

ENTERITIS NECRÓTICA Y COCCIDIOSIS, PAPEL MULTIFACTORIAL DEL BUTIRATO EN LA SALUD INTESTINAL

*Pauline Paap & M^a del Prado Gutiérrez
Orffa Additives B.V.*

En la industria avícola, la diferencia entre ganancias o pérdidas está a menudo determinada por la incidencia de las enfermedades infecciosas.

La coccidiosis y la enteritis necrótica son una preocupación importante a escala mundial, debido a las pérdidas de producción, aumento de la mortalidad, aumento de los costes veterinarios y en medicamentos, la reducción del bienestar de las aves y una mayor probabilidad de contaminación de los productos para el consumo humano. Aunque ambas enfermedades provocan una patología diferente, actúan sinérgicamente puesto que el desarrollo de la enteritis necrótica está altamente ligado a los daños intestinales que causa la coccidiosis.

Los fármacos frente a la coccidiosis y los agentes antimicrobianos convencionales se pueden utilizar para controlar la presión de los patógenos en la población aviar. Sin embargo, la aparición de cepas resistentes a los medicamentos, sobre todo después de un uso prolongado de los mismos, es un problema real. Por ello, la industria avícola tiene que desarrollar un manejo alternativo combinado con estrategias de alimentación para controlar la coccidiosis y la enteritis necrótica.

COCCIDIOSIS AVIAR

La coccidiosis aviar está causada por un protozoo parásito, *Eimeria*.

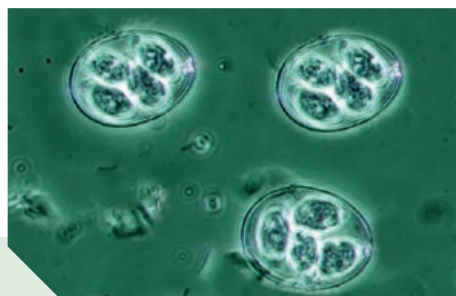
Las infecciones son un resultado de una mezcla de cepas que invaden diferentes partes del intestino, como se muestra en la *Figura 1*.

El parásito intracelular invade y destruye las células epiteliales del ave huésped, causando graves daños a la pared intestinal.

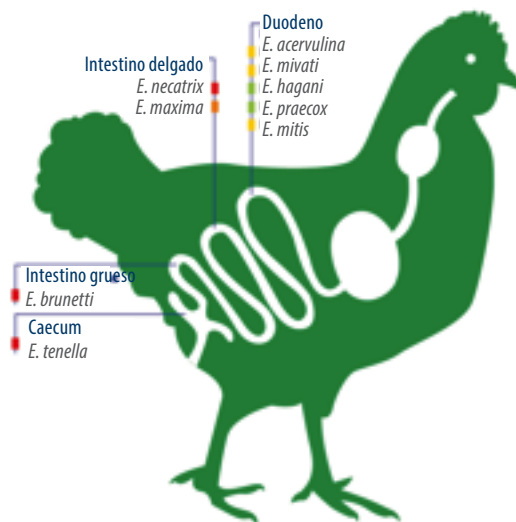
Figura 1. Existen nueve especies diferentes de *Eimeria*, protozoos parásitos, para infectar diferentes regiones del tracto digestivo aviar, provocando coccidiosis. El color de las heces muestra su patogenicidad: verde, la menor, amarillo leve; naranja, moderada – alta, rojo muy alta

Uno de los tratamientos dietéticos para **controlar la coccidiosis y la enteritis necrótica** podría ser la adición de **butirato**, una fuente de energía para las células epiteliales que **refuerza la función de la barrera intestinal**

Imagen 1.
Eimeria



La principal preocupación de la **coccidiosis** es que la enfermedad no está relacionada con una sola cepa de *Eimeria spp*



Especies de Eimeria

Se conocen nueve especies de *Eimeria* diferentes que afectan a las aves de corral, de las cuales sólo de cinco a siete se encuentran asociadas a enfermedades en producciones comerciales.

Mientras que una infección producida por *E. praecox* se considera generalmente como de baja patología, una infección de *E. acervulina* y *E. mitis* puede dar lugar a enteritis moderada seguida de una pérdida de líquidos y una mala absorción de nutrientes.

