueden estar presentes en diferentes condiciones de exposición patológicas en las explotaciones ganaderas, y su importancia de estudio a nivel mundial radica por sus características genómicas que presentan resistencia a los antibióticos.

En el caso de la nanocelulosa, es importante señalar que no tuvo efectos relevantes como inhibidor de crecimiento de enterobacterias, por lo que el diámetro de inhibición fueron nulos, aun cuando se mezcló con otros compuestos biomedicamentosos; como el extracto de mangostán y la 9-xanthene®. Por lo que Charalambos (2010), demuestra que su diseño es para utilizarse como vehículo acarreador de partículas bioactivas, esto influye en la eficiencia del rendimiento de los nutrientes. También Kirk (1998), describe que la nanocelulosa por sus características naturales se ha propuesto usarla con interés antioxidante y precursores para la dinamia de activos dirigido al órgano blanco. Como lo corrobora Fernández (2012) en principios nutricionales, que indica que puede potencializar el transito de nutrimentos durante el recorrido intestinal. La producción de nanocelulosa a partir de fibras naturales se ha vuelto realmente significativa para su uso en las bases de la farmacología aplicada en la terapéutica y con capacidad para su uso en la biomedicación como lo señala Charalambos (2010).

De acuerdo a los compuestos biomedicamentos que presentaron el mayor potencial de acción en la pruebas *In Vitro*, se evaluaron en la prueba de aceptación en ratas de

laboratorio y se decidió solo usar el extracto de mangostán adicionado con la xantona 9-xanthene® en la prueba de comportamiento en becerras lactantes. No se tomó en cuenta los principios o fundamentos farmacológicos porque estos compuestos biomedicamentosos no son en su totalidad fármacos por lo tanto, no son regulados por la Administración de drogas y Alimentos (por sus siglas en inglés FDA), como lo reporta Morton (2005) y Templeman (2008). Por otra parte, Mohana (2008) usó como controles positivos de inhibidores bacterianos a la gentamicina y estreptomina que tienen amplio espectro para bacterias Gram-positivas y Gram-negativas en comparación con extractos herbolarios. Siendo relevante para nosotros el presente estudio, el cual reveló que el XanGo® y el extracto de mangostán mostraron significativos resultados en el diámetro de inhibición para enterobacterias, y de acuerdo a Tang (2009), la xantona 9-xanthene® puede tener actividad inmuno-estimuladora.

En la prueba de aceptación en ratas, se evaluó el producto comercial XanGo® y el extracto de mangostán a diferente concentración, este último con antecedentes de uso popular en el Sudeste Asiático como lo describe Morton (1987), Phonghachit (1994) y Pedraza-Chaverri (2008). Al administrarlo (vía oral) en las ratas no presentó toxicidad como se demostró en esta prueba de aceptación (21 días), siendo solo una fase sub-aguda, donde los efectos del extracto de mangostán también lo describe Vishnu (2010c), que considera que es determinante el tiempo de evaluación, por lo que es necesario realizar estudios prolongados para determinar posibles efectos crónicos y tóxicos en las ratas de laboratorio. En esta prueba de aceptación, fue similar el consumo de alimento, consumo acuoso de los compuestos biomedicamentosos, la ganancia de peso y rendimiento alimenticio del grupo control y del extracto de mangostán al 50% (Cuadro 10). Por el contrario se presentó la tendencia de disminución del peso corporal del grupo que consumió el XanGo®. Siendo también factor determinante el número poblacional de enterobacterias cuantificadas en las heces de los animales. Esto lo describe Huerta (2004), Fernández (2012), Quezada (2012) y Steiner (2012), que indican que la salud intestinal se debe al equilibrio poblacional de patógenos y por el contrario, una microflora benéfica puede aumentar la digestibilidad de los nutrientes con tendencia a la mejora en el desempeño productivos de los animales; consumo de alimento, ganancia de peso y conversión alimenticia. En este sentido, Templeman (2008) y Vishnu (2010c), describen las bondades naturales del mangostán y su uso en la alimentación sin presentarse aspectos toxicológicos por su consumo. Por lo que en estos datos



preliminares en la prueba de aceptación registrados también fueron para determinar la palatabilidad y efectos *In Vivo* con la administración *ad libitum* con el XanGo® y el extracto de mangostán, y con lo los cuales fueron evaluados en condiciones experimentales y no con fines productivos.

Por otra parte, cuando se inoculó el alimento con *Staphylococcus spp* y se administró a las ratas, estas fueron relativamente resistentes a la infección como también lo reporta Cohn (1962), confirmando que se necesitan grandes dosis de inóculo para producir una enfermedad letal en los animales de laboratorio, solo presentaron disminución del peso corporal los grupos control, y extracto de mangostán (50% y 25%) tratados por el aumento de peristaltismo intestinal e incremento de excreción de heces, a excepción del grupo que consumió el XanGo®, que mantuvo el peso corporal siendo significativo, por lo que promueve la protección intestinal y equilibró los patógenos y mantuvo la microflora benéfica. Finalmente los grupos no presentaron aumento de la temperatura corporal por efecto de infección.

De acuerdo a los datos generados en la prueba *In Vitro* y en la prueba de aceptación, a pesar lo que reveló el XanGo® se decidió no proseguir su evaluación en las siguientes etapas experimentales en el comportamiento de las becerras por tratarse de una especie con fines productivos (a diferencia de las ratas), y debido a variables de su composición, aspectos técnicos y económicos limitantes. Por lo tanto, se decidió evaluar el extracto de mangostán a una concentración del 50% adicionado con la xantona 9-xanthene® los cuales, se administraron a becerras con el sustituto de leche. En esta prueba, se demostró que el consumo de alimento voluntario fue significativo y condiciona mejor conversión alimenticia a comparación del grupo con solo el extracto de mangostán 100% y del grupo control, como se determinó en la prueba preliminar (Cuadro 11). Se reveló en esta prueba que no fue significativa; la ganancia de peso, la altura y el perímetro torácico de las becerras entre los tratamientos.

En la prueba de comportamiento en becerras durante toda la lactancia (60 días), fue independiente a los datos generados en las pruebas anteriores. Se tomó la decisión de reducir concentración del extracto de mangostán al 25% adicionado con la misma cantidad de la xantona 9-xanthene®, y el extracto solo al 50%, condición decidida para revelar la protección de este compuesto biomedicamentoso al contacto real de

patógenos latentes en las instalaciones de crianza de becerras en la Asociación Cooperativa Lechera, con antecedentes de resistencia de antibióticos por patógenos específicos. Por otra parte, esta disminución de la concentración del extracto de mangostán pero con la misma cantidad de la xantona, fue con la finalidad de retar la capacidad de aumentar la potencialidad de dicho compuesto biomedicamentoso en esta etapa de crianza, el cual demostró que existe un aumento en el consumo de alimento en los grupos tratados con los compuestos biomedicamentosos en comparación con el control (Cuadro 12), siendo significativo la eficiencia en el grupo de becerras que consumió el extracto de mangostán 25% con la xantona 9-xanthene® que puede influir en la condición corporal y parámetros productivos en la etapa de productiva de los animales, debido a que existe una adaptación a más temprana edad del consumo de alimento concentrado y obteniendo los nutrientes necesarios para su crecimiento, salud y mejora los parámetros sanguíneos como lo reporta Duran (2012), Kmicikewycz (2011), Fernández (2012), Ridell (2010) y Vishu (2010b). Los demás datos registrados; ganancia diaria de peso, conversión alimenticia, altura y perímetro torácico no se demostró diferencias entre tratamientos.

