

Modo de acción de las proteínas funcionales del plasma atomizado

Aplicación en diferentes etapas de la producción porcina

El plasma porcino atomizado (SDPP, del inglés Spray-Dried Porcine Plasma) es un ingrediente usado extensamente en porcino, para reducir la sobreestimulación del sistema inmune y de la inflamación intestinal con el objetivo de mejorar la respuesta productiva.



J. Polo
APC Europe SA.
Granollers (Barcelona)

Numerosas investigaciones muestran claramente que la utilización de SDPP en dietas de los cerdos al destete incrementa el consumo de alimento, la velocidad de crecimiento, y mejora la eficiencia alimenticia (Coffey y Cromwell, 2001; Van Dijk, y col. 2001; Torrallardona, 2010). El SDPP es considerado un ingrediente esencial del alimento para mejorar el consumo y crecimiento post-destete, y es una excelente alternativa para sustituir el uso de antibióticos (Torrallardona, 2010).

El plasma secado por spray (SDP) es un ingrediente con alta calidad proteica, que aporta una balanceada fuente de aminoácidos, proteínas diversas (albúmina, inmunoglobulinas, transferrina, haptoglobina, α -1-glicoproteínas, ceruloplasmina, etc.), factores de complemento, factores de crecimiento, péptidos bioactivos, citoquinas, etc. Algunas de las proteínas y factores de crecimiento del plasma tienen importantes funciones biológicas y se ha demostrado que alcanzan en un alto porcentaje el intestino delgado, donde siguen ejerciendo parte de sus funciones biológicas. Morel y col. (1995) demostraron, utilizando inmunoglobulinas como proteínas marcadoras de funcionalidad, que más de un

50% de las IgG ingeridas llegan intactas al intestino proximal.

Numerosos estudios, incluyendo desafíos e infecciones naturales, han demostrado una reducción de la mortalidad y/o mejoras en los índices de salud en gran variedad de especies (cerdo, ternera, aves de corral y camarón) alimentadas con dietas con SDP (**Cuadro I**).

Reducción de la sobreestimulación del sistema inmune y de la inflamación intestinal

Estudios recientes muestran una respuesta inmune diferente a nivel de tejido de la mucosa intestinal en animales alimentados con dietas con SDP (Moreto y Pérez-Bosque, 2009; Peace y col., 2011; Gao y col., 2010), y sugieren que las proteínas del plasma en la dieta pueden restaurar y modificar la respuesta inmunitaria a través de mecanismos interactivos entre el intestino y otros tejidos del sistema inmune.

La inflamación intestinal causa edema, infiltración leucocitaria, vasodilatación, reducción en la absorción de nutrientes, aumento en la permeabilidad epitelial debido a funciones alteradas de la barrera, y activación del sistema inmune. En muchos estudios previos se notaron alteraciones en la respuesta inmune en animales alimentados con SDP (Touchette y col., 2002; Bosi y col., 2004; Nofrarías y col., 2006). Moreto y Pérez-Bosque (2009) evaluaron el impacto de dietas suplementadas con SDPP en varios índices de la función de la barrera mucosal y activación del sistema inmune en ratas a las que se les había inducido una in-

flamación intestinal. En cada uno de los experimentos, las ratas fueron alimentadas con tratamiento dietario al destete, y siendo después desafiadas con una inyección intraperitoneal de enterotoxina B de *Staphylococcus aureus* (SEB). La inyección intraperitoneal de SEB evita su neutralización en la luz intestinal por anticuerpos del plasma ingerido en la dieta.

El desafío con SEB resultó en un incremento del contenido de agua fecal y del porcentaje de poblaciones de linfocitos T asociadas al tejido linfoides del intestino (GALT) (Pérez-Bosque y col., 2004). La inclusión de proteínas plasmática en la dieta minimizó estos cambios, indicando que la activación del sistema inmune intestinal fue de menor grado (Pérez-Bosque y col., 2004, 2008).

La inflamación intestinal es mediada por citoquinas u otros mediadores pro-inflamatorios. Pérez-Bosque y col., (2010) evaluaron el efecto de la suplementación de plasma en la expresión de citoquina en ratas desafiadas con SEB. La inyección de SEB incrementó las citoquinas pro-inflamatorias (IL-6, IFN- γ , y TNF- α) en ambos GALT, organizado (placas de Peyer) y difuso (linfocitos y lamina propia). La suplementación con proteínas de plasma minimizó el incremento inducido por SEB en las citoquinas pro-inflamatorias. Además, la suplementación con proteínas de plasma incrementó la secreción de IL-10 (citoquina antiinflamatoria). Así, se puede pensar que la suplementación con proteínas de plasma redujo el incremento inducido por SEB en las citoquinas pro-inflamatorias debido en gran medida por una mejora en la secreción de IL-10.

