

## Metabolismo digestivo durante el estrés y su INFLUENCIA EN LA EFICIENCIA NUTRICIONAL EN PORCINO

Fuente: infopork.com



Autor: ANTONIO PALOMO YAGÜE PROFESOR ASOCIADO UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID – DIRECTOR DIVISIÓN PORCINO SETNA NUTRICIÓN – PUBLICADO ORIGINALMENTE EN LA REVISTA SUIS 128

La superficie de la mucosa del tracto gastrointestinal en un cerdo adulto es superior a 300 m<sup>2</sup>. También es la barrera natural entre el medio ambiente y el organismo. Las células de la mucosa del epitelio gastrointestinal determinan los mecanismos de transporte del alimento, enzimas, electrolitos, etc. que facilitan la digestión y absorción de los nutrientes y el agua para cubrir las necesidades de mantenimiento y producción. Al mismo tiempo que facilita la digestión y absorción, el tracto gastrointestinal previene la translocación de bacterias, toxinas y antígenos a través del epitelio a órganos internos, por lo tanto es esencial en la prevención de respuestas inflamatorias crónicas y enfermedades infecciosas sistémicas (Smith).

Además de ser la principal barrera de defensa, el tracto gastrointestinal del cerdo tiene una actividad inmunitaria esencial, que mantiene en todo momento el equilibrio entre la activación de las células inmunitarias tolerantes y de defensa frente a desafíos infecciosos y mecanismos regulatorios de control para prevenir una excesiva actividad inmunitaria que da lugar a patologías derivadas de procesos inflamatorios crónicos.

Como tercera y no menos importante función de barrera del tracto gastrointestinal del cerdo se encuentra la microflora, el sistema nervioso entérico y el sistema cardiovascular digestivo, directamente relacionado con la función e inmunidad del epitelio entérico. Cuando dicha barrera epitelial sufre cualquier daño aumenta la permeabilidad del mismo, aumentando el paso de microorganismos, antígenos y toxinas desde el lumen intestinal a los tejidos subepiteliales. Esto provoca los conocidos procesos inflamatorios en la lámina propia del intestino. Por lo tanto, las dos principales consecuencias de dicho problema son las patologías multiorgánicas derivadas del paso de los agentes infecciosos a los órganos internos a través de

la circulación sanguínea y la menor eficiencia en la absorción de los nutrientes y, en consecuencia, la penalización de los parámetros productivos.

La exposición a infecciones que ocasionan signos clínicos y las que cursan de forma subclínica y crónica, así como los factores de estrés que comprometen la función de la barrera intestinal y activan la respuesta sistémica orgánica, provocan una reducción en la deposición de proteína y eficiencia en el crecimiento mediante dos mecanismos.

- Alteración del reparto de nutrientes.
- Malnutrición por la anorexia derivada de la respuesta neurológica inducida por los mediadores eicosanoides a la infección.

La respuesta sistémica de los cerdos a la activación del sistema inmunitario por antígenos produce células inmunitarias como citocinas, proteínas de fase aguda e inmunoglobulinas, que interactúan con la deposición de músculo y grasa.

La estimulación de eicosanoides derivada de dicha activación del sistema inmunitario provoca el incremento en la producción de derivados del ácido araquidónico como son la prostaglandina E2 y leucotrienos B4, responsables de provocar anorexia y fiebre por estimular el sistema neuroendocrino y controlar la duración y gravedad de la respuesta inmunitaria.

Los cerdos en sistemas de producción comercial se encuentran con numerosos factores de estrés ambientales, fisiológicos e infecciosos que provocan una respuesta inmunitaria aguda y sistémica.

El estrés estimula el eje hipotálamo-pituitaria-adrenales y la respuesta al factor liberador de corticotropina (CRF del inglés corticotropin-releasing factor) desde el núcleo paraventricular. Esto tiene un efecto negativo en el efecto de barrera epitelial.

La presencia de patógenos entéricos en el lumen intestinal (juntiones) que hacen de cierre de las proteínas de membrana (claudinas, citosolinas, ocludinas, etc.) situadas en el espacio intercelular apical.

Estas proteínas sirven para polarizar las células epiteliales que compartimentan a los nutrientes. Esto es crítico para establecer el gradiente electroquímico que vehicula el transporte de los nutrientes y los fluidos. También deben tenerse en cuenta dentro del epitelio intestinal las funciones de barrera que desempeñan las células de Goblet, las células de Paneth y las células enteroendocrinas.