Por otra parte, se demostró que la administración de este tipo de compuestos biomedicamentosos influye en la composición bacteriana del tracto gastrointestinal de las becerras ya que la composición en las bacterias mesófilas entre los grupos tratados y el grupo control (Cuadro 13). Para el grupo de organismos coliformes solo se identificaron y se registraron en porcentaje de acuerdo a su presencia del total de muestras: *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Streptococcus spp.*, *Micrococcus spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Bacillus spp.*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter agglomerans*, (Figura 11), estas últimas del género *enterobacteriaceae* sensibles de crecimiento por el extracto de mangostán y la xantona 9-xanthene®, demostrado en este estudio. Recomendaciones que hacen, Fernández (2012), Gaggia (2010), González (2011), Kmicikewycz (2011), y Villoch (2010), que el adicionar complementos naturales en la alimentación animal, pueden ejercer una acción inhibitoria en coliformes y aumentar la microflora benéfica como las bacterias mesófilas que influyen en la salud intestinal, equilibrio poblacional y digestibilidad de los nutrientes de los animales neonatos y/o jóvenes mejorando el consumo voluntario de estos y así se promueve el rendimiento de los alimentos y forrajes, disminuyendo el alimento líquido sin interferir en la administración de otro tipo de tratamiento terapéutico.

El aumento en el consumo voluntario de alimento por los animales jóvenes es importante como coinciden Gaggia (2010) Litherland (2010), Martínez (2008), Moreno (2005), Oliver (2003) y Quezada (2012), que describen que su función es en el mantenimiento, crecimiento y desarrollo de los diferentes procesos fisiológicos. Además, el consumo voluntario es una diligencia compleja que incluye, palatabilidad del alimento, reconocimiento del mismo y los movimientos necesarios para consumirlo, la valoración sensorial, la iniciación del consumo y la deglución. A mayor cantidad consumida en el tracto digestivo, será proporcionalmente los nutrimentos, absorbidos y metabolizados. Por otra parte, el consumo voluntario es afectado por los nutrimentos requeridos para su nivel de producción genéticamente determinado. La habilidad del animal para consumir dichos nutrimentos estará determinada también por el ambiente, la capacidad física de su tracto digestivo, la composición de la ración alimenticia y por desbalances o excesos de nutrimentos particulares. El ambiente afecta mecanismos fisiológicos independientes de la composición de la ración alimenticia, aunque diferentes concentraciones pueden afectar la habilidad de los animales para adaptarse al estrés ambiental. Cuando los animales son pre-rumiantes, otro factor de mejora en el desempeño de los animales es la condición fenotípica y genética individual así como las condiciones zoonosanitaria y de bioseguridad de cada unidad de producción intensiva.

En el caso desarrollo físico de becerras para producción de leche, el consumo voluntario de alimento es importante ya que conlleva a la mayor ingesta de nutrientes y cuando entran en la fase productiva, se evalúa las características fisiológicas; peso corporal, altura, longitud corporal, perímetro torácico, diámetro pélvico, perímetro pélvico, cambios de peso y edad a la pubertad, cambios de peso y edad a primer servicio y tamaño de ubre.

Por lo tanto, en este trabajo se determinó que la biomedicación es una alternativa en el tratamiento de infecciones digestivas causado por patógenos enterobacterianos en la crianza de becerras lactantes. En este estudio se determinó la ganancia de peso y ahorro en el consumo del sustituto de leche proporcionó instrumentos para mejorar la terapéutica en la práctica de la Medicina Veterinaria mediante complementos naturales. Es importante continuar y consolidar la línea de investigación de los biomedicamentos mediante estudios integrales para beneficio en la salud humana y animal.

En este sentido, es primordial establecer otros modelos para determinar la interacción de los elementos bioactivos en la modulación microbiana del tracto gastrointestinal así

como el efecto fisiológico en los animales; como ejemplo el estímulo del crecimiento de las vellosidades intestinal (longitud, punta y línea de la cripta, profundidad, etc.) optimizando la absorción de nutrientes y como consecuencia mejora del sistema inmune que promueve una mejor defensa ante la presencia de patógenos y que promueva la salud intestinal.

La finalidad es implementar estas alternativas terapéuticas y nutricionales, biológicamente activas con potencial para establecer su uso en la Medicina por que serán sin duda, los complementos alimenticios naturales quienes podrán expandir las áreas de investigación biotecnológica.

## VI. CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos bajo las condiciones del presente estudio se puede mencionar que la actividad antibacteriana *In Vitro* de los compuestos biomedicamentosos el XanGo®, el extracto del mangostán y la xanthona 9-xanthene® fue moderada para enterobacterias.

El producto comercial XanGo® disminuyó la población de enterobacterias en heces de ratas. Los compuestos biomedicamentosos no presentaron toxicidad en las ratas.

Aumentó la cantidad de bacterias mesófilas con los compuestos biomedicamentosos del extracto de mangostán al 50% y el extracto de mangostán adicionado con la xanthona 9 xanthene®.

## VII. LITERATURA CITADA

AGUILAR, R.J., NAHED, M., PARRA, L., GARCÍA y B., FERGUSON., 2012. Livelihoods and approximation of livestock systems to organic production standard in Villaflores, Chiapas, Mexico. *Avances de Investigación Agropecuaria* 16: 21-51

ALEXEEFF V.G., B.J. FAUST, M.L., AUGUST, C., MILANES, K., RANGLES, L., ZEISE, and J. DENTON, 2012. Screening method for assessing cumulative impacts. *Int. j. environmental Public Health* 9: 648-659

ALLEN J.D., 2012. Manangement and nutrition factors affecting rumen development in neonatal calves. XXXVI Congreso Nacional de Buiatría. Mérida Yucatán México. p 30-42

ANDRES, C.L., R.A., MEDINA, R., LLORACH, S.M., URPI, N., KHAN, B.G., CHIVA, R.R., ZAMORA, R.M., ROTCHES and R.M., LAMUELA, 2010. Compuestos fenólicos: Química y contenido en frutas y vegetales. p 53-88. *In* De la Rosa L.A., P.E., Álvarez y A.G.A., González. (ed) *Fruit and vegetable phytochemicals; Chemistry, Nutritional value and stability*. 2010. Wiley-Blackwell Publishing New Delhi, India.

AOAC, 1999. Official methods of analysis of International Association of Agricultural Chemicals; Contaminants: Drugs and Food Composition, Additives; Natural conteneirs, Washington, DC. The Scientific Association Dedicated to Analytical Excellence® 16 th edition.

ARMIJO J.A., 2003. Farmacocinética: Absorción, Distribución y Eliminación de los Fármacos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, *Farmacología Humana*, 4ta edición. Masson. Barcelona.