La inflamación también interrumpe los mecanismos de absorción de nutrientes. Midiendo la expresión del transportador intestinal de glucosa, se determinó que el SEB redujo la absorción de glucosa y que las proteínas de plasma revirtieron parcialmente la reducción inducida por SEB en la expre-

Cuadro I. Resumen de estudios de desafío con patógenos en animales alimentados con SDP.

Especie	Patógeno	Resultados	Referencia
Cerdos	<i>E. coli</i>	↓ cantidad fecal	Deprez y col., 1996
Cerdos	<i>E. coli</i>	↓ diarrea	Borg y col., 1999
Cerdos	<i>Salmonella</i>	↓ diarrea	Borg y col., 1999
Cerdos	<i>E. coli</i>	↓ diarrea	Nollet y col., 1999a
Cerdos	<i>E. coli</i>	↑ ganancia, ↓ mortalidad	Bosi y col., 2001
Cerdos	<i>E. coli</i>	↑ ganancia	Campbell y col., 2001
Cerdos	LPS endotoxin	↓ expresión citoquina ARN _m	Touchette y col., 2002
Cerdos	<i>E. coli</i>	↑ ganancia, ↓ diarrea	Van Dijk y col., 2002
Cerdos	<i>E. coli</i>	↑ ganancia	Torrallardona y col., 2003
Cerdos	<i>E. coli</i>	↑ ganancia, ↓ IgA salivar	Bosi y col., 2004
Cerdos	Rotavirus	↓ diarrea	Corl y col., 2007
Cerdos	PCVAD	↑ supervivencia	Messier y col., 2007
Cerdos	PCVAD	↑ ganancia, ↓ síntomas clínicos	Morés y col., 2007
Terneros	<i>E. coli</i>	↑ supervivencia, ↑ ganancia, ↓ diarrea	Nollet y col., 1999b
Terneros	<i>E. coli</i>	↑ supervivencia, ↑ ganancia, ↓ diarrea	Quigley y Drew, 2000
Terneros	Coronavirus	↑ recuperación, ↓ diarrea	Arthington y col., 2002
Terneros	<i>Cryptosporidium parvum</i>	↓ diarrea, ↓ cantidad fecal	Hunt y col., 2002
Truchas	<i>Yersinia ruckeri</i>	↑ supervivencia, ↑ ganancia	Aljaro y col., 1998
Camarón	White Spot Syndrome Virus	↑ supervivencia, ↑ ganancia	Russell y Campbell, 2000
Pavos	<i>Pasteurella multocida</i>	↑ supervivencia, ↑ ganancia	Campbell y col., 2004

sión del transportador intestinal de glucosa SGLT1, resultando en un estimado de 8 a 9% de mejora en la absorción de glucosa durante los periodos interdigestivos (Garriga y col., 2005). El desafío con SEB resultó en un incremento de la permeabilidad intestinal (Pérez-Bosque y col., 2006). La suplementación con proteínas de plasma revirtió parcialmente la permeabilidad luminal inducida por el SEB. Así, la ruptura inducida por SEB de la estructura y función normal de la barrera intestinal pudo ser parcialmente aliviada por la suplementación con proteínas de plasma. Esta información indica que la suplementación con proteínas de plasma reduce el daño por inflamación inducida de la estructura epitelial, restaurando así la función de la barrera mucosa del intestino.

Estrés y efecto sobre el crecimiento y salud de los animales

El periodo de destete está asociado a múltiples factores de estrés incluyendo social, ambiental, cambios de dieta, antígenos en alimento y exposición a patógenos que reducen el crecimiento y rendimiento del cerdo. El estrés del destete por sí solo ha mostrado como resultado una inflamación elevada (TNF- α), en colon e íleon durante al menos 8 días en cerdos destetados de 28 días de edad (Píe y