En casos más severos, se ha observado en aves infectadas la inflamación de la pared intestinal con hemorragias locales, acompañada de descamación del epitelio (*E. Brunetti*, *E. maxima*), que culmina con una extensa hemorragia y la muerte (*E. necatrix*, *E. tenella*). La mayoría de las cepas altamente patógenas invaden las partes más bajas del tracto digestivo.

Ciclo de vida de *Eimeria*

El ciclo de vida de *Eimeria* es relativamente corto, de 4 a 6 días, y consta de **dos etapas** de desarrollo:

Exógeno (en materia fecal)

Endógeno (en el tracto digestivo del huésped)



Figura 2. Ciclo de *Eimeria*

La **fase exógena** se inicia **después de la liberación de los oocitos no esporulados** (que así no son infecciosos) en las heces.

La **esporulación de los oocitos** se produce en las heces y se ve favorecida por unas condiciones adecuadas de temperatura, humedad y aireación (acceso al oxígeno).

En el oocito esporulado se forman los llamados esporozoítos y desde ese momento, los oocitos ya se consideran infecciosos.

Los **oocitos esporulados son notablemente resistentes** y protegen al parásito frente a la deshidratación y los desinfectantes químicos, asegurando su supervivencia a largo plazo en el medio ambiente avícola.

La **etapa endógena** comienza **después de la ingestión de los oocitos infecciosos por el ave**. En el microambiente de la molleja se liberan los esporozoítos.

Posteriormente, los **esporozoítos invaden y destruyen las células epiteliales** del tracto digestivo y comienzan su ciclo reproductivo de alta eficiencia. Esto implica varios ciclos de reproducción asexual, seguidos de la diferenciación sexual, la fecundación y la difusión de oocitos no esporulados.

La reproducción altamente eficiente y abundante de las especies de *Eimeria* en el tracto digestivo y su perfecta estrategia de supervivencia (a través de la esporulación) en la materia fecal, aumentan las posibilidades de infección en las poblaciones avícolas.

Manejo y tratamientos para reducir el riesgo de transmisión

El correcto manejo de las aves reduce el riesgo de transmisión de los parásitos que causan la coccidiosis.

Ciertos tratamientos adicionales son esenciales, especialmente durante la etapa endógena más delicada, en el tracto digestivo del ave huésped.

Generalmente, **los de tipo ionóforo causan la muerte del parásito** (a los coccidios) al interferir con el paso de iones a través de la membrana celular, mientras que los productos químicos impiden la replicación y el crecimiento de los coccidios mediante la inhibición de diferentes rutas bioquímicas del propio parásito.

SE APLICAN DOS CATEGORÍAS DE MEDICAMENTOS ANTICOCCIDIOS:

Aquellas cuyos compuestos son de carácter ionóforo (ionóforos)

Drogas sintéticas (productos químicos)

Para **reducir la aparición de cepas resistentes** a los fármacos, se utilizan ampliamente los programas de rotación de **diferentes medicamentos y de vías de acceso**

nutrición

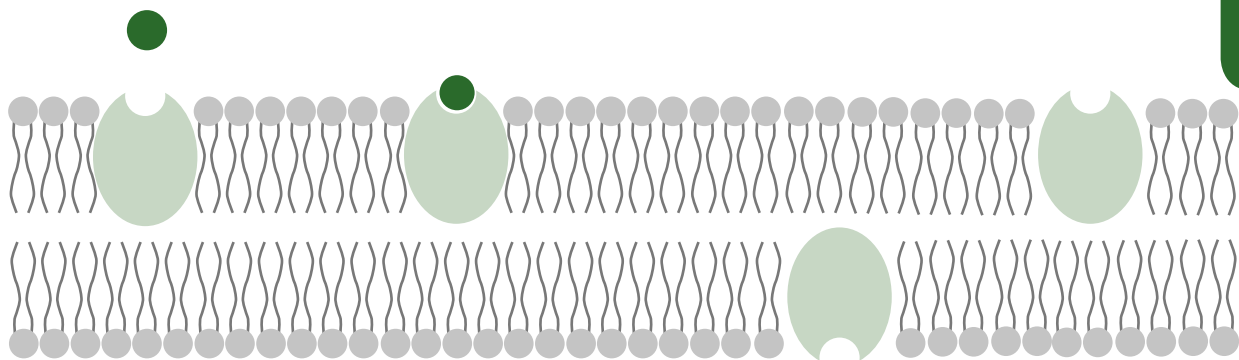


Figura 3. Paso de iones a través de la membrana por ionóforos

A pesar de todo, la demanda de métodos alternativos, como las vacunas y las técnicas de alimentación, aumenta debido a la presión de organismos gubernamentales y agencias de consumidores para prohibir el uso de medicamentos en los animales destinados al consumo humano.