ASAI F.,M. LINUMA, T. TANAKA, and H. TOSA, 1995. A xanthone from pericarps of *Garcinia mangostana*. *Phytochemistry* 39, 943-944

BALASUBRAMANIAN, K., and K. RAJAGOPALAN, 1988. Novel xanthenes from *Garcinia mangostana*, structures of BR-xanthone-A and BR-xanthone-B. *Phytochemistry* 27: 1552-1554

BARDANA E.J., 1985. Recent developments in immunomodulatory therapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 5: 423- 437

BARONE D., et al. 2000. Guía medica de remedios caseros. PARSON/WALSON PRESS. PWP. ISBN 968-28-0338-1

BARRIO DE PEDRO, J.C., 2011. Production and Economic Results of a Case Study on Asturian Dairy Farms (2004-2007 Data): A Comparison Between Conventional and Ecological Systems. *Revista Líder* 19: 9-37

BEGUM N.S., C. GOPALAKRISHNAN and L. KAMESWARAN, 1982. Anti ulcer and antimicrobial activities of gartanin, a xanthone from *Garcinia mangostana* Linn. *Bull Islam* 20:518-521

BENNET G. L.H., 1989. Xanthenes from Guttiferae. *Phytochemistry* 28: 967-998

BIDAUD O., P. HOUFFSCHMITT and J. SWINKELS, 2008a. Bovine mastitis pathogens isolated from subclinical and clinical mastitis in France WBC Abstract Book. 25th World Buiatrics Congress. Budapest, Hungry. p 41

- BIDAUD O., J. SWINKELS and M. BONNIER, 2008b. Antibiotic susceptibility of *Staphylococcus aureus* strains isolated from bovine mastitis milk in France. WBC Abstract Book. 25 th World Buiatrics Congress. Budapest, Hungry. p 42
- BIODIVERSITY INTERNATIONAL, 2008. Report Mangosteen production in Asia, Pacific and Oceania. International Research Institute. p 1-194
- BONILLA S.P., 2011. Identificación de los genes SED y SEI de *Staphylococcus aureus* para el diagnóstico de Mastitis Bovina. Tesis de Maestría. Universidad Veracruzana. México.
- BROOKE H., 2005. Nutrient needs of the inmune system. p 58-69 *In* Proceedings of the 3rd MID-Atlantic nutrition conference. Edit. Zimmermann. March 23-25, Timonium, Mariland p 1-214
- BUITENHUIS, B., M.C. RONTVED, M.S. EDWARDS, L.K. INGVARTSEN, y P. SORENSEN, 2011. Análisis profundo de genes y mecanismos que involucran glándula mamaria y la patogénesis por *Escherichia coli* en la mastitis de Bovinos. Biomed Central Genomics Ltd 12: 130
- CAIUS, J., 2003. The Medicinal and Poisonous Plants of India. Scientific Publishers, India p. 527
- CHAIRUNGSRILERD, N., K. TAKEUCHI, Y., OHIZUMI, S., NOZOE, AND T., OHTA, 1996a. Mangostanol, a prenyl xanthone from *Garcinia mangostana*. *Phytochemistry* 43: 1099–1102
- CHAIRUNGSILERD, N., K.I. FURUKAWA, T., OHTA, S., NOZOE, AND Y., OHIZUMI, 1996b. Pharmacological properties of a-mangostin, a novel histamine H1 receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 314: 351–356
- CHAIRUNGSRILERD N., K. FURUKAWA, T. OHTA, S. NOZOE and Y. OHIZUMI, 1996c. Histaminergic and serotonergic receptor blocking substances from the medicinal plant *Garcinia mangostana*. *Plant Med* 62: 471-472
- CHAIRUNGSRILERD, N., K. FURUKAWA, T. TADANO, K., KISARA, and Y. OHIZUMI, 1998a. Effect of c-mangostin through the inhibition of 5-hydroxy-tryptamine<sub>2A</sub> receptors in 5-fluoro-alpha-methyltryptamine-induced head-twitch responses of mice. *J Pharmacol* 123: 855–862
- CHAIRUNGSRILERD, N., K.I. FURUKAWA, T., OHTA, S., NOZOE, and Y. OHIZUMI, 1998b alfa mangostin a novel type of 5-hydroxytryptamine 2A receptor antagonist. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 357: 25–31
- CHALLA K., 2006. Nanomaterials toxicity, Health and Environmental Issues. Edit. Wiley-VCH.
- CHANARAT P., N. CHANARAT, M., FUJIHARA and T. NAGUMO, 1997. Immunopharmacological activity of polysaccharide from the pericarp of mangosteen *garcinia*: Phagocytic intracellular killing activities. *J Med Assoc Thailand* 80 Suppl 1:149-154
- CHARALAMBOS K., S. SANTIMUKUL, and M. PEREZ, 2010. Energing nanotechnology-based strategies for the identification of microbial pathogenesis. *Adv. Drug Deliv rev.* 62: 408-423

- CHEN, S., M. WAN, and B.N. LOH, 1996. Active constituents against HIV-1 protease from *Garcinia Mangostana*. *Plant Med* 62: 381–382
- CHIBALE K.A, M. VISSER, A.D. VAN SCHALKWYK, B.P.J. SMITH, B. A. SARAVANAMUTHUC and A.H. FAIRLAMBC, 2003. Exploring the potential of xanthene derivatives as trypanothione reductase inhibitors and chloroquine potentiating agents. *Science Direct* 59: 2289-2296
- CHIVAPAT S. P., CHAVALITTUMRONG, P., WONGSINKONGMAN, C., PHISALPONG, and A., RUNGSIPIPAT, 2011. Chronic toxicity study of *Garcinia mangostana* lynn. Pericarp extract. *Thai Journal of Veterinary Medicine* 41: 45-53
- CHOPRA, R.N., S.L. NAYAR, and I.C. CHOPRA, 1956. Glossary of Indian Medicinal Plants. The National Institute of Science Communication and Information Resources, Nueva Delhi, India p. 123
- CNR 2012. Resguardo de la riqueza genética de México. Centro nacional de recursos genéticos. Instituto de ciencias agrícolas, pecuarias y forestales. México. D.F.
- COFFIN D.L., 1986. Diagnóstico clínico en Medicina Veterinaria. Ediciones científicas. PMM.
- COHN Z.D., 1962. Determinants of infection in the peritoneal cavity. I response to and fate of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus albus* in the mice. *Yale Journal Biol. Med* 35:12-28
- CRAIG W.A., 1998. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clinical infectious diseases*. 26:1-12.
- CRUZ F.S., B.F., OCAÑA, y C.R., ZAYAS., 2008. Red de monitoreo ambiental de las aguas interiores. Instituto de información científica y tecnológica Cuba. Ciencias Holguin, Vol. XIV. No. 1. Enero-Marzo p 1-9
- DEBERNARDI Z.E., 2012. La Ganadería y el cambio climático. XXXVI Congreso Nacional de Buiatría. Mérida Yucatán México p 171-188
- DETILLEUX C.J., 2011. Eficacia del análisis de la resistencia y tolerancia a infección Genetics selection *Evolution* 43: 9
- DETILLEUX C.J., 2008. Análisis de enfermedad usando datos diversos y ocultos de biomarcadores con el modelo Markov *Genetics Selection Evolution* 40: 491-509
- DÍAZ F.V.H., H.B.G., DÍAZ, C.P.A., RUIZ, F.V., MARILES, G.M.A., CANO, y M.L.A. GÁLVEZ, 2011. El Mangostán *Garcinia mangostana* L. INIFAP: CIRPAS. Libro Técnico No. 8 Oaxaca, Oax., México.
- DICZBALLIS Y., 2011. Farm and Forestry Production and Marketing profile for Mangosteen (*Garcinia mangostana* Lynn) Specialty Crops for Pacific Island Agroforestry. Permanent Agriculture Resources Australia. p 1-14
- DRACKLEY J.M., 2005. Nutrition and health in pre-weaned dairy calves. p 106-115. *In* Proceedings of the 3rd MID-Atlantic nutrition conference. Edit. Zimmermann. March 23-25, Timonium, Mariland p 1-214
- DRAGENDORFF O., 1931. Veber das harz von *Garcinia mangostana* L. *Justus liebig's Ann. Der chem* 482: 280-301



