

FACTORES QUE DETERMINAN LA INMUNIDAD INNATA. DEL INTESTINO EN BECERRAS Y SU RELACIÓN CON EL ADECUADO DESARROLLO DURANTE LA LACTANCIA

MVZ Raúl F. Cortés Coronado*. 2016. Entorno ganadero 74, BM Editores.

*Nutriad México. r.cortes@nutriad.com

www.produccion-animal.com.ar

Volver a: [Cría artificial de terneros](#)

INTRODUCCIÓN

Los estudios realizados en México indican que de un 33 a 42% de las vacas de un establo deben ser reemplazadas por diferentes motivos cada año. Considerando que sólo un 50% de los partos tendrá como resultado una hembra, esto dejaría sólo una muy pequeña tasa de mortalidad probable en la crianza de becerras, si el establo quiere ser autosuficiente.

La situación de reemplazos se vuelve crítica por dos circunstancias. En primer lugar que las mortalidades y desechos durante el proceso de crianza, pueden llegar a ser hasta el 50% de las becerras iniciadas. En segundo lugar, los estudios en México también muestran que una gran cantidad de las becerras llegarán entre 478-597 días al primer servicio, con lo que no será posible tenerlas listas al parto a los 24 meses de nacidas, lo que permitiría llegar a la tasa de reemplazo necesaria. Adicionalmente se debe considerar el costo de mantener una vaquilla sin que sea productiva, más allá de los 24 meses. Esto implica entonces que se debe trabajar fuertemente para lograr mejorar la supervivencia de las becerras y que además llegen a mejor productividad.

La crianza de la becerro inicia desde la inseminación y gestación. Los bajos pesos al nacimiento tienen un componente genético importante, pero también la alimentación de la madre determinará el resultado al parto. Un peso mayor a los 40 kg al nacimiento, aumenta notablemente la posibilidad de supervivencia de la becerro.

Una vez nacida, la becerro debe ser calostrada de manera óptima. En México también se han realizado estudios que muestran que el contenido de inmunoglobulinas varía de 77-101 mg/l, lo que supone que en general es muy bueno. La becerro bien calostrada debería consumir al menos 100 mg de Inmunoglobulinas en las primeras 12 h de vida, lo que le llevaría a conseguir elevar en sangre más allá de 15 mg/ml. Se considera que un valor por debajo de este punto, incrementa la posibilidad que la becerro sufra de diarreas y otras infecciones que provocan neumonía.

La falta de un adecuado periodo de calostro, implica, como ya se mencionó, mayor propensión a Diarreas (las más frecuentes por E. coli, Rotavirus, Coronavirus, Criptosporidium) que causan atrofia de vellosidades, diarrea osmótica, anorexia, fiebre y eliminación alterada de electrolitos. Todos estos factores hacen que las becerras con cuadros diarreicos en los primeros 3 meses de vida, tengan más de 2.5 la posibilidad de ser vendidas por no ser aptas para el reemplazo y de 2.9 veces más de que tengan su primer parto, arriba de los 800 días de vida.

Después de la fase de Calostro, iniciará la lactación propiamente dicha. Las becerras no nacen con un Rumen desarrollado, de ahí que al alimentarse de leche en las primeras semanas, se active la escotadura esofágica, permitiendo que la leche pase directamente al abomaso y de ahí inicie la digestión de la misma manera que en los monogástricos. El periodo de lactancia puede durar hasta 8 -12 semanas, dependiendo de cada establo. La condición típicamente utilizada para el destete se basa en que la becerro sea capaz de consumir alimento suficiente (de 0 hasta llegar a 600-750 g/día) lo que permitirá utilizar dietas más complejas en ingredientes y desarrollar completamente el Rumen. Las siguientes fases del desarrollo, se basan en estas primeras semanas, el periodo de pubertad a primer servicio está íntimamente ligado al peso que haya alcanzado la becerro al destete, obviamente la edad al primer servicio condicionará la edad al primer parto.

En este trabajo no trataremos las diferencias entre sustitutos de leche o la leche entera, o si se usan programas ad libitum o racionados (típicamente la alimentación en cubeta reduce el consumo de alimento total y la ganancia acumulada por día). Típicamente una becerro deberá consumir de 8 a 10% de su peso vivo diario, en leche, lo que nos llevará a un consumo total posiblemente de 120 L de leche y aproximadamente 13 kg de concentrado, para llegar al destete. Nos centraremos en las situaciones que suceden en el intestino a partir de que se inicia la ingestión de la leche, sobre todo en cómo es que se da el crecimiento y maduración de los órganos digestivos.