col., 2004). En un estudio reciente, se alimentaron cerdos con dietas conteniendo 0%, 2,5%, ó 5% de plasma secado por spray durante dos semanas posteriores al destete y las muestras recogidas de tejido intestinal en los días 7 y 14 post-destete fueron evaluadas para medir el índice de permeabilidad y función de la barrera intestinal (Peace y col., 2011). Los resultados indicaron que el plasma porcino secado por spray al 5% redujo la citoquina pro-inflamatoria TNF- α en tejido del colon, resultando por tanto en un menor daño a la función de la barrera intestinal, cosa que también se observó por la reducción del flujo de inulina, la reducción de actividad secretora, y la mejoría en la calidad de la materia fecal. Resultados similares fueron notados por Gao y col. (2010) con cerdos alimentados con dietas con SDP desde el día 3 al 21 de edad, observándose una reducción de citoquinas pro-inflamatorias en la mucosa así como una mejora en el estado de antioxidantes a nivel de mucosa.

La evidencia de que las proteínas de plasma en la dieta mejora los rendimientos en animales sometidos a eventos inflamatorios inducidos por patógenos y/o estrés de la producción, sugieren que el efecto es un mecanismo primario por el cual la dieta con proteínas de plasma restaura las funciones

productivas y reduce los efectos nocivos de enfermedad u otros factores de estrés.

Reducción de la inflamación pulmonar

El sistema mucosal realiza funciones de primera línea de defensa física e inmunológica frente a patógenos invasores además de mediar las interacciones simbióticas entre el huésped y los microorganismos endógenos (flora comensal) (Mestecky y col., 2003). A través de la inmunidad innata y adquirida, el sistema inmune mucosal mantiene la homeostasis inmunológica en el área superficial epitelial, desde la cavidad oral y nasal, a los tractos intestinal, respiratorio y genito-urinario. Como estos sistemas de mucosas trabajan de forma integrada, se pueden considerar como un único sistema denominado sistema mucosal común o tejido linfoide asociado a mucosas (MALT, del inglés Mucosal Associated Lymphoid Tissue). El MALT conecta el GALT a nivel intestinal (ej. placas de Peyer) o del tejido linfoide asociado a la mucosa nasal (NALT, del inglés Nasal Associated Lymphoid Tissue) a los lugares efectores, tales como la lámina propia del intestino, y tracto respiratorio y tejidos glandulares.

Un buen ejemplo de la relación entre los sistemas inmunes del GALT y del NALT fue establecido por Agüero y col. (2006), que >>>

mostraron que la administración oral de probióticos (bacterias del ácido láctico) podía modular parcialmente la respuesta inmune a la neumonía a nivel pulmonar.

Anteriormente, estudios en ratas desafiadas con SEB comprobaron que las proteínas plasmáticas modulaban las propiedades funcionales y estructurales de la mucosa intestinal. Con estas premisas, y teniendo en cuenta las interconexiones funcionales entre los diferentes tejidos linfoides mucosales del cuerpo, se formuló la hipótesis que la administración oral de SDPP podían modular la respuesta inmune a nivel pulmonar de forma similar a lo que se había observado a nivel de la mucosa intestinal, esto es, reduciendo la activación del sistema inmune mucosal. En una publicación reciente (Maijón *et al.*, 2011) se detallan los resultados obtenidos utili-

Con estos resultados se demuestra que la administración oral de proteínas plasmáticas ejerce su efecto no únicamente sobre la mucosa intestinal, sino que es capaz de realizar una acción más sistémica a nivel de otras mucosas como la pulmonar. Estos resultados indican parte del mecanismo de acción a nivel del sistema mucosal integrado y refuerzan las evidencias demostradas de que la utilización de plasma en explotaciones con problemas de PRRS o Circovirus porcino (PCV-2), resulta en mejoras en la salud de la explotación e incremento en los parámetros productivos (Campbell y col., 2006; Dewey y col., 2006). Igualmente, Campbell y col. (2004) trabajando con pollos desafiados con *Pasteurella multocida*, observó que administrando proteínas plasmáticas en la dieta, mejoraban significativamente los índices de supervivencia.

La administración oral de proteínas plasmáticas ejerce su efecto no únicamente sobre la mucosa intestinal, sino también a nivel de otras mucosas como la pulmonar

zando un modelo de inflamación pulmonar aguda en ratones que utilizaba LPS como antígeno activador de la respuesta inmune pulmonar, caracterizada por un reclutamiento/agrupación de leucocitos a nivel pulmonar, y lesiones en el endotelio vascular y epitelio alveolar que incrementa la permeabilidad de los capilares alveolares.