- DUBEY N.K., R. KUMAR and P. TRIPATHI, 2004. Global promotion of herbal medicine: Indian's opportunity. *Current Sci.* 86: 37-41
- DUKE J., 1986. CRC handbook of proximate analysis tables of higher plants. Florida: CRC press, Inc
- DURAN M.E., M.G., FUENTES, Z., CHIRINOS y C.J. HERNÁNDEZ, 2012. Estudio comparativo de la calidad del calostro e inmunidad pasiva en dos sistemas de producción. XXXVI Congreso Nacional de Buiatría. Mérida Yucatán México. p 235
- ESPINOZA, G.F.J., 2001. La diversidad de los metabolitos secundarios y la teoría de la defensa vegetal. p. 231-249. *In* Relaciones químicas entre organismos: aspectos básicos y perspectivas de su aplicación. Anaya A.L., Espinosa G.F.J. y Cruz, O.R. (ed plaza y váldes). 2001. Instituto de ecología. UNAM: Morelia, México.
- FAO, 1994. Los residuos del ganado y el medio ambiente. Documento preparado para el taller internacional de residuos periurbanos del ganado en China. CCEICR, Beijing, 19-22 de Septiembre.
- FAO, 2010. Los Recursos Fitogenéticos para la alimentación y la agricultura en el mundo. Roma, Italia. Cap 8. P 183-198
- FERNANDEZ M.C., 2012. Prebióticos. *In* Alternativas a los antibióticos como promotores del crecimiento. Edit. Agrícola Española S.A.
- FOX L.K., S.T. CHESTER, J.W. HALLBERG, S.C. NICKERSON, J.W. PANKEY, and L.D. WEAVER, 1995. Survey of intramammary infections in dairy heifers at breeding age and first parturition. *J Dairy Sci* 78: 1619-1628
- FRÍAS H.J.T., 2009. Potencial y oportunidades de desarrollo de biocombustibles a partir de materiales no alimenticios en Guanajuato. *Concyteg.* 54: 1271-1286
- GARCÍA V.Z., 1990. Epidemiología veterinaria y salud animal. Ed. Noriega Limusa. México D.F. p 23-28
- GAGGIA F., P. MATTARRELLI and B. BIAVATI, 2010. Probiotics and prebiotics in animal feeding for safe food production. *International journal of food microbiology* 141: 15-28
- GARNETT M.S., 1932. *Garcinia mangostana* in the treatment of amoebic Dysentery. *Chinese Medical Journal* 46: 969-973
- GIBBONS S., 2005. Plants as a source of bacterial resistance modulators and anti-infective agents. *Phytochemistry rev* 4: 63-78
- GONZÁLEZ C.E., 2011. Manejo del neonato bovino. *In* 1er simposium internacional biotecnología veterinaria transferencia de inmunidad-inmunización. 9 diciembre. Guadalajara México.
- GODDEN S., 2011. Prácticas para reducir el riesgo de transmisión de infecciones asociado con la alimentación con calostro. *In* 1er simposium internacional biotecnología veterinaria transferencia de inmunidad-inmunización. 9 diciembre. Guadalajara México.

- GOODDEN S.M., D.M. HAINES and D. HAGMAN, 2009. Improving passive transfer of immunoglobulins in calves: Dose effect of feeding a commercial colostrum replacer. *J. Dairy Sci* 92: 1759-1757
- GOPALAKRISHNAN G., B. BANUMATHI and G. SURESH, 1997. Evaluation of the antifungal activity of natural xanthenes from the fruits of *Garcinia mangostana* and their synthetic derivatives. *J. Nat. Prod* 60: 519–524
- GOTTLIEB O.R., M.R. BORIN and N.R. BRITO, 2002. Integration of ethnobotany and phytochemistry: dream or reality? *Phytochemistry* 60:145-152
- GOVINDACHARI K.P. and N. MUTHUKUMARASWAMY, 1971. Xanthenes of *Garcinia Mangostana* Linn. *Tetrahedron* 27: 3919-3926
- HARBONE, J., H., BAXTER, and G., MOSS, 1999. *Phytochemical Dictionary – A Handbook of Bioactive Compounds from Plants*. Taylor & Francis p. 590
- HARUENKIT R., S. POOVARODOM, H. LEONTOWICZ, M. LEONTOWICZ, M. SAJEWICZ, T. KOWALSKA, E. DELGADO-LICON, N.E. ROCHA-GUZMAN, J.A. GALLEGOS-INFANTE, S. TRAKHTENBERG, and S. GORINSTEIN, 2007. Comparative Study of Health Properties and Nutritional Value of Durian, Mangosteen, and Snake Fruit: Experiments *In vitro* and *In vivo*. *Journal agricultural and food chemistry* 55: 5842-5849
- HERMANN M. *et al.* 2009. Como conservan los agricultores sus semillas en el trópico húmedo de Cuba, México y Peru. *Biodiversity International Roma Italy*.
- HERBEIN J.H., 2005. Effects of breed and colostrum composition on plasma fatty acids in neonatal heifer calves. p 134-140. *In Proceedings of the 3rd MID-Atlantic nutrition conference*. Edit. Zimmermann. March 23-25, Timonium, Mariland p 1-214
- HIMANSHU M., K. BINIT, L. DWIVEDI, M. DARSHANA, K. BHUPENDRA, L. MEHTA and C.J. DHARAM, 2009. Development and Validation of High Performance Thin-Layer Chromatographic Method for Determination of Mangostin in Fruit Pericarp of Mangosteen Plant (*Garcinia mangostana* L.) using Ultraviolet Visible Detection *Rec. Nat. Prod* 3: 178-186
- HO, C.K., Y.L. HUANG and C.C. CHEN, 2002. Garcinone E, a xanthone derivative, has potent cytotoxic effect against the hepatocellular carcinoma cell lines. *Plant Med.* 68: 975–979
- HOLMES, C.W. and G.F. WILSON, 1984. Nutrition: Food intake and nutritive value. p 131–150. *In: Milk production from pasture*. Butterworths of NZ (Ltd), Wellington, New Zealand
- HUANG, Y.L., C.C. CHEN, YJ., CHEN, R.L., HUANG, AND B.J. SHIEH, 2001. xanthenes and a benzophenone from *Garcinia mangostana*. *J Nat Prod* 64: 903–906
- HUERTA, M. F. M., GUERRERO, V.S. *Ecología de Comunidades*. Universidad de Guadalajara. 2004
- HUYGHEBAERT G., 2005. Alternatives to antibiotics. p 38-57. *In Proceedings of the 3rd MID-Atlantic nutrition conference*. Edit. Zimmermann. March 23-25, Timonium, Mariland p 1-214.
- INEGI, 2012. Censo Agropecuario. Censo Agrícola, Ganadero y Forestal. Estados Unidos Mexicanos. p 1-681