Por otra parte, la resistencia frente a la coccidiosis conduce a pérdidas económicas para la industria.

Además del número de oocitos esporulados ingeridos, la gravedad de la coccidiosis depende enormemente de la existencia de la memoria inmunológica frente al patógeno

Johnson ya publicó en 1923 los primeros artículos que mostraban que la resistencia a una dosis de oocitos no era dependiente de la edad del ave huésped, sino en una exposición temprana al parásito. Hoy en día todavía se hace uso de este conocimiento a través de la aplicación de vacunas vivas (desactivadas o atenuadas).

DESDE UN PUNTO DE VISTA NUTRICIONAL, PUEDEN EMPLEARSE DIFERENTES ESTRATEGIAS PARA COMBATIR LA COCCIDIOSIS:

Algunos productos tienen **agentes antimicrobianos** contra determinadas especies de *Eimeria* tales como aceites esenciales y extractos de hierbas

Otros productos modulan beneficiosamente el estado inmunológico del ave, como el caso de los **prebióticos** y los **probióticos**, que mejoran la microflora para reducir las posibilidades de infecciones secundarias (por ejemplo, *C. perfringens*). La destrucción de tejido intestinal se beneficia de antioxidantes adicionales para reducir el círculo vicioso del estrés oxidativo causado por las células dañadas. Otros productos mejoran la protección de la mucosa intestinal y la salud, como la betaína, el butirato o la treonina.

La ENTERITIS NECRÓTICA

La coccidiosis en aves de corral a menudo aparece o se produce al mismo tiempo que los brotes en campo de la enteritis necrótica

El agente causal de la enteritis necrótica es el *Clostridium perfringens*, una bacteria anaerobia que forma esporas gram positivas, que se encuentran comúnmente en el suelo, el polvo, las heces, la comida, la gallinaza y el contenido intestinal de las aves.

Durante mucho tiempo, la enteritis necrótica se ha controlado por el uso de promotores del crecimiento antibióticos (AGP, sus siglas en inglés) en la alimentación. Sin embargo, en enero de 2006, la prohibición en Europa de la inclusión de AGP en la dieta vino junto con el debate sobre el uso de AGP en otros continentes.

La enteritis necrótica surgió como una enfermedad común de las aves de engorde en todo el mundo. Los agentes antimicrobianos terapéuticos convencionales y los fármacos anti-coccidios, no sólo ejercen un efecto contra *Eimeria spp* sino también contra *C. perfringens*, se utilizan actualmente para controlar la enteritis necrótica. Sin embargo, este enfoque choca con el objetivo de reducir el uso de antibióticos en la producción animal.

Imagen 2. Clostridium perfringens



La enteritis necrótica por lo general ocurre 3-4 semanas después de la eclosión. Las lesiones necróticas se limitan principalmente al intestino delgado y la infección puede resultar en una enfermedad clínica aguda o puede presentarse de manera subclínica.

En los casos clínicos, hay un aumento de la mortalidad animal durante las últimas semanas de cría, a menudo sin señales premonitorias. La enfermedad ahí es aguda, con muertes que ocurren dentro de 1 a 2 horas y una tasa de mortalidad que puede elevarse hasta el 50%.

Las cabañas de broilers con enteritis necrótica subclínica no muestran signos clínicos claros y por lo general no hay picos de mortalidad alta.

Los daños crónicos a la mucosa intestinal conducen a una mala digestión y absorción de los nutrientes, lo que resulta en la reducción de la ganancia de peso e incrementa el ratio de conversión alimenticia.

En condiciones subclínicas, el consumo de alimento se puede reducir hasta un 35% durante el periodo de infección

En ciertos casos, el daño intestinal puede permitir al *C. perfringens* alcanzar el conducto biliar y el torrente sanguíneo. La colonización de *C. perfringens* en el hígado provoca colangiohepatitis, lesiones encontradas en el hígado al final de la línea de matadero.