Se observó que el desafío con LPS incrementaba las concentraciones en el fluido del lavado broncoalveolar (BALF, del inglés Broncoalveolar Lavage Fluid) de citoquinas pro-inflamatorias (IL-1 α , IL-1 β , IL-6 y TNF- α), mientras que la suplementación con SDPP reducían el efecto al LPS en las concentraciones de estas citoquinas pro-inflamatorias IL-1 α , IL-1 β y IL-6 en un 30-50%, y del TNF- α en un 75%. La administración intranasal de LPS aumentaba el número de leucocitos y cambios en el perfil de células presentes en el BALF. La suplementación con SDPP reducía los efectos en la activación de monocitos. Estos resultados en su conjunto indicaban que las proteínas plasmáticas podían reducir la sobreactivación del tejido linfóide asociado al sistema inmune nasal en respuesta a un desafío con LPS de inflamación pulmonar aguda (Maijón y col., 2011).

Aplicaciones de las proteínas funcionales del plasma en porcino

La activación inmune prolongada puede afectar negativamente las funciones económicamente importantes de la producción porcina como el crecimiento, la deposición de tejido magro, la reproducción y la lactación. Dependiendo del grado de activación inmune y/o de estrés, los animales pueden experimentar una reducción de crecimiento (Johnson, 1997; Spurlock 1997), menor producción de leche (O'Brian *et al.*, 2007), o pérdida de gestación (Erlebacher y col., 2004).

Ejemplos de activación inmune prolongada son las enfermedades multisistémicas así como la enfermedad del circovirus asociado al cerdo (PCVAD) o el virus del Síndrome Respiratorio y Reproductivo del Cerdo (PRRS). Dado que las proteínas de plasma son conocidas por incrementar el consumo de alimento y el impacto en la respuesta inmune, se han incluido en dietas para minimizar estos efectos.

Morés y col. (2007) notaron mejoría en la tasa de crecimiento y reducción de los síntomas clínicos en cerdos destetados afectados con PCVAD y alimentados con dietas con SDP. Los cerdos alimentados con SDP fueron 2 kg más pesados al final de la fase de cría que los del grupo control. Además, dietas con SDP

para cerdos en crecimiento-finalización afectados por PCVAD y PRRS, redujeron la mortalidad en más del 50% y los costes de medicación en 5 veces, comparados con el control (Messier y col., 2007).

La reducción en la mortalidad y la mejora en el rendimiento de los cerdos afectados con PCVAD y alimentados con proteínas de plasma son consistentes con otros estudios (**Cuadro I**) en animales desafiados con varios patógenos. Esto demuestra que las proteínas de SDPP pueden usarse como una herramienta de manejo para reducir la mortalidad y morbilidad asociadas con activación inmune prolongada inducida por varios antígenos, sin tener en cuenta la etapa del ciclo de vida.

La cerda puede experimentar varios factores de estrés asociados al parto, lactancia y preñez. La cerda lactante suele tener dificultades para consumir cantidades suficientes de alimento para minimizar la pérdida de peso por lactación y mantener la producción de leche, particularmente durante periodos de estrés por calor o actividad patógena aumentada.

Estudios con cerdas lactantes alimentadas con dietas con 0,5% de SDP notaron mejoría en el peso de la camada y el peso promedio al destete (Crenshaw y col., 2007; 2008). Estos estudios se llevaron a cabo en verano, produciéndose estrés por calor durante el periodo diurno. El estrés por calor es un ejemplo de estrés ambiental que interrumpe la función de la barrera intestinal resultando en una fuga intestinal y aumento de endotoxina sérica (Lambert, 2004). En teoría, si los periodos de estrés por calor interrumpen la función de la barrera en cerdas lactantes, entonces se puede especular que la producción de mejoras en cerdas lactantes alimentadas con SDP puede parcialmente deberse a una mejor función de la barrera mucosa en estas cerdas.

Resumen

Las proteínas plasmáticas pueden alterar favorablemente la respuesta inmune, la función de la barrera y la productividad animal. Investigaciones con proteínas de plasma secadas por spray muestran claramente efectos beneficiosos en el rendimiento animal a través de la mejora de la función de la barrera y la modulación de la respuesta inmune intestinal. El plasma secado por spray es una proteína funcional que ha mostrado repetidamente mejoras beneficiosas consistentes en el rendimiento animal y la salud, y es usada ampliamente en dietas de cerdos en la sala de destete. ■

Bibliografía disponible bajo solicitud