INTERACCIONES DEL SISTEMA ENTEROCITO-MICROBIOTA

La salud de la Becerra, dependerá en principio de que haya sido adecuadamente calostrada, las condiciones del medio ambiente donde se efectuará la lactancia y de la propia capacidad del animal para defenderse de los posibles patógenos. Las condiciones que incurren en la relación Microbiota-Alimento-Enterocito-Sistema inmune en las becerras determinarán la productividad de las mismas en el resto de su vida.

En primera instancia debemos tomar en cuenta que al nacimiento implica el primer contacto con la microbiota, ya que en las condiciones del útero, el animal está en un medio estéril. A partir del parto se inicia el periodo de colonización por la microbiota durante las primeras semanas de vida. La colonización por la microbiota no ocurre como un fenómeno aislado en la primera semana. En el aparato digestivo de la becerro se desarrollan muy importantes cambios adaptativos tanto cualitativos como cuantitativos. Los enterocitos de estos primeros días son pequeños y aún no tienen su estructura diferencial que presentarán en las siguientes fases del desarrollo. Tienen además una capacidad enzimática no desarrollada y las uniones fuertes, características de este epitelio no están aun totalmente selladas, por lo cual, las proteínas del calostro, especialmente las inmunoglobulinas, pueden alcanzar la sangre sin cambiar su forma química. No recibir alimento tempranamente implica también que el cataclismo de anticuerpos sea más rápido y por lo tanto dar acceso al alimento es muy importante para cumplir correctamente los requerimientos de la Becerra en las primeras horas de vida sin que use otras reservas corporales.

Si este primer proceso de alimentación temprana es cubierto adecuadamente, la microflora ambiental iniciará una colonización de la mucosa intestinal y ahí será contenida. Las bacterias como E. Coli y otras potencialmente patógenas, serán contenidas y se evitarán infecciones posteriores por asociación (Enfermedad Respiratorias por ejemplo). Los animales no nacen con el intestino totalmente desarrollado, dado el volumen que esto implicaría y limitaría las posibilidades de pasar por el canal de parto. De esta manera, en los primeros días de vida, el intestino e hígado tienen un desarrollo a una tasa superior al de cualquiera de los otros órganos del cuerpo. Las vellosidades intestinales tienen un crecimiento debido al cambio celular de los enterocitos tanto en número como en su propio tamaño. Por otra parte los enterocitos maduran para incrementar el número de microvellosidades y con esto aumentar exponencialmente la capacidad de digerir el alimento. Obviamente esto permite el desarrollo de una microflora distinta, con una capacidad diferente de desdoblamiento de nutrientes.

Los animales mantenidos en ambientes estériles después del parto, requieren de un 25-30% más energía para desarrollarse al mismo nivel que sus pares que sí tuvieron desarrollo de una microbiota desde el primer día. Esto se explica porque la microbiota es responsable (por su diversidad) de una serie de procesos enzimáticos que permiten un mayor desdoblamiento de nutrientes de los que el propio animal lograría con sus jugos gástricos limitados en componentes. De esta forma la microbiota inicial de la becerro juega un papel indispensable en el desarrollo normal a largo plazo.

Sin embargo, si bien la microbiota ayuda a la digestión, podría darse el caso que ésta, consumiera nutrientes de más, afectando el desempeño de la becerro. ¿Cómo se controla este proceso? El intestino no tiene una forma de contar o pesar la microflora que está creciendo, sin embargo tiene una forma de percibir los productos de la fermentación, básicamente los ácidos grasos volátiles de cadena corta (AGVCC) como son el acético, butírico, y propiónico. Una vez más, los estudios con animales mantenidos en ambientes estériles muestran que tienen un menor desarrollo de las vellosidades intestinales. Si a estos animales se les alimenta con una combinación de estos AGVCC, los enterocitos se multiplican y las vellosidades crecen a sus tamaños normales. Este proceso se da debido a que existen enterocitos especializados en percibir los niveles de AGVCC (células enteroendócrinas) y producir una serie de moléculas (entre ellas el GLP-2) que activan la mitosis de los enterocitos a nivel de las criptas. El Butirato ha demostrado ser el más potente activador de la multiplicación de los enterocitos, esto es al mismo tiempo que la microbiota se está desarrollando y compitiendo por los nutrientes aportados en el alimento, el intestino puede detectarla y cambiar su propia tasa de desarrollo de manera que pueda competir con ella, teniendo una mayor superficie de absorción de estos nutrientes liberados.

