

FACTORES QUE PREDISPONEN A LOS DESÓRDENES ENTÉRICOS

MS, PhD. Adam J. Moeser*. 2009. Universo Porcino

*North Carolina State Univ., EE.UU.

www.produccion-animal.com.ar

Volver a: [Producción porcina](#)

INTRODUCCIÓN

El estrés es el principal factor de las enfermedades entéricas en porcino, por lo que es necesario un mejor conocimiento de su fisiopatología y su interacción con las enteropatías.

Los mecanismos por los que los patógenos entéricos inician la diarrea en porcino están bien caracterizados. Sin embargo, la patogénesis de la enfermedad entérica es de origen multifactorial y a menudo requiere tanto el compromiso de las defensas del hospedador como el agente infeccioso: por ejemplo, la inoculación a cerdos con un agente infeccioso no suele ser suficiente para reproducir la enfermedad clínica en los estudios de investigación, gracias a la barrera de defensa en el tracto gastrointestinal.

Cuando se añaden agentes estresantes la barrera de defensa se resiente y se induce la enfermedad clínica. Estos hallazgos son aplicables a los sistemas de producción porcina en las que los agentes estresantes propios del manejo productivo, tales como el destete, mezcla de lotes, transporte, cambios bruscos de dieta, etc. Provocan el inicio de la enfermedad entérica.

A pesar de la clara relación entre el estrés y los desórdenes entéricos, nuestro conocimiento del estrés y de cómo impacta en la fisiología intestinal y la salud es muy limitado. El aumento de nuestro conocimiento en este aspecto nos permitirá diseñar e implementar estrategias para prevenir las enfermedades entéricas con racionalidad.

Este artículo se concentra en la importancia de la defensa gastrointestinal y en el impacto que el estrés tiene en la rotura de las barreras de defensa intestinales, lo que predispone a los cerdos a sufrir desórdenes entéricos.

EL ESTRÉS EN LA BARRERA GASTROINTESTINAL

El estrés se puede definir como cualquier amenaza a la homeostasis de un organismo. Es un proceso fisiológico y es crítico para la supervivencia. Sin embargo, cuando llega a ser abrumador (si múltiples estresores concurren al mismo tiempo), la habilidad del cerdo para responder al estrés es inadecuada y se observan frecuentemente profundas consecuencias fisiológicas. Hyun et al. (1998) mostraron que los resultados en el crecimiento disminuyeron de forma lineal con cada exposición a un nuevo agente estresante (temperatura ambiental alta, reagrupamiento, reducción del espacio). Lo que es más importante, el estudio mostró que la eliminación de uno solo de los agentes estresantes era beneficioso, incluso cuando otros agentes estaban todavía presentes.

Las respuestas neuroendocrinas son tremendamente similares, independientemente del agente estresante (físico, psicológico o fisiológico). El estrés induce la activación del eje hipotálamo-pituitarioadrenal (HPA) que resulta en última instancia en la liberación de cortisol en la circulación. La activación del eje HPA se ha estudiado muy intensamente, pero el papel de las hormonas y los péptidos del estrés en la salud y función gastrointestinales no está claro. A continuación se resaltan nuestros principales hallazgos científicos. Aunque mucha de esta investigación se ha realizado en ratones, los principios básicos se extrapolan a cerdos.



El reagrupamiento de los animales es un agente estresante y puede contribuir a la aparición clínica de la enfermedad entérica.

AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD INTESTINAL

Las fuertes uniones localizadas entre los enterocitos son responsables de establecer y mantener la resistencia de la barrera que restringe el paso libre a través del epitelio de las grandes moléculas del lumen. Cuando estas uniones se dañan, el epitelio del intestino se “agujerea” (se aumenta la permeabilidad).

Esto permite a su vez la transmigración de los microorganismos intestinales, toxinas y antígenos al tejido subepitelial provocando un proceso inflamatorio en la lámina propia. Además, una vez que la barrera intestinal ha sido alterada, estos agentes patogénicos pueden entrar libremente en el torrente circulatorio provocando una septicemia o una enfermedad multiorgánica. Las investigaciones han demostrado que los roedores sujetos a varios agentes estresantes físicos y psicológicos exhiben un aumento de la permeabilidad y una inflamación intestinal.