- INEGI, 2004. Instituto Nacional de Ecología. GEO México, PROFECO Suelos contaminados en México p. 120-140
- INIFAP, 2009. Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias. Redes de Investigación e Innovación Tecnológica Cultivos Tropicales Exóticos. Ciencia y Tecnología para el Campo Mexicano. Primera edición. México D.F. Publicación especial No. 5
- JEFFERSON Q.A., and F. SCHEIMAN, 1970. Isolation of gamma-mangostin from *Garcinia Mangostana* and preparation of the natural mangostins by selective demethylation. *Aust J Chem* 23: 2539-2543
- JINSART M., B. TERNAL, D. BUDDHASUKHD and G.M. POLYA, 1992. Inhibition of wheat embryo calcium depend protein kinase and other kinases by mangostin and gamma mangostin. *Phytochemistry* 31:3711-3713
- JUNG, H.A., B.N. SU, W.J., KELLER, R.G., MEHTA, and D. KINGHORN, 2006. Antioxidant Xanthenes from pericarp of *Garcinia mangostana* (Mangosteen). *J. Agric. Food Chem* 54: 2077–2082
- KAPIL A., 2005. The challenge of antibiotic resistance: Need to complete. *Indian J. Med. Res* 121: 83-91
- KASKE M., H. SCHOLZ AND M. HÖLTERSINKEN, 2002. Recent Developments and perspectivas in bovine Medicine. XXII world Buiatrics Congress. Hannover Germany.
- KIRK O., 1998. Encyclopedia of Chemical Technology. Vol 1-25 and supplement. Fourth edition. John Wiley & SONS.
- KMICIKIEWYCZ A.D., 2011. Nutritional feeding and management strategies to optimize growth and heath in dairy calves. A thesis The University of Minnesota.
- KONDO M., L. ZHANG, H. JI, Y. KOU, and B. OU, 2009. Bioavailability and antioxidant effects of xanthone-rich mangosteen (*Garcinia mangostana*) product in humans. *J. Agric. Food Chem* 57: 8788-8792
- KRAUSS, H., A. WEBER, M. APPEL, B. ENDERS, A.V. GRAEVENITZ, H. D. ISENBERG, H.G. SCHIEFER, W. SLENCZKA, and H. ZAHNE, 2003. Zoonoses; infectious diseases transmissible from animals to humans. 3rd Edition. ASM Press. American Society for Microbiology, Washington DC. USA p.1-456
- LAL R., J.M. KIMBLE, and B.A. STEWART, 2002. Global Climate Change and Cold Regions Ecosystems. Ed. LEWIS.
- LETOURNEAU D.K. and B.E. BURROWS, 2002. Genetically Engineered Organisms. Assessing Enviromental and human Health Effects. Edit. CRC PRESS
- LINUMA M.H., TOSA, T. TANAKA, F. ASAI, Y. KOBASHI, R. SHIMANO, M. KEN-ICHI, 1996. Antibacterial activity of xanthenes from guttiferaceous plants against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Pharm Pharmacol* 48: 861-865
- LITHERLAND N.B., 2010. Dairy calf liquid feeding strategies to cope with new antibiotic use regulations. Four-State dairy nutrition and manangement conference. June 9-10 Dubuque IA.
- MACLEOD A.J. and N.M. PIERIS, 1982. Volatile flavour components of mangosteen, *Garcinia mangostana*. *Phytochemistry* 21: 117–9

- MAHABUSARAKAM, W., P. WIRIYACHTRA, and W. TAYLOR, 1987. Chemical constituents of *Garcinia mangostana*. *J. Nat. Prod.* 50, 474–478
- MAHABUSARAKAM, W., J. PROUDFOOT, W. TAYLOR, and K. CROFT., 2000. Inhibition of lipoprotein oxidation by prenylated xanthenes derived from mangostin. *Free Radic. Res.* 33, 643–659
- MAHABUSARAKAM W.P. and P. SAOWALUK, 1986. Antimicrobial activities of chemical constituents from *Garcinia mangostana* Linn. *J. Sci. Soc. Thailand* 12: 239-242
- MARTÍNEZ F.A., F.S. VÁZQUEZ, C.M.J. GUERRERO, y V.M.T. SOTOMAYOR, 2008. Sustituto de leche con nutracéuticos para el control de enteropatógenos en becerras en el periodo de lactancia. *Memorias del XXXII Congreso Nacional de Buiatría*, Boca del Río, Veracruz. p 208-210
- McKELLAR Q.A., *et al.*, 2000. Concentration dependent bacterial killing by fluoroquinolones A new approach to therapy with danofloxacin 18% in calves. *Advocin 180 Pfizer symposium* held in conjunction with the XXI congress of world association for buiatrics p 9
- MATSUMOTO, K., Y. AKAO, E., KOBAYASHI, K., OHGUCHI, T., ITO, M., IINUMA and Y. NOZAWA, 2003. Induction of apoptosis by xanthenes from mangosteen in human leukemia cell lines. *J Nat Prod* 66: 1124–1127
- MATSUMOTO, K., Y. AKAO, H. YI, K., OHGUCHI, T., ITO, T., TANAKA, E., KOBAYASHI, M., LINUMA and Y. NOZAWA, 2004. Preferential target in mitochondria in alfa mangostin induced apoptosis in human leukemia HL60 cells. *Bioorg Med Chem* 13: 6064–6069
- MATSUMOTO, K., Y. AKAO, K., OHGUCHI, T., ITO, T., TANAKA, M., LINUMA, M., and Y. NOZAWA, 2005. Xanthenes induce cell-cycle arrest and apoptosis in human colon cancer DLD-1 cells. *Bioorg Med Chem* 13: 6064–6069
- MAZID, M., T.A. KHAN, and F. MOHAMMAD, 2011. Role of secondary metabolites in defense mechanisms of plants. *Biology and Medicine* 3: 232-249
- MENDENHALL W. and T. SINCICH, 1997. *Probabilidad y estadística para ingeniería y ciencias*. 4ta ed. Prentice Hall p 813-898
- MENDOZA, C. J. C., S.P., TORRES, P.S., SÁNCHEZ, G.T., LASSO, Y C.J.B., MENDOZA, 2012. Problemática ambiental y consecuencias sociales. *Revista Sustentabilidad CUCBA Universidad de Guadalajara*. Vol. X, No.1 p 20-26
- MOHAMAD B.O. AND A.M. RAHMAN, 2006. *Mangosteen Garcinia mangostana L.* Southampton Centre for Underutilised Crops Printed at RPM Print and Design, Chichester, England, UK p 1-186
- MOHANA D.C., S. SATISH and K.A. RAVEESHA, 2008. Antibacterial evaluation of some plants extracts against some human pathogenic bacteria. *Advances in Biological Research* 2: 49-55
- MOONGKARNDI, P., N. KOSEM, O., LUANRATANA, S., JONGSOMBOONKUSOL, AND N. PONGPAN, 2004. Antiproliferative activity of Thai medicinal plant extracts on human breast adenocarcinoma cell line. *Fitoterapia* 75: 375–377