Para incrementar la producción de AGVCC se puede recomendar el uso temprano de los probióticos con base a Lactobacilos o Bifidobacterias o la combinación de éstos con otras especies bacterianas. Esto permitirá tener un proceso de "exclusión competitiva" entre una microflora sembrada por este proceso que aumente su contenido rápidamente en el intestino a una tasa superior a la microflora común o a la potencialmente patógena. Existen numerosos trabajos que muestran las ventajas de estos procedimientos.

Una opción diferente (que puede ser complementaria) es la utilización directa de Butirato en el alimento de manera que los niveles encontrados a lo largo del intestino sean suficientes para estimular el desarrollo de las vellosidades de la misma manera que si estuviera presente una cantidad adecuada de microbiota no patógena. Existen como en otros casos, productos comerciales disponibles y de alta solubilidad que pueden ser usados ya sea con la leche entera o con los sustitutos de leche de manera que pueda aplicarse la dosis correcta para cada animal. Los estudios muestran amplia correlación positiva entre los pesos al final del destete y el consumo de 2-3 g diarios de Butirato por Becerra.

DESARROLLO DEL SISTEMA INMUNE EN LAS PRIMERAS SEMANAS DE VIDA

Como puede verse, en esta primera fase del desarrollo la presencia del sistema inmune no tiene una importancia relevante aún. Si bien existe una primera migración de células linfoides al intestino previa al parto, ésta no es tan amplia como será después de la primera semana. En principio porque no existe físicamente espacio para que las células inmunes ocupen un lugar en el intestino en desarrollo. Por otra parte, igualmente, los dos órganos linfoides más importantes de las becerras (Timo, Bazo, nódulos linfoides) están en pleno crecimiento y diferenciación durante las primeras semanas también.

Las becerras como otras especies, tienen diseminadas en el intestino una serie de células especializadas en la captación de antígenos (moléculas, microbiota) conocidas como Placas de Peyer, donde hay una interacción entre células M, las cuales están rodeadas de tejido linfoide que se especializa en el reconocimiento de Patrones de Patogenicidad en la Microbiota que capta y a partir de ellos determinar el tipo de respuesta que se generará (Tolerancia o Inflamación).

El tejido linfoide asociado al intestino (TLAI o GALT en Inglés) puede ser hasta el 70% del tejido linfoide del organismo. Esta congregación de células linfoides tiene una función muy importante en mantener la regulación del crecimiento de la microbiota, la selección de especies de la misma y el rechazo de especies potencialmente patógenas. El efecto del TLAI es aparente en la microbiota desde la segunda semana de vida. A partir de ese momento ocurre una nueva migración celular, el espacio en la vellosidades ya permite el despliegue local de células y por lo tanto su activación-respuesta.

Las células linfoides se dividen en dos subsistemas, el innato y el adaptativo. El sistema Inmune Innato está especializado en el reconocimiento de posibles patrones de patogenicidad en la microbiota y la respuesta celular y humoral temprana (menor a 48 h). El sistema Inmune Adaptativo, es más especializado y tiene una ventaja sobre el innato, al actuar con un menor gasto metabólico para el animal, pero además con una mayor eficiencia en el control de los posibles patógenos.

Dos tipos de células linfoides se distribuyen en las vellosidades. Los Linfocitos Intraepiteliales que incluso pueden observarse entre los propios enterocitos, que se exponen a la luz del intestino y otras células conocidas como presentadoras de antígeno en la lámina propia, que a su vez tienen dos tipos: Macrófagos y Dendríticas. Los macrófagos (Macs) están especializados en detectar el paso de Microbiota a la lámina propia o bien la detección de células dañadas por diversas infecciones de manera tal que puedan reconocerlas y destruirlas para evitar que la infección progrese. Las Células Dendríticas (CD) por otra parte están especializadas en la captación de antígenos, para lo cual puede desarrollar pseudópodos que atraviesan las uniones entre enterocitos y con eso, exponerse a la microbiota que se encuentra en el moco denso de las microvellosidades.

