



PORCINOS

RESPUESTA INMUNE Y CRECIMIENTO EN CERDOS

Generalmente, los cerdos se encuentran rodeados de una variedad de agentes microbianos infecciosos capaces de producir diversas enfermedades. El hecho de que muchos cerdos sobrevivan a las distintas infecciones se debe al cabal funcionamiento del sistema de defensa inmunológico, que en sus rasgos básicos la especie porcina comparte con todos los animales superiores.

Recientes investigaciones han demostrado que aun cuando el contacto de los cerdos con microorganismos no llegue a desencadenar enfermedades -debido al éxito de la respuesta inmune-, sí se producen alteraciones, en detrimento del crecimiento y de la composición corporal, que son de importancia económica. Estas alteraciones son consecuencia de la respuesta orgánica a la invasión microbiana.

El propósito de este artículo es divulgar recientes avances científicos que relacionan la respuesta inmune de los cerdos con retrasos en el crecimiento y cambios en la composición corporal. Estos conocimientos servirán para explicar los excelentes resultados prácticos que se obtienen al aplicar novedosos sistemas de manejo de lechones desarrollados en los Estados Unidos, especialmente el denominado Destete Precoz Segregado.

ASPECTOS INMUNOLOGICOS BASICOS

La inmunología es una ciencia muy compleja que ha realizado avances espectaculares en los últimos años. Obviamente, no es posible dar acá ni siquiera un resumen mínimo que presente un panorama actual de esta disciplina. No obstante, es necesario exponer algunos conceptos básicos, en forma elemental, para colaborar con el lector en la comprensión del tema.

ANTIGENOS

Se denomina antígeno a toda sustancia extraña que, introducida en el individuo, produce una respuesta inmune. Estas incluyen bacterias, virus, parásitos y hongos. Muchas macromoléculas también generan respuesta inmune, sobre todo proteínas y polisacáridos. Algunas moléculas pequeñas también pueden ser inmunogénicas cuando se unen a una macromolécula apropiada que actúa como transportador.

RESPUESTA INMUNE

El contacto con un antígeno desencadena en el organismo una serie de reacciones, protagonizadas centralmente por la familia de células del sistema circulatorio denominada 'glóbulos blancos' o leucocitos. Estas reacciones constituyen la *Respuesta Inmune*. Según la forma de enfrentar a los antígenos la respuesta inmune se divide en: *in específica* y *específica*.

Respuesta in específica. Este tipo de inmunidad tiene poco poder de discriminación entre antígenos y constituye la primer barrera defensiva del organismo. En primer lugar, se interponen la piel, las mucosas y sus secreciones. Superados estos obstáculos, los antígenos deben enfrentarse con la Reacción de Inflamación. Esta respuesta local al daño producido por los microorganismos es inducida por una familia de sustancias denominadas *citoquinas* y por la activación de un conjunto de proteínas séricas llamado Sistema del Complemento. Este último produce, por vasodilatación y aumento de permeabilidad de los capilares, el incremento de la circulación en la zona atacada. El Sistema del Complemento 'recluta' luego a una serie de leucocitos con capacidad fagocítica y les permite ingerir y matar bacterias y otros microorganismos invasores. Los primeros en llegar son los neutrófilos, que fagocitan y destruyen bacterias fuera del espacio vascular y luego mueren. Después arriban eosinófilos, especializados en la destrucción de endoparásitos; basófilos y plaquetas, que incrementan la inflamación liberando sustancias vasodilatadoras, y células asesinas naturales (NK), con capacidad para destruir células neoplásicas o infectadas por virus. Se deja para el final la mención de los macrófagos, que actúan algunos días después que los neutrófilos, realizando una tarea de fagocitosis similar aunque en forma repetitiva. La razón por la que se mencionan al final es que los macrófagos, junto con los linfocitos T y B, también constituyen la base celular de la respuesta inmune específica. Los cambios descriptos corresponden a la fase aguda de la inflamación; si durante esta etapa el antígeno no puede ser destruido se producirá una inflamación de carácter crónico. Todas las células involucradas en la reacción de inflamación se originan en la médula ósea.

Respuesta específica. Esta respuesta exhibe dos grandes diferencias con la anterior: es específica y tiene memoria. Esta última propiedad determina que un organismo puede adquirir inmunidad más o menos permanente a un antígeno particular.

La base celular de la respuesta específica son los macrófagos, ya comentados, y los linfocitos T y B. Estos últimos tienen un precursor común en la médula ósea. No obstante, las células T se diferencian en el timo antes de migrar a los órganos linfoides: ganglios y bazo. En cambio, las células B lo hacen directamente en la médula ósea y luego migran al sistema linfático.