Las células de Goblet son las responsables de producir el moco que tiene propiedades fisiológicas beneficiosas para la microflora, además de su acción buffer al secretar bicarbonato influye en la permeabilidad intestinal. La permeabilidad para celular está bien estudiada, y se ve alterada por los mismos como consecuencia de afectar a las estructuras de unión de los enterocitos al alterar vía actomiosina la redistribución de los enlaces proteicos (Bischoff).

## MECANISMOS DE ACCIÓN

Los diferentes agentes infecciosos que entran al aparato digestivo llegan hasta el epitelio intestinal y las placas de Peyer.

A través de las células M de las placas de Peyer son transferidos a las células dendríticas donde se expresan los receptores T (TLR). A partir de ese momento se induce la inflamación que estimula la maduración de las células dendríticas que reconocen al patógeno cuando entra en los ganglios linfáticos mesentéricos. En la fase aguda de la invasión del patógeno ya existen células centinelas locales como los macrófagos y células masa que provocan la liberación de citocinas proinflamatorias como las interleucinas 1-6 y el factor de necrosis celular, además de aumentar sobre el punto de la inflamación los niveles de neutrófilos, monocitos y linfocitos. Las células masa tienen la habilidad de responder rápidamente a los factores de estrés y/o infecciones por cuatro mecanismos básicos (Marshall):

- Contienen triptasas y quimasas heterogéneas que son degranuladas cuando los patógenos son reconocidos
- Tienen la habilidad de servir como fagocitos, tan bien como los macrófagos, células dendríticas y neutrófilos. Estas células internalizan muchos tipos de patógenos mediante los receptores IgG adhiriéndose a la bacteria o reconociendo y fagocitándola por procesos de acidificación
- Secretan mediadores sódico esencial para proteger al epitelio intestinal del medio ácido luminal. Las células de Paneth localizadas en la región apical de las criptas intestinales producen un gran número de péptidos antimicrobianos.

## SISTEMA INMUNITARIO INTESTINAL

Los metabolitos producidos durante los procesos inflamatorios de la mucosa digestiva alteran las funciones de absorción epitelial. Son característicos los provocados tanto por agentes infecciosos, toxinas y antígenos, como por procesos de estrés. Esto da lugar a una rápida respuesta inmunitaria innata en el cerdo (Marshall, 2004). A continuación tiene lugar la respuesta inmunitaria adaptativa que se presenta en la lámina propia celulares como citocinas proinflamatorias como la histamina, interleucina 6 y factores de necrosis tumoral reclutando neutrófilos sobre el punto de infección.

- Son capaces de comunicarse con el epitelio celular (células T y células B) y aumentar la producción de moco intestinal provocando una quimiotaxis y retención linfocitaria en los ganglios linfáticos, que aumenta la producción de anticuerpos.

Uno de los efectos más importantes de las células masa cuando son estimuladas es el aumento en la producción de eicosanoides que inducen la anorexia asociada a la infección y el control de la duración de la inflamación. La producción de media dores eicosanoides en las células y membranas nucleares provocan el inicio de la activación de la fosfolipasa A2 o C que convierten los fosfolípidos de membrana y diacilgliceroles en ácido araquidónico, que se

convierte en PgE o LTB4 por la ciclooxigenasa o lipooxigenasa, respectivamente. Los esteroides, medicamentos antiinflamatorios no prostaglandínicos, se usan para inhibir la actividad de la fosfolipasa y la ciclooxigenasa.

El estrés es uno de los principales factores para desencadenar y agravar las patologías gastrointestinales, tanto en animales como en personas (Moeser A., 2016). Los tres principales componentes de la barrera gastrointestinal que actúan ante dichos procesos de estrés en cerdos son los siguientes.

## CÉLULAS DEL EPITELIO INTESTINAL

Las propiedades de permeabilidad del epitelio intestinal están reguladas sobre todo por los puentes de unión interepiteliales (TJs del inglés interepithelial tight donde están involucradas las células dendríticas y las placas de Peyer.

## SISTEMA NERVIOSO ENTÉRICO (SNE)

Los nervios entéricos contienen un gran número de neuronas que desempeñan un papel en la regulación de las funciones de secreción, absorción y barrera del aparato digestivo centrado en el transporte de iones. Este SNE está regulado de forma autónoma por el sistema nervioso central tanto simpático como parasimpático. La respuesta está regulada por numerosos neurotransmisores.