- MORENO G.D., M.P.C. CANTÚ. 2005. La sustentabilidad alimentaria una visión antropológica. Facultad de salud pública y nutrición Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey NL. México. Vol 6 No. 4
- MORENO G.E.R., 2005. Uso de monensina sodica en el desarrollo de becerras Holstein-friesian en pastoreo. Tesis de Maestría. Universidad de Guadalajara. México.
- MORALES R.M., 2008. Instituto de Fomento a la Agricultura tropical (IFAT) El Mangostán en Chiapas.
- MORTON D.A., 2005. The efect of Xanthones of Mangosteen. *Phytoceutical research rev* 1: 4-33
- MORTON J., 1987. Mangosteen. *Fruits of warm climates* Miami. Rev 1: 301-304
- MURAKAMI M., 1932. Uber die constitution des mangostins. *Liebigs. Ann* 496:122-151
- NABANDITH, V., M. SUZUI T., MORIOKA, T., KANESHIRO, T., KINJO, K., MATSUMOTO, Y., AKAO, M., LINUMA and N. YOSHIMI, 2004. Inhibitory effects of crude a-mangostin, a xanthone derivative, on two different categories of colon preneoplastic lesions induced by 1, 2-dimethylhydrazine in the rat. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 5: 433-438
- NAZRE M., M.M. CLIDE and A. LATIFF, 2007. Phylogenetic Relationships of locally cultivated *Garcinias* species with some wild relatives. *Malays. Appl. Biol* 36: 31-40
- NEWMAN D.J., G.M. CRAGG and K.M. SNADER, 2000. The influence of natural products upon drug discovery. *Natural Product Res* 17: 215-234
- NICKERSON S.C., 1990. Mastitis and its control in heifers and dry cows. *International symposium on bovine mastitis.* Indianapolis p 82-91
- NICKERSON S.C., 1995. Mastitis in dairy heifers: initial studies on prevalence and control. *J dairy Sci* 78: 1607-1618
- NONGPORN H.T., R. WANTANA, W. CHATCHAI and B. RUTHAIWAN, 2010 Acute and subchronic toxicity evaluation of the hydroethanolic extract of mangosteen pericarp. *Journal of Medicinal Plants Research* 4: 969-974
- NUSSLER A.K. and A.W. THOMSON, 1992. Immunomodulatory agents in the laboratory and clinic. *Parasitology* 105: 5-23
- OMS/OPS 2005. Propuesta de plan de acción de cooperación técnica en inocuidad de alimentos de la OPS/OMS, 2006-2007. 14ª Reunión Interamericana a Nivel Ministerial en Salud y Agricultura. Cd. de México, D.F 21-22 de Abril 2005. pp 12
- OLIVER S.P., M.J. LEWIS, B.E. GILLESPIE, H.H. DOWLEN, E.C. JAENICKE, R.K. ROBERTS, 2003 Parturient antibiotic treatment of heifers: Milk production, milk quality and economic benefits. *J dairy Sci* 86: 1187-1193
- ORGANIC SYNTHESSES COL., 1941. Preparation of xanthones. Disponible en línea [www.orgs.org](http://www.orgs.org) p 552

- OTHMAN, Y. and H. D. TINDALL, 1995. Mangosteen cultivation / Othman FAO plant production and protection division: Food and Agriculture Organization of the United Nations. p 129
- PALAKAWONG C., P. SOPHANODORA, S. PISUCHPEN and S. PHONGPAICHIT, 2010. Antioxidant and antimicrobial activities of crude extracts from mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) parts and some essential oils. International Food Research Journal 17: 583-589
- PEDRAZA-CHAVERRÍ J., N. CÁRDENAS-RODRIGUEZ, M. OROZCO-IBARRA y J.M. PEREZ-ROJAS, 2008. Medicinal properties of mangosteen (*Garcinia mangostana*). Food and Chemical Toxicology 46:3227-3239
- PERES V. N.T. y F. DE OLIVEIRA, 2000. Tetraoxygenated naturally occurring xanthenes. Phytochemistry 55: 683-710
- PÉREZ E.R., 2008. Los efectos ambientales, sociales y de salud que ocasiona la ganadería en sus diversas modalidades- el lado oscuro de la producción de ganado. Revista Latinoamericana de Economía. Problemas del desarrollo 39: 154
- PERRI J.J., J.T. STANLEY and S. LORY, 2002. Microbial life. edit SINAUER Sunderland Massachusetts.
- PIERCE, S.C., 2003. A Thai Herbal. Findhorn Press, Scotland, UK. p 118
- PHONGPAICHIT S., C. JANSAKUL and P. WIRIYACHITRA, 1994. Antibacterial activities of extracts from *Garcinia mangostana* pericarp on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and enterococcus species. Songklanakarin Journal of Science and Technology 16:399-405
- QUEZADA T.T., F.A., VALDIVIA, E.J., SANDOVAL, y R.G. MARTÍN DEL CAMPO, 2012. Efecto de un extracto de plantas utilizado en la alimentación del ganado bovino productor de leche. XXXVI Congreso Nacional de Buiatría. Mérida Yucatán México. p 321
- QUIGLY J.D., R.E. STROHBEHN, C.J. KOST AND M.M. O'BRIEN, 2001. Formulation of colostrum supplements, colostrum replacers and acquisition of passive immunity in neonatal calves. J. Dairy Sci 84: 2059-2065
- QUIROZ G., J. BOUDA, M. MEDINA, L. NUÑEZ y A. YABUTA, 1998. Impacto de la Administración y calidad del calostro sobre los niveles de inmunoglobulinas sérica en los becerros. Veterinaria México 29: 161-166
- RASKIN L., D.M. RIBNICKY, S. KOMARNYTSKY, N. LLIN, A. POULEV, N. BORISJUK, A. BRINKER, D.A. MORENO, C. RIPOLL, N. YAKOBY, J.M. ONEAL, T. CORNWELL, I. PASTOR AND FRIDLENDER, 2002. Plants and human health in the twenty-first Century. Trends in Biotechnol 20: 522-531
- RECHKEMMER, G., 2001. Funktionelle lebensmittel-Zukunft de Ernährung oder Marketing-Strategie. Forschungereport Sonderheft 1:12-15
- REDBIO/FAO., 2010. Memorias VII encuentro Latinoamericano y del Caribe sobre Biotecnología agropecuaria. Guadalajara, México.
- RENEAU J.K. AND R.F. LEUER, 2010. Milk quality in the 21<sup>st</sup> century. Updates on ruminants production and medicine. World Buiatrics congress, Santiago Chile p 265-277