El primero paso en la cadena de eventos que constituyen la respuesta específica es el ingreso de un antígeno. Este es capturado por macrófagos y procesado para su reconocimiento. Tal procesamiento implica la intervención de proteínas del sistema de histocompatibilidad, denominadas HLA. El complejo antígeno-HLA es expuesto en la superficie del macrófago -que queda así activado- y constituye una primera señal. Esta es reconocida por receptores específicos de los linfocitos T en reposo. La activación de los linfocitos T, primera etapa de la respuesta inmune específica, requiere además una segunda señal, dada por la liberación de **citoquinas**, que estimulan la proliferación de los linfocitos T activados. Tal proliferación está acompañada por la diferenciación en cuatro tipos funcionales: T-citotóxicos, T-supresores, T-inductores y T-memoria. Los primeros destruyen células infectadas con el antígeno en cuestión. Los segundos suprimen la respuesta de otras células al antígeno. Los terceros estimulan la expansión clonal de linfocitos B específicos y los cuartos permanecen vivos durante un largo tiempo permitiendo regenerar la respuesta inmune con mucho mayor rapidez luego de un desafío antigénico repetido. Todas estas respuestas constituyen la denominada inmunidad celular. Varias de estas actividades son moduladas por las mencionadas **citoquinas**.

La segunda etapa de la respuesta inmune específica es la transformación de linfocitos B vírgenes -que adquieren capacidad de producir anticuerpos específicos- y su expansión clonal.

en miles de plasmocitos, células capaces de fabricar los anticuerpos -inmunoglobulinas- en enormes cantidades. Estos son liberados al medio y se adhieren en partes específicas del antígeno restándole patogenicidad. También se producen células B de memoria, que entran en reposo y permiten una rápida respuesta específica en subsiguientes infecciones. A esta respuesta se la denomina inmunidad humoral. La expansión clonal de los linfocitos B es modulada, nuevamente, por la producción de **citoquinas**.

Durante la respuesta inmune los antígenos son atrapados dentro del órgano linfático correspondiente a la vía de entrada al organismo y luego fagocitados, degradados y eliminados.

CITOQUINAS y RESPUESTA INMUNE

Es necesario ahora comentar algunos detalles de las citoquinas y su papel en la respuesta inmune. El término agrupa a una serie de pequeñas proteínas reguladoras muy potentes, con un rol central en el desarrollo de la reacción de inflamación y de la inmunidad específica celular y humoral. Este grupo incluye las **interleuquinas**, los **factores de necrosis tumoral** y los **interferones**.

El desarrollo de la fase aguda de la reacción de inflamación es estimulado por la liberación de dos citoquinas esenciales: Interleuquina-1 (**IL-1**) Y Factor de Necrosis Tumoral α (**TNF- α**), desde los macrófagos.

Durante el inicio de la respuesta específica, la activación de los linfocitos T es gatillada por la liberación, desde los macrófagos, de **IL-1, IL-6 Y TNF- α** . A su vez, los linfocitos T activados producen varias interleuquinas: **IL-2, IL-4, IL-6 e IL-7**, e Interferón **IFN- γ** , entre otras, que estimulan la proliferación clonal y la diferenciación T y B, la producción de anticuerpos en las células B así como el crecimiento y la actividad citotóxica de los macrófagos. Estos ejemplos ilustran el rol clave de las citoquinas en la orquestación de la reacción inflamatoria y en el desarrollo de la respuesta inmune específica.

PROTEINAS SP y RESPUESTA INMUNE

Además de las citoquinas también se conoce una familia de proteínas, denominada **SP** o Proteínas del Stress, que es sintetizada normalmente por las células de múltiples tejidos y cuya producción aumenta marcadamente luego de la exposición a diversas clases de stress, o como consecuencia de un desafío antigénico. En el cerdo se han detectado las denominadas **HSC70, HSC90 y HSP60**. Además de una serie de tareas 'de rutina', las SP producen un aumento de la tasa de degradación de las proteínas celulares que hubieran resultado dañadas por stress o por el ataque de patógenos. En tales circunstancias, las SP protegen los procesos celulares básicos, como el procesamiento y la traducción del ARN. Últimamente, algunos autores mencionan que **HSP60 y HSC70** también estarían involucradas en la respuesta inmune; más concretamente, en el procesamiento y presentación de antígenos.

EFFECTOS DE LA RESPUESTA INMUNE SOBRE EL CRECIMIENTO EN CERDOS

En los últimos tiempos la investigación ha revelado que al menos tres de las citoquinas involucradas en la respuesta inmune, a saber **IL-1, IL-6 Y TNF-a** tienen profundos efectos neuroendócrinos, metabólicos y sobre el comportamiento de los cerdos.