La norepinefrina destaca debido a que la activación de los receptores 2 en los enterocitos favorece la absorción de nutrientes. Dicho SNE se activa por factores de estrés que dan lugar a una mayor secreción entérica e influyen desde este nivel sobre los trastornos digestivos (Moeser, 2007). Dicho SNE está formado por dos plexos nerviosos:

- El plexo mientérico que está localizado entre las dos capas musculares del intestino.
- El plexo submucoso que regula su actividad sensorial y motora.

## FISIOPATOLOGÍA DEL ESTRÉS EN LA BARRERA INTESTINAL

En las granjas de producción porcina son numerosos los factores de estrés que se producen semanalmente, y que aún siendo bien conocidos por todos, en muchas ocasiones no se les da la importancia que tienen y el riesgo que suponen.

Mencionamos por ejemplo el estrés ambiental, de manejo y sanitario, como humedades, bajas/altas temperaturas, destetes tempranos, mezcla de animales de diferentes edades/ pesos/sanidad, adopciones, cesiones, faltas de vacío sanitario, densidades elevadas, falta de espacio para comer/ beber, etc.

Todos los factores contribuyen a alterar la permeabilidad intestinal y suponen un riesgo elevado de patologías y penalización de la eficiencia nutricional con un aumento del coste de

producción. El estrés más documentado como responsable de alteraciones en la capacidad de barrera intestinal es el momento del destete de los lechones derivado de la separación de la madre, cambios de local, temperaturas, mezclas, transporte y exposición a nuevos patógenos.

También es muy frecuente el estrés a la entrada de los cerdos en los cebaderos, que se ve amortiguado por la mayor edad de los mismos. En el destete los cambios físicos, fisiológicos, enzimáticos e inmunitarios del lechón entre las 3 y 5 semanas de vida son muy drásticos. Se incluyen las alteraciones de la función de barrera y permeabilidad de la mucosa derivados de atrofia de las vellosidades, alteración del transporte de nutrientes y electrolitos y aparición de procesos inflamatorios intestinales. En esta fase guardan una gran relación el grado de estrés con el riesgo digestivo.

Está demostrado que la edad al destete tiene una influencia significativa sobre la gravedad de la alteración de la barrera intestinal. De forma que los lechones de menos de 3 semanas frente a los de más de 23 días en el momento del destete tienen aumentada su permeabilidad intestinal, que aumenta el transporte de iones y produce mayor inflamación intestinal (Smith, 2010). E incluso está demostrado que estas alteraciones son independientes del consumo de alimento y de la respuesta del sistema neuroendocrino.

Los cerdos expuestos constantemente a agentes infecciosos tienen una respuesta inmunitaria que conlleva el aumento en la producción hepática de proteínas de fase aguda y un aumento en el uso de proteínas a nivel metabólico para la síntesis de moléculas inmunitarias, que reducen el consumo de pienso y la deposición de proteína muscular y aumentan la lipólisis. En casos crónicos la reducción en la deposición puede llegar al 26-28 %. Las consecuencias clínicas de la respuesta inmunitaria sobre los parámetros productivos de los cerdos han sido analizadas en muchos trabajos, permitiéndome referenciar el de Pastorelli donde después de hacer un metanálisis sobre 122 publicaciones llegó a las siguientes conclusiones. Reducción de la ganancia media diaria de:

- Infecciones por patógenos digestivos = 40 %.
- Micotoxinas = 30 %
  
- Infecciones por patógenos respiratorios = 25 %.
- Malas condiciones ambientales y de alojamiento = 16 %.
- Infecciones por parásitos = 8 %

Las patologías que afectan a la estructura o función intestinal dañándola reducen la digestión y absorción de nutrientes, de tal forma que gran parte de la pérdida de condición corporal está causada por estar comprometidas las necesidades metabólicas para reparar dichos tejidos y, en menor medida, por la reducción en el consumo. A esto se debe sumar el aumento en las pérdidas endógenas de proteínas por las secreciones intestinales (moco, pérdidas de agua) e incremento de requerimientos de nutrientes para el mantenimiento de la respuesta inmunitaria, que aumenta el coste metabólico reduciendo la ganancia media diaria independientemente de la reducción del consumo de pienso.

# SOLUCIONES NUTRICIONALES SOBRE EL IMPACTO NEGATIVO DEL ESTRÉS

En la activación del sistema inmunitario tanto a nivel clínico como subclínico, el cerdo reduce su ganancia media diaria y consumo del alimento derivado sobre todo de la alteración del metabolismo de base proteico y lipídico, así como de la pérdida de apetito.