Ahora hay evidencias de que estas respuestas son similares en cerdos de producción sometidos a situaciones de estrés como el destete, la mezcla de lotes y el transporte. Más importante, el aumento de la permeabilidad intestinal es un suceso crítico en la patogénesis de algunas enfermedades entéricas porcinas. Waddell et al. (1996) mostraron que el aumento de permeabilidad del intestino es necesario para que la toxina tipo shiga 2^a de *E. coli* atraviese el epitelio y provoque la enfermedad de los edemas. Además, las interrupciones en la función de la barrera son también críticas en la patogenia para la septicemia enterotóxica por *E. coli* en los lechones, en cómo las bacterias y sus productos se absorben y entran en los tejidos sistémicos. Algunos agentes entéricos pueden alterar las uniones directamente mediante la liberación de toxinas específicas. *Clostridium difficile* y Rotavirus elaboran enterotoxinas cuya diana son estas estructuras de unión y tienen como resultado un aumento de la permeabilidad y la activación de los procesos inflamatorios en la lámina propia. *Salmonella Typhimurium* induce una interrupción y una diarrea provocando una marcada respuesta inflamatoria caracterizada por el reclutamiento de los neutrófilos y la transmigración a través de las uniones dentro del lumen. Pueden producirse también infecciones secundarias al abrir la puerta a otros patógenos presentes en el lumen después de una enfermedad de diarrea exacerbada.

AUMENTO DE LA ADHERENCIA BACTERIANA

Los primeros estudios con roedores mostraron que los resultados del estrés crónico aumentan la adhesión y penetración bacteriana en los enterocitos. Estos mecanismos mediados por el estrés no están claros, pero las interacciones entre las hormonas del estrés, los mastocitos y los nervios entéricos con la mucosa intestinal parecen tener un papel principal. La aplicación de norepinefrina a la mucosa cecal y del colon de los cerdos aumentó significativamente la adherencia de *E. coli* enterohemorrágico O: 157:H7. En crías de rata el estrés por la separación maternal y la invasión del epitelio estuvo mediado por el factor de liberación de corticotropina (CRF), hormona de estrés, que se expresa en la mucosa del intestino y se libera desde el hipotálamo. El estrés crónico aumenta la sensibilidad a los antígenos del lumen y a las bacterias por el epitelio asociado a los folículos. El descenso en los IgA secretores y en la mucosa secretoria observado en animales estresados probablemente contribuya al aumento de la adherencia bacteriana.

ALTERACIONES EN LA MICROBIOTA

Hay una evidencia creciente del papel de las alteraciones en la microbiota comensal en muchas enfermedades intestinales.

La microbiota del intestino interactúa directamente con la mucosa, ayudando en la maduración del epitelio de la mucosa y de su sistema inmunitario, así como en la resistencia a la colonización, un mecanismo de barrera muy importante.

La interacción entre el estrés y la microbiota no se ha estudiado en detalle porque es muy complejo. Sin embargo, las técnicas moleculares cuantitativas ayudarán en la caracterización de tales cambios en el ecosistema microbiano. Hay estudios que muestran un claro efecto del estrés en la microbiota, principalmente mediante la reducción en el número de *Lactobacillus*. La diversidad de las poblaciones coliformes fecales disminuyó después del destete, lo que es importante para la resistencia a la colonización.

Se necesitan más estudios para evaluar la importancia de la microbiota en la salud intestinal de los cerdos tanto como en los factores del manejo y de la dieta que influyen en la estabilidad microbiana.

COMPONENTES BÁSICOS DE LA SALUD GASTROINTESTINAL

El área de superficie del tracto intestinal es mayor de 300 m² y representa la mayor superficie de contacto entre el ambiente externo y el cuerpo. La mucosa intestinal está continuamente expuesta a severas condiciones en el lumen, que incluyen microorganismos patógenos, toxinas, enzimas, antígenos de la dieta y muchos más. La monocapa de células epiteliales que perfilan la mucosa juega un crítico pero paradójico papel en la función y salud intestinales.

Por una parte, el epitelio facilita de forma cotidiana la eficiencia digestiva y la absorción de los nutrientes, así como de grandes volúmenes de agua del lumen. Al mismo tiempo, el epitelio proporcionará una barrera selectiva que impide el paso al interior de los patógenos del lumen y de los antígenos de la dieta, de forma que no alcancen los tejidos subyacentes o la circulación sistémica.