Se encontraron estas citoquinas, y sus correspondientes receptores, en el sistema neuroendócrino y en el cerebro, demostrándose que actúan modulando el metabolismo intermedio y el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis. Mas aun, su presencia en el cerebro también deprimiría el apetito y produciría letargia. El resultado de varios trabajos en distintos centros de investigación de los EEUU indica que la síntesis y liberación de las citoquinas **IL-1, IL-6 Y TNF-a** después de un desafío antigénico produce la reducción del consumo de alimento, la supresión -temporaria- de la secreción de hormona de crecimiento y una marcada proteólisis. En particular, debe señalarse la degradación y pérdida de miosina (proteína muscular) estimulada directamente por **TNF-a**. Esto determina una disminución del crecimiento y cambios en la composición corporal, con pérdidas de tejido magro.

A demás de las citoquinas, también algunas proteínas SP (**HSP60 y HSC70**) están involucradas en la depresión del crecimiento que sigue a un desafío antigénico. Hoy se conoce el marcado efecto proteolítico y la capacidad de inhibir la síntesis proteica que ellas ejercen en tales circunstancias.

Resumiendo: hoy se sabe que la exposición a diversos agentes microbianos produce una respuesta inmune que, aun cuando sea exitosa y prevenga el desarrollo de la enfermedad, tendrá como efecto colateral la depresión del crecimiento de los cerdos y la reducción del contenido de tejido magro.

Lo mismo sucede cuando lechones lactantes son destetados y sujetos a cambios de dieta, en especial frente a raciones basadas en proteínas de soja pues estas macromoléculas generan una Reacción de Inflamación del epitelio intestinal. Resultados similares se registran cuando los cerdos son sometidos a diversas clases de stress: calor, hacinamiento y reagrupamiento; habiéndose comprobado que si varios factores de stress se dan en forma concurrente estos producen efectos sinérgicos.

En definitiva, tanto citoquinas como proteínas SP, además de sus funciones principales en la respuesta inmune o en la actividad celular normal, también se encargan de suspender o de reducir al mínimo el crecimiento, e incluso de movilizar reservas hacia los procesos defensivos o de reparación. Este es un mecanismo adaptativo que da máxima prioridad a la respuesta inmune, haciéndola mas eficiente -tanto frente a un desafío antigénico como al stress- hasta que el equilibrio orgánico es recuperado.

IMPLICANCIAS PRACTICAS

De lo expuesto se deduce que la exposición de cerdos a los agentes microbianos en un ambiente «sucio» produce retardos en el crecimiento y reducciones del contenido de magro que no son debidas a los efectos patológicos directos de infecciones clínicas o subclínicas sino consecuencia de la respuesta inmune. Las más pequeñas -y respirables partículas de polvo en instalaciones porcinas provienen de las deyecciones y contienen bacterias entéricas capaces

de disparar la producción de **TNF- α** con sus conocidos efectos. Por lo tanto, si se desea maximizar la eficiencia es esencial mantener el máximo nivel de higiene en las instalaciones.

Dentro de una única granja resulta bastante exitoso el método denominado *Todo Adentro / Todo Afuera*, en el cual los cerdos entran y salen todos juntos de una instalación dada permitiendo realizar la limpieza y desinfección profunda de la misma.

Mucho más exitoso ha demostrado ser el denominado *Destete Precoz Segregado*. Esta práctica forma parte del sistema de *Producción en Múltiples Sitios*, en boga en EEUU, de cuyas variantes la más efectiva es aquella que realiza las etapas de cría, recría y engorde en tres sitios, separados no menos de 2 km entre sí. Los lechones son destetados muy temprano, generalmente entre los 10 Y 14 días de edad, cuando todavía cuentan con anticuerpos provistos por el calostro materno. La práctica del método *Todo Adentro / Todo Afuera* y la remoción de los lechones de la granja de cría a un sitio donde no hay otra clase de animales aseguran un mínimo desafío antigénico y una baja actividad del sistema inmune.

Cuando se comparan los resultados obtenidos con lechones criados en granjas de ciclo completo ('sucias') vs lechones en Destete Precoz Segregado las diferencias son espectaculares. Esto se ilustra en la Tabla 1, que resume los resultados obtenidos en un estudio de grandes proporciones llevado a cabo por la Iowa State University, en EEUU. Por razones de espacio no se dan otros resultados pero debe señalarse que la mayoría de los datos publicados coincide con lo que se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Efecto del tipo de destete sobre la performance de los cerdos en Iowa. (Fuente: Pig Farming, October 1994,40-43)

Carácter	6 - 27 kg		27 - 114 kg	
	Destete convencional	Destete segregado	Destete convencional	Destete segregado
VC (g/d)	468	601	715	865
CA	1.93	1.74	3.25	3.04
Magro (%)			51.3	53.6

Referencias:

VC = Velocidad de crecimiento.

CA = Conversión alimenticia (alimento/ganancia).