Estos dos tipos de células son responsables de la respuesta del sistema inmune a la microbiota. En condiciones “normales” la microbiota que se adhiere a los enterocitos debería ser una pequeña cantidad de la misma y de pocos géneros distintos, cuando ésta sobrepasa un determinado número o tiene patrones de patogenicidad suficientes, las CD y los Macs iniciarán la cadena de activación de las respuestas adaptativas. En una primera instancia las células presentadoras activan a los linfocitos apoyadores (T Helpers) para que éstos con sus citoquinas maduren a los linfocitos T citotóxicos o a las células B para que terminen su diferenciación en la producción de inmuno-globulinas.

La producción de Inmuno-globulinas en el intestino puede ser de dos tipos. Las de tipo IgG que se encuentran en el fluido de la lámina propia para ligarse a la microbiota que haya sobrepasado la barrera intestinal o las de tipo IgA que igualmente se encuentran en la lámina propia, pero que pueden ser transportadas por los enterocitos a la luz del intestino y por lo tanto adherirse a la microbiota, evitando a su vez que ésta proliferen o bien se adhiera y por lo tanto con esto controlar el tipo de microbiota que existe en la luz intestinal. Un factor adicional para el control de la microbiota corresponde a las secreciones de los propios enterocitos. Estas moléculas conocidas como pépticos antimicrobianos son de diversos tipos y tienen una función muy parecida a la que tendría un antibiótico al causar poros en las membranas bacterianas y provocar la muerte de los microorganismos.

La combinación de estos factores celulares y sobre todo humorales cambia la microbiota del intestino de las becerras a partir de la segunda semana de vida y serán el principal factor para el control de las posibles infecciones, pero también serán las responsables de estabilizar las poblaciones de la microbiota para adaptarlas de mejor forma al alimento. Se debe reconocer que hay una diferencia importante entre la activación del sistema inmune que conduce a la respuesta inflamatoria (con alta migración celular al tejido, producción de agentes citotóxicos, interleucinas y otras moléculas proinflamatorias) que tiene como objeto proteger la vida de la becerro al atacar a los agentes potencialmente patógenos, pero con un alto costo para el huésped tanto en el gasto energético y catabólico, que a su vez repercute en el incremento de peso. Existe por otra parte, un tipo de reacción del sistema inmune que podríamos considerar como tolerante, en la cual el sistema inmune, principalmente produce IgA para controlar la microbiota, interleucinas que regulan la activación de macrófagos para que sean menos reactivos y con esto, mantener la regulación del crecimiento de la microbiota pero con un menor gasto de energía para el ani-

mal. Esta es la condición normalmente existente en el Intestino y la que se espera que se pueda lograr para maximizar la producción.

ES POSIBLE INTERACTUAR NUTRICIONALMENTE CON EL SISTEMA INMUNE Y POR LO TANTO CON LA MICROBIOTA EN FAVOR DE LA SALUD DE LA BECERRA

Naturalmente la microbiota prefiere un ambiente estable en la luz del intestino. Manteniendo este proceso puede crecer y estabilizar sus poblaciones. Una microflora estable produce una degradación de componentes de la dieta que mejora la absorción de nutrientes como ya se mencionó. Esto significa que la microbiota también debe ser alimentada de “cierta manera” para que ciertas especies crezcan en equilibrio y no induzcan una respuesta inmune anormal. En este sentido cabe recordar que parte de la dieta que no puede ser digerida, lo que corresponde principalmente a Polisacáridos no Digestibles (NSP en Inglés) termina siendo fermentada por una parte de la microbiota el intestino grueso de la becerria principalmente, pero en menores cantidades a lo largo de todo el intestino. La degradación de estos NSP conduce a la producción de AGVCC que ya mencionamos tienen un efecto sobre la multiplicación de los enterocitos, pero también tienen efectos sobre el sistema inmune.

El butirato producido en el intestino por acción de la microbiota tiene también un efecto sobre la expresión de genes en los Macs de la lámina propia. El butirato interacciona para inhibir la activación de las enzimas Histonas desacetilasa nucleares, con lo cual la activación de algunos genes se detiene. Se ha demostrado que los Macs en presencia del Butirato disminuyen la producción de IL-12 y IL-6 (proinflamatorias) y aumentan las de IL-10 (inhibidora de inflamación). Esto es, en condiciones normales, la propia Microbiota regula al sistema inmune, disminuyendo el potencial de inflamación del intestino. En humanos, se ha determinado que este es un factor muy importante en la patogenia del Síndrome de Intestino Inflamado. La falta de producción normal de butirato en el intestino implicará una mayor susceptibilidad a presentar estados proinflamatorios que a su vez tendrían que ver con cambios en la microbiota y cambios en el proceso digestivo con la presentación de diarrea en la Becerra.