Desde el punto de vista nutricional tenemos algunos mecanismos para minimizar dicho impacto negativo, como son:

## **Ácidos grasos poliinsaturados**

Los efectos antiinflamatorios de los ácidos grasos omega-3 son conocidos por intervenir en la producción de eicosanoides y su presencia en las membranas de fosfolípidos para activar las enzimas que intervienen en la conversión de los ácidos grasos omega-6 como mediadores de los eicosanoides proinflamatorios. La relación de ácidos grasos omega-6 y omega-3 en la dieta de los cerdos suele ser superior a 10:1, por lo que en la práctica se supera el ratio óptimo para la actividad inmunitaria que está valorado en 4:1. Son muchas las evidencias de que los ácidos grasos omega-3 aumentan la función de barrera intestinal.

## **Aminoácidos**

Partimos de una pérdida de aminoácidos por un incremento del catabolismo en el músculo esquelético que depende de la duración y gravedad del proceso inflamatorio, lo que sobre todo determina un incremento en la demanda de arginina, glutamina, fenilalanina y tirosina, de cuyas carencias tenemos una información muy limitada hasta la fecha. Se conoce mejor el incremento en las necesidades de treonina debido a la mayor producción de moco rico en este aminoácido, al igual que las inmunoglobulinas (Patience).

El triptófano se define como un aminoácido limitante en el crecimiento de los cerdos durante los estados de activación del sistema inmunitario, ya que es un precursor de la kinurenina, melatonina y serotonina, que se ven incrementadas durante la respuesta inmunitaria (Herrits).

Los aminoácidos azufrados, en especial la cisteína, incrementan la regulación de la expresión genética en el hígado debido a que se utilizan en la producción de glutatión y taurina para prevenir el daño tisular en las reacciones oxígeno-nitrógeno generadas por los fagocitos y leucocitos que migran al foco de infección.

El diseño de dietas con proteínas de mayor digestibilidad favorece tanto el consumo de pienso como el metabolismo proteico, reduciendo la producción de calor extra y mejorando la eficiencia alimentaria en cerdos sometidos a estrés.

## **Antioxidantes**

Los mecanismos de oxidación pueden ser tanto intra como extracelulares y existen varios nutrientes que actúan eficazmente:

- La suplementación de vitamina E como antioxidante intracelular mejora la respuesta inmunitaria humoral y proliferación de linfocitos, derivado de estar asociada con la inhibición de la biosíntesis de PGE3 por un antagonismo con la peroxidación lipídica del ácido araquidónico.
- El selenio como antioxidante extracelular en sus forma de selenoproteínas actúa reduciendo el daño celular especialmente en macrófagos al reducir la PgE2y la LTB4.
- Los polifenoles.

## **NUCLEÓTIDOS**

Acción directa sobre la replicación celular y la síntesis proteica, así como sobre el sistema inmunitario.

## **BORO**

El boro es un mineral natural no metálico que no se acumula en los tejidos. Se utiliza en medicina con propiedades antibacterianas al tener la capacidad de reducir la elevada toxicidad metálica de los grupos hidroxilo, cuando se emplea en su forma de éster. En el cuerpo más del 96 % del boro está formando complejos con azúcares importantes como la ribosa, que es un componente de la adenosina.

Además, este mineral inhibe tanto la producción de PgE2 como la LTB4 por inhibir la actividad en los leucocitos de la ciclooxigenasa y lipooxigenasa, además de inhibir la proteasa sérica que actúa en la regulación por activación de las células diana y los leucocitos degradando la estructura de las proteínas de los patógenos.

## **PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS**

La presencia de bacterias comensales en el tracto intestinal del cerdo mejora las funciones de barrera de defensa intestinal por diversos mecanismos. La suplementación de probióticos, prebióticos y simbióticos puede influir en la composición de la microflora comensal saludable por varios mecanismos:

- Aumentar la expresión de los genes de secreción de moco.
- Aumentar la secreción por las células de Goblet.
- Aumentar la expresión de los genes de fusión proteica.
- Estimular la producción secretora de IgA en la lámina propia. ↓ Reducción de la proliferación de patógenos.

- Reducción del pH intestinal • Aumentar la flora de bifidobacterias y reducir la de bacterias coliformes.

## CONCLUSIONES

Los cerdos en la práctica de las granjas están expuestos constantemente a factores de estrés e infecciones clínicas o subclínicas que reducen su potencial de crecimiento y deposición magra. La respuesta sistémica del sistema inmunitario influye en los mismos sobre todo por dos vías principales: la alteración en el reparto de nutrientes derivado de la modificación del metabolismo de las proteínas/lípidos y la respuesta neurológica a las alteraciones en el digestivo que les provoca anorexia.