La comprensión de la patología y los factores que predisponen a la enteritis necrótica, hacen que sea de utilidad la búsqueda de alternativas de prevención



nutrición

Aunque los brotes clínicos de enteritis necrótica pueden causar altos niveles de mortalidad, la forma subclínica tiene mayor repercusión económica, ya que a menudo permanece sin ser detectada en las poblaciones de aves de engorde. El crecimiento obstaculizado y un mayor rechazo en matadero provocan grandes pérdidas económicas para el avicultor.

El verdadero impacto económico de la enteritis necrótica no es de las aves que mueren a causa de la infección, sino de las que sufren la enfermedad de forma subclínica.

Clostridium perfringens se encuentra habitualmente en la flora microbiológica de aves normales y sanas. La virulencia de una cepa depende de su naturaleza. Las cepas de *C. perfringens* se clasifican en cinco tipos diferentes (de la A a la E) basándose en la producción de cuatro toxinas principales.

El ***Clostridium* de tipo A** se asocia con enteritis necrótica en pollos de engorde, aunque también se localiza en el tracto digestivo de aves de corral sanas.

Dado que la enteritis necrótica es una enfermedad multifactorial, se necesitan más factores predisponentes para su desarrollo -**Figura 4**-.

Los altos niveles de proteína (animal) o las fuentes de proteínas de baja digestibilidad están asociados a un mayor riesgo de enteritis necrótica, porque la proteína no digerida es un sustrato de crecimiento para las bacterias patógenas, tales como *C. perfringens*.

El trigo, el centeno, la avena y la cebada están a menudo asociados con la enteritis necrótica, debido a los niveles más altos de proteínas no digeribles, solubles en agua, y con polisacáridos no amiláceos. No obstante, el maíz no lo está.

Junto a la elección de las materias primas, también el tamaño de las partículas parece influir en la salud intestinal. Los piensos que contienen muchos fragmentos pequeños y solo algunas partículas de gran tamaño predisponen más a la enteritis necrótica que alimentos con partículas de tamaño uniformes.

Los cambios en el régimen de alimentación (que pasan entre las dietas de arranque y las raciones de crecimiento), otras enfermedades y poblaciones muy densificadas provocan el aumento de estrés en los animales y deprimen el estado inmunológico de las aves, haciéndolas más sensibles a la infección por enteritis necrótica.

ENTERITIS NECRÓTICA



Figura 4. Predisposición de factores para Enteritis Necrótica; una enfermedad multifactorial

Imagen 3. Avena



La infección por coccidiosis es un factor predisponente importante ya que el daño de la mucosa causado por *Eimeria*, ofrece un entorno favorable para la proliferación de *C. perfringens*. La sinergia entre la coccidiosis que causa el protozoo *Eimeria* y la enteritis necrótica inducida por *C. perfringens* se muestra en la **Figura 5**.