Evidentemente el tipo de microbiota que presenta puede modificarse como ya se mencionó por el tipo de bacterias que recibe del medio ambiente o el alimento. Se reconoce que los prebióticos (principalmente productos de Levaduras) alimentados de manera sostenida por más de 15 días, modifican la flora. Algunos de los prebióticos han mostrado no sólo competir con las otras bacterias (que pueden adherirse a sus membranas), sino también producir una reacción del sistema inmune con la producción de IgA que a su vez regulará el crecimiento de la misma microbiota. Los prebióticos también modifican la producción de ácido láctico en la luz intestinal y éste a su vez será transformado en butirato, acetato y propionato, que como ya mencionamos dirigen tanto el crecimiento de las vellosidades, como regulan la respuesta del propio sistema inmune.

El contenido y tipo de la microbiota, también puede ser modificado por otros factores que interaccionen con estas poblaciones y que no utilizan el sistema de competencia. En dicho sentido se reconoce que los antibióticos promotores de crecimiento (APC) como han sido llamados los antibióticos principalmente para G+ que son usados en pequeñas dosis, están direccionados para controlar ciertas poblaciones de microbiota y por lo tanto que ésta interactúe de manera distinta con los enterocitos y el sistema inmune. Existe una controversia de cómo actúan estas moléculas realmente en el intestino. La versión moderna, implica que los antibióticos son “retenidos” dentro de los Macs, lo que amplía su capacidad de destruir microbiota y con esto paradójicamente disminuir la inflamación producida por los escapes de bacterias a la lámina propia y por lo tanto reducir el proceso inflamatorio lo que se expresaría en el crecimiento de la becerria.

Otras moléculas usadas ampliamente corresponden a los ácidos orgánicos y los ácidos de cadena corta o mediana. Estos compuestos si bien difieren de los mecanismos como causan citotoxicidad, su efecto final es el mismo en cuanto a reducir parcialmente algunas poblaciones de la microbiota y con esto regular principalmente el número de las mismas en el intestino, de manera que el sistema inmune no tenga que activarse y por lo tanto igualmente exista un menor proceso proinflamatorio.

El uso de otros productos extractados de plantas (Aceite Esenciales o plantas enteras) tienen por objeto modificar la secreción enzimática local a nivel de las vellosidades, activar la motilidad intestinal, reducir los efectos inflamatorios provocados por la activación del sistema inmune (antioxidantes básicamente), todos estos efectos sumados tienen también una acción sobre la microbiota, lo que en el mediano plazo causará que las poblaciones cambien, adaptándose a unas que permiten mejores resultados productivos.

Dado que el sistema inmune reacciona a diferentes patrones de patogenicidad y al número de ellos que presenta un agente potencialmente patógeno, es posible modular la activación del sistema mediante el uso de “señuelos”. En este sentido los productos derivados de las levaduras presentan una muy buena opción para modular el crecimiento de la microbiota. Las levaduras presentan en sus paredes patrones muy específicos que se reconocen en forma diferencial por las CD y éstas a su vez dirigen una respuesta especializada en contra de ellas, caracterizada por la producción de IgA a nivel local del intestino, pero no proinflamatoria. La secreción de estas inmunoglobulinas a la luz del intestino, modifica las poblaciones de la microbiota reduciendo como en otros casos la cantidad y tipo de microorganismos que pudieran en otro caso, producir inflamación del intestino.

La modulación nutricional de la microbiota debería ser considerada como un proceso dinámico y que debe adaptarse de acuerdo a la edad de las Becerras para lograr en cada fase el mejor desempeño. Esto es que prácticamente ningún aditivo nutricional, puede por sí solo regular esta compleja relación sobre todo en las primeras semanas de vida y que será necesario más bien adaptar en cada momento las estrategias que mejor se relacionen con el desarrollo, la fisiología, la presencia de diferente microbiota y el TLAI en el intestino de las Becerras que conduzca a una menor presentación de diarreas, un mejor crecimiento y ganancia de peso durante la lactancia, dando como resultado un menor desecho de las mismas y la posibilidad que lleguen a primer parto, más próximas a los 24 meses.

BIBLIOGRAFÍA

Consultar con el autor.

Volver a: [Cría artificial de terneros](#)