- RIDDELL J.B., A.J. GALLEGOS, D.L. HARMON AND K.L. MCLEOD, 2010 Addition of a *Bacillus* based probiotic to the diet of preruminant calves: Influence on growth, health, and blood parameters. Intern J Appl Res Vet Med 8: 1
- ROBERSON J.R., L.K.FOX, D.D. HANKCOCK, J.M. GAY AND T.E. BESSER, 1998. Sources of intramammary infections from *Staphylococcus aureus* in dairy heifers at first parturition. J dairy Sci 81: 687-693
- SALVIET M.E., 2010. Synthesis and metabolism of phenolic compounds. p. 89-100 *In* De la Rosa L.A., P.E., Álvarez y A.G.A., González. (ed) Fruit and vegetable phytochemicals; Chemistry, Nutritional value and stability. Wiley-Blackwell Publishing New Delhi, India.
- SANTOS J.E.P., R.L.A. CERRI, J.H. KIRK, S.O. JUCHEM and M. VILLASEÑOR, 2004. Effects of prepartum milking of primigravid cows on mammary gland health and lactation performance. Livestock production Sci 86: 105-116
- SARALAMP, P., W. CHUAKUL, R., TEMSIRIRKKUL, and T. CLAYTON, T., 1996. Medicinal Plants in Thailand, vol. 1. Department of Pharmaceutical Botany, Faculty of Pharmacy, Bangkok, Thailand p. 98
- SARUKHÁN J., *et al.* 2009. SINTESIS. Capital Natural de México. Conocimiento actual, evaluación y perspectivas de sustentabilidad. Comisión nacional para el conocimiento y uso de la biodiversidad. México.
- SCHMID W., 1855. Isolation of mangostin from *Garcinia mangostana* Linn. Liebigs Ann 93: 83
- SEARS P.M. and D.J. WILSON, 1994. Heifer mastitis. Bov practitioner 28: 56-58.
- SEN, A.K., K.K., SARKAR, P.C., MAJUMDER, AND N. BANERJI, 1980. Isolation of three new minor xanthenes from *Garcinia mangostana* Linn.. Indian J. Chem 19: 1008
- SEN, A.K., R. UUSVUORI, T.A., HASE, N., BANERJI, K.K., SARKAR, and P.C., MAJUMDER, 1982. The structures of garcinones A, B and C: three new xanthenes from *Garcinia mangostana*. Phytochemistry 21, 1747-1750
- SEN, A.K., K.K. SARKAR, P.C., MAJUMDER, AND N., BANERJI, 1986. Garcinone-D, a new xanthone from *Garcinia mangostana* Linn.. Indian J Chem 25: 1157-1158
- SHANKARANARAYAN D., C. GOPALAKRISHNAN, and L. KAMESWARAN, 1979. Pharmacological profile of mangostin and its derivatives. Ther 239: 253-259
- SHANKARANARAYAN D., C. GOPALAKRISHNAN, L. KAMESWARAN and K. NAZIMUDEEN, 1980. Pharmacological profile of mangostin and its derivatives. Arch. Int Pharmacodyn Ther 239: 257-269
- SORDILLO L.M. and S.L. AITKEN, 2009. Impact of oxidative stress on the health and immune function of dairy cattle. Vet Immunol Immunopathol 128:104-109
- SORUM, H. and T.M.L. ABEE-LUND, 2002. antibiotic resistance in food-related bacteria a result of interfering with the global web of bacterial genetics. Intl. J. Food Microbiol 78: 43-56
- STAMP N., 2003. Out of the quagmire of plant defense hypotheses. The Quarterly Review of Biology 78:23-55
- STAVRIC B., 1994. Role of chemopreventers in human diet. Clin Biochem 27: 319-332

- STEINER L.F. Y S.A. SUMMERLAND, 1943. Xantonas como un ovicida y larvicida para el gusano de la manzana. *Journal of Economic Entomology* 36: 435-439
- STEINER J.M., 2012. Promoción de la salud gastrointestinal. Simposio Hill's nutrition. 15 Mayo 2012. GDL Jal. México.
- STEVENS P.F., 2001. Angiosperm Phylogeny *Garcinias spp.* Website. Versión 9, Junio. <http://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/>.
- SUKSAMRARN S., N. SUWANNAPOCH, P. RATANANUKUL, N., AROONLERK, and A. SUKSAMRARN, 2002. Xanthonas from the green fruit hulls of *Garcinia mangostana*. *J. Nat. Prod.* 65, 761–763
- SUKSAMRARN S., N. SUWANNAPOCH W., PHAKHODEE J., THANUHIRANLERT P., RATANANUKUL N. CHIMNOI and A. SUKSAMRARN, 2003. Antimycobacterial activity of prenylated xanthonas from the fruits of *Garcinia mangostana*. *Chem Pharm Bull* 51: 857–859
- SUKSAMRARN S., O. KOMUTIBAN P. RATANANUKUL N. CHIMNOI, N. LARTPORNMATULEE and A. SUKSAMRARN, 2006. Cytotoxic prenylated xanthonas from the young fruit of *Garcinia mangostana*. *Chem Pharm Bull* 54: 301–305
- SUNDARAM B.M. C. GOPALAKRISHNAN, S. SUBRAMANIAN AND D. SHANKARANARAYANAN, 1983. Antimicrobial activities of *Garcinia mangostana*. *Plant Med* 48: 59-60
- SYMINGTON C.F., 2004. Distribution map of the family *Garcinias*. *In* Malaysian forest record, No 16, Forester manual of diptocarps. Syonan-Hakubutukan Malasyan.
- TADTONG S., A. VIRIYAROJ, S. VORARAT, S. NIMKULRAT AND S. SUKSAMRARN, 2009. Antityrosinase and antibacterial activities of Mangosteen pericarp extract. *J Health Res* 23: 99-102
- TANG Y.P., P.G., LI, M., KONDO, H.P., JI, Y., KOU and B., Ou, 2009. Effect of a mangosteen dietary supplement on human immune function: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of medicinal food* 12: 755-763
- TATOMIR J., 2010. Thai Traditional Medicinal Foods and Their Preventive Role in Breast Cancer: The Importance of Sustaining Local Knowledge of Medicinal Plants within an Urban Landscape. University of Michigan, Ann Arbor, Michigan USA 48: 109-110
- TE-CHATO S., 2007. Floral and fruit morphology of some species in *Garcinia spp.* Songklanakarin J. Sci. Technol 29: 245-252
- TEMPLEMAN F., 2008. The Next Generation of supplementary feed for to Health. Mangosteen the factor X 3 edition. p 1-53
- TIZARD I., 1989. *Inmunologia Veterinaria*. 3ra ed. Interamericana. Mc Graw Hill.
- UDE G.N., 2009. Random amplified polymorphic DNA (RAPD) marker Diversity in *Garcinia mangostana* and related species. Natural Science Department. Bowie State University.
- VARALAKSHMI K.N., C.G. SANGEETHA, A.N. SHABEENA, S.R. SUNITHA and J. VAPIKA, 2010. Antimicrobial and Cytotoxic Effects of *Garcinia Indica* Fruit Rind Extract. *American-Eurasian J. Agric. & Environ. Sci* 7: 652-656