La barrera puede dividirse en tres componentes principales:

- ◆ Una barrera extrínseca que incluye barreras físico-químicas como la capa de moco-bicarbonato, las secreciones de péptidos microbianos, una microbiota comensal bien desarrollada e IgA (inmunoglobulinas tipo A) secretoras.
- ◆ Una barrera intrínseca que se compone de fuertes uniones entre las células epiteliales cuyo papel es regular la permeabilidad del epitelio.
- ◆ Una barrera inmunológica que involucra agregados de tejido linfóide tales como las placas de Peyer y el epitelio de los folículos aislados y que son los responsables de inducir la respuesta inmune y la absorción continua de los antígenos del lumen y presentación ante el sistema inmunitario para establecer la tolerancia antigénica a los componentes de la dieta. Los componentes de la inmunidad innata (neutrófilos y macrófagos) también se incluyen aquí, se encuentran en los tejidos subyacentes al epitelio y son rápidamente reclutados cuando se estimulan.

Es importante resaltar que todas estas barreras están bajo control neuroendocrino y por lo tanto pueden ser sustancialmente alteradas por el estrés.

DESÓRDENES DEL SISTEMA NERVIOSO INTESTINAL

El sistema nervioso intestinal controla muchos aspectos de la función intestinal, tales como la motilidad, secreción, absorción, aceptación antigénica, inflamación, etc. Los efectos específicos del estrés en el sistema nervioso entérico incluyen pues alteraciones en los patrones de motilidad, secreción aumentada e inflamación.

Los nervios entéricos tienen un papel relevante en las enfermedades que cursan con diarrea, demostrado por la capacidad de inhibir los procesos secretores y enfermedades diarreicas con bloqueantes neurales en estudios de investigación. En algunas enfermedades diarreicas importantes mediadas por *E. coli* enterotoxigénico, Rotavirus y *Clostridium difficile*, los nervios entéricos tienen una gran importancia.

IMPLICACIONES PRÁCTICAS EN EL ESTRÉS DEL DESTETE

El objetivo del laboratorio de la Fisiología del Estrés Gastrointestinal de la Universidad de Carolina del Norte es estudiar los mecanismos básicos de las disfunciones intestinales provocadas por el estrés.

Hasta la fecha, el Laboratorio se ha ocupado en primera instancia del periodo de destete porque en principio es la fase de producción con el mayor nivel de estrés, que a su vez está ligado a desórdenes entéricos con una importancia económica significativa.

EFFECTOS DEL DESTETE EN LA FUNCIÓN DE LA BARRERA INTESTINAL

Estudios recientes han demostrado que el estrés del destete en lechones de 19 días de edad conduce a un aumento de la permeabilidad intestinal. Los defectos en la función de la barrera persisten en los tres primeros días tras el destete, y se normaliza una semana después del mismo. Los cambios en la permeabilidad intestinal están correlacionados con los niveles de CRF en el suero y en el intestino. Más aún, el destete induce una disfunción que se evitó con un pre tratamiento de los lechones con un bloqueador de los receptores de CRF, lo que indica que las vías de señalización del estrés estaban mediando en los cambios adversos en la función intestinal.



La edad al destete tiene un profundo impacto en la respuesta al estrés de los lechones

LA EDAD DE DESTETE EN LA SALUD INTESTINAL

Estudios de la Universidad de Carolina del Norte mostraron que la edad al destete tiene un profundo impacto en la respuesta al estrés en lechones y en la salud de la barrera intestinal. Los destetados de forma tardía a los 28 días (D28) no exhibieron cambios adversos en la función intestinal comparados con los destetados a los 19 días, fecha estándar (D19).

Los niveles en el suero del CRF y de la expresión del receptor de CRF en la mucosa intestinal son significativamente menores en lechones D28 comparados con los D19. Además, se observaron mayores niveles de cortisol en los D28, que aunque no está claro, parece indicar un eje HPA más desarrollado en los lechones más mayores y una mayor capacidad para responder a este estrés.

Se llevaron a cabo estudios adicionales para determinar si el destete temprano (19 días) predisponía al cerdo a padecer una disfunción intestinal a largo término. Se estabularon los dos grupos de cerdos (D19 y D28) hasta las 9 semanas de vida.

Los cerdos se sometieron entonces a un estrés por reagrupación y se realizaron test para determinar el grado de estrés. Los resultados de este estudio mostraron que el estrés por reagrupamiento tuvo un impacto más severo en los D19 (demostrado por una mayor permeabilidad y diarrea clínica) comparado con el grupo D28, sujetos al mismo tipo de estrés.

Futuros estudios estarán enfocados hacia las interacciones entre el estrés inducido por la disfunción de la barrera intestinal y los patógenos entéricos específicos, con énfasis en los factores de manejo (edad de destete) que influyen en esta relación.

Volver a: [Producción porcina](#)