- VIERIA L.M.M. and A. KIJOA, 2005. Naturally-occurring xanthenes: recent developments. *Curr Med Chem* 12: 2413-2446
- VILLOCH A., 2010. Good agricultural practices for the production of milk. His objectives and relation with the codes of hygienic practice. *Rev health anim* 32: 137-145
- VISHNU P.V., M. JAINU, S.K. MOHAN, S.P. WATHI, and C.S. GOPAN, 2010a. Antimicrobial activity of pericarp extract of *Garcinia mangostana* Linn. *International Journal of Pharma Sciences and Research* 8: 278-281
- VISHNU P.V., S. NIVEDA, G. PRATIKSHA AND R.A. GAYATHRI, 2010b. hepatoprotective natural products. *Research in Science and Technology* 2: 49-52
- VISHNU P.V., M. JAINU, S.K. MOHAN, B. KARTHIK, P. SARASWATHI, and C.V.S. SADA GOPAN, 2010c. Toxicity Study of *Garcinia Mangostana* Linn. Pericarp Extract in Rats. *Asian J. exp biol* 1: 3-5
- VIVANCO J.M., E. COSIO, V.M.L. VARGAS y H.E. FLORES, 2005. Mecanismos químicos de defense en las plantas. *Investigación y Ciencia* 1: 68-75
- VORAUTHIKUNCHAI, A. CORTHEERANUWA, W. JEEJO, T. SRIRIRAK PHONGPAICHIT S AND T SUPAWITA, 2004. Effective medicinal plants against enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *Journal of ethnopharmacology* 94: 44-54
- WAN A.S.C., 1973. *Garcinia mangostana*. High resolution NMR studies of mangostin. *Plant Med* 24: 297-300
- WEAVER D., J. TYLER, D. VANMETRE, D. HOSTETLER, and G. BARRINGTON, 2000. Passive transfer of calostr al immunoglobulins in calves. *Journal of veterinary internal medicine* 14: 569-577
- WEECHARANGSAN, W., P. OPANASOPIT, M., SUKMA, T., GAWHIRUNPAT, U. SOTANAPHUN, and P. SIRIPONG, 2006. Antioxidative and neuroprotective activities of extracts from the fruit hull of mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn). *Med Princ Pract* 15: 281-287
- WELLS S.J., D.A. DARGATZ AND SL. OTTS, 1996. Factors associated with mortality to 21 days of life in dairy heifers in the United States. *Prev. Vet. Med* 29: 9-19
- WILLIAMS P., M. ONGSAKUL, J. PROUDFOOT, K. CROFT and L. BEILIN BEILIN, 1995. Mangostin inhibits the oxidative modification of human low density lipoprotein. *Free Radic. Res* 23, 175-184
- WHITE, D.G., S. ZHAO, S., SIMJEE, D.D., WAGNER and P.F. MCDERMONTT, 2002. Antimicrobial resistance of food borne pathogens. *Microbes and infection* 4: 405-412
- WOLTER W., V.H. CASTANEDA, B. KLOPPERT and M. ZSCHÖCK, 2004. Mastitis Bovina; Prevención, Diagnóstico y Tratamiento. Editorial. Universitaria. Universidad de Guadalajara.
- YAHIA, M.E., 2010. The Contribution of fruit and vegetable consumption to human health. p. 3-51 *In* De la Rosa L.A., P.E., Álvarez y A.G.A., González. (ed) *Fruit and vegetable phytochemicals; Chemistry, Nutritional value and stability*. 2010. Wiley-Blackwell Publishing New Delhi, India.

YATES P. AND G.H. STOUT, 1958. The structure of mangostin. Journal of the American Chemical Society 80: 1691-1700

ZARENA A.S. AND K.U. SANKAR, 2009. Screening of xanthone from mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) peels and their effect on cytochrome c reductase and phosphomolybdenum activity. Journal of Natural Products 2: 23-30

ZHAN N.I., L. ZHENGWEN, H. QUNYING, C. JINGHONG, L. SAI, Q. JIANMING AND Z. GUOYU, 2009. Inhibition of bovine viral diarrhea virus in vitro by xanthohumol comparisons with ribavirin and interferon-alfa and complications for the development of anti-hepatitis C virus agents. European Journal of Pharmaceutical Sciences 38: 332-340

## VIII. ANEXOS

**Cuadro 14. Composición química proximal de los insumos de estudio que son del extracto de mangostán, concentrado para ratas, concentrado de becerras y el sustituto lácteo de acuerdo a los datos de laboratorio y del fabricante para ser administrado en los correspondientes animales**

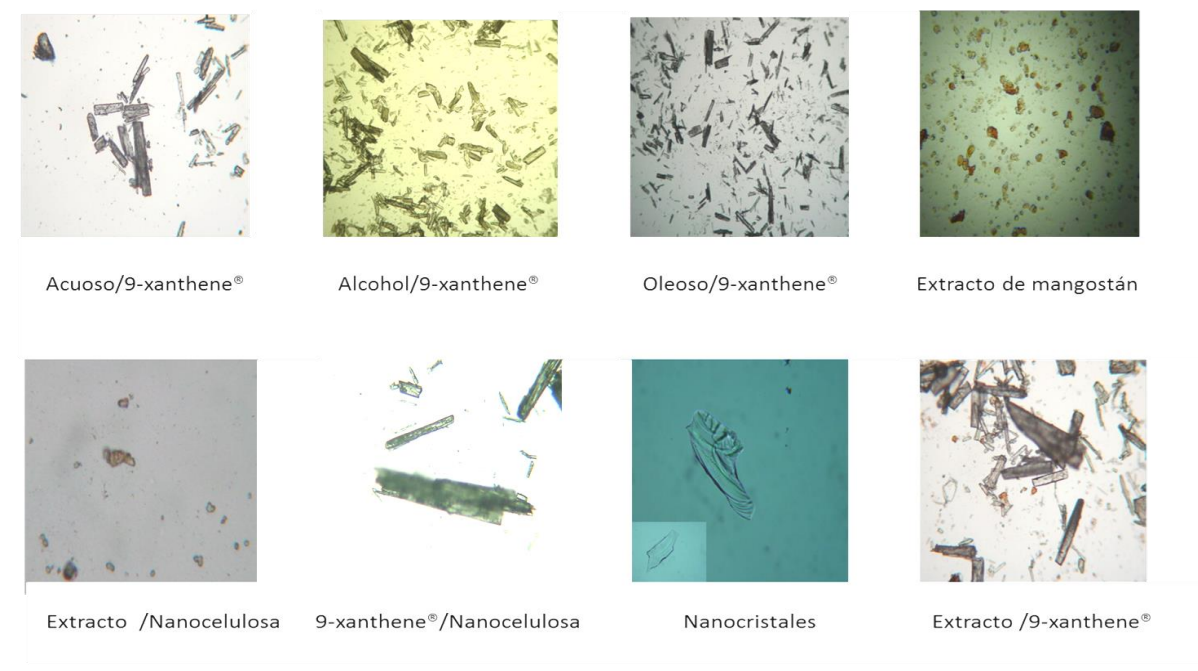
Componente	Alimentos (%)			
	Mangostán <sup>a</sup>	Ratas	Becerras	Sustituto
Humedad	95.2	12	12.2	ND
Composición de la materia seca	ND	88	87.8	ND
Proteína	0.9	23	18	24
Fibra	6.0	6.0	3.0	0.5
Grasa	4.8	4.5	9.0	18
ELN <sup>b</sup>	46.5	46.5	50.8	ND
Cenizas	0.1	8.0	7.0	6.0
Ca	ND	1.0	ND	ND
Fosforo	ND	0.6	ND	ND

<sup>a</sup>Extracto de mangostán con contenido de materia volátil; donde 1 mL de extracto peso 0.94 g

<sup>b</sup>Diferencia a 100 de la suma del contenido de cenizas, proteína cruda, extracto etéreo y fibra cruda

ND No determinado

## X. APÉNDICE



**Figura 12. Imagen de microestructuras con finalidades biomedicamentosas.**