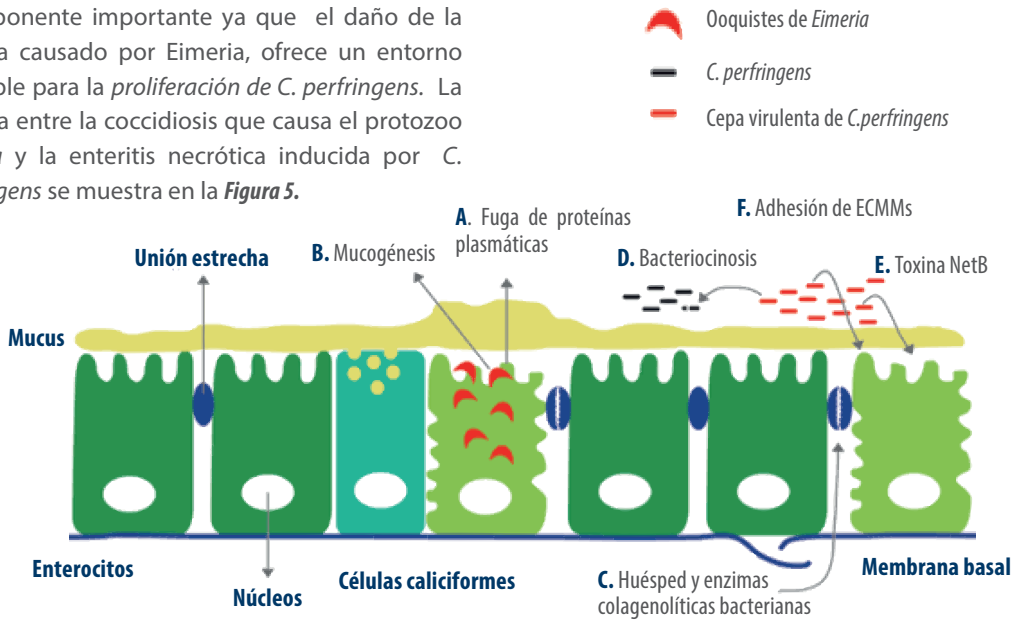


Figura 5. *C. perfringens* se beneficia de daño intestinal causado por la infección por coccidiosis (adaptado de Timbermont et al, 2011)

Al matar a las células epiteliales digestivas, *Eimeria* induce la fuga de proteínas plasmáticas (A) y la infección por coccidios aumenta la producción de mucosa (B). Ambos efectos proporcionan un aumento de la disponibilidad de nutrientes para que *C. perfringens* crezca.

En la etapa inicial de la enteritis necrótica, las enzimas colagenolíticas afectan a la matriz extracelular y los enlaces celulares. Tanto las colagenasas del huésped (probablemente estimuladas por la infección por coccidios) y las enzimas colagenolíticas bacterianas pueden desempeñar un papel en la desorganización o incluso la destrucción completa de la matriz celular y las uniones estrechas entre las células epiteliales (C). La producción de bacteriocinas por una cepa virulenta inhibe el crecimiento de otras cepas de *C. perfringens* en el intestino. Así se obtiene el máximo beneficio, derivado de una mayor disponibilidad de nutrientes liberados por la infección de los coccidios (D).

Durante mucho tiempo la α -toxina fue propuesta como el principal factor virulento de *C. perfringens* como inductor de la enteritis necrótica. Recientemente, los investigadores describieron una nueva toxina, NetB.

LA VIRULENCIA DE LA CEPA DE *C. PERFRINGENS* DEPENDE PRINCIPALMENTE DE VARIOS FACTORES:

Su capacidad para producir bacteriocinas

Enzimas colagenolíticas bacterianas y toxinas

Su capacidad para la adhesión a la pared intestinal (ver, **Figura 4**).

Efecto múltiple de BUTIRATO en la SALUD INTESTINAL

Las cepas virulentas de *C. perfringens* son capaces de unirse a las moléculas de la matriz extracelular (F) (Figura 5), una estrategia de supervivencia usada por numerosos enteropatógenos bacterianos.

El epitelio de un intestino normal y sano no expone a las moléculas de la matriz extracelular. Debido al daño intestinal inducido por *Eimeria*, las toxinas y las enzimas colagenolíticas NetB, *C. perfringens* se encuentra más preparado para colonizar el tracto digestivo, lo que provoca lesiones aún más graves.

Las estrategias para controlar la enteritis necrótica sin el uso de AGP y de tratamientos profilácticos o terapéuticos es un reto. Hasta la fecha, no existe una estrategia unitaria frente a las cepas de *C. perfringens* asociadas a la enteritis necrótica.

La combinación de una buena gestión de la higiene de los gallineros, el uso de vacunas (contra *C. perfringens* y coccidiosis) y las intervenciones en nutrición pueden, hasta cierto punto, ser una alternativa a los antibióticos para mantener la producción y controlar la enteritis necrótica.

Dietas proteicas bajas o el uso de las fuentes de proteínas de alta digestibilidad en combinación con enzimas para descomponer los componentes estructurales indigeribles en la dieta, podrán reducir la oportunidad de *C. perfringens* de desarrollarse en el intestino.

También, el uso de aditivos para el control de la coccidiosis, como se mencionó anteriormente en este artículo, es una herramienta útil para reducir la incidencia de enteritis necrótica.

El desafío inmunológico constante de las cepas de *Eimeria* junto con *C. perfringens*, hace que la función de barrera de defensa de la capa epitelial tenga gran importancia.

El butirato es un ácido graso de cadena corta, producido naturalmente en el tracto digestivo por la fermentación de fibras.

El ácido graso es considerado la fuente de energía más importante de las células intestinales y tiene múltiples efectos beneficiosos sobre las funciones intestinales vitales. **La investigación y la experiencia práctica confirman que el butirato, solo o en combinación con otras estrategias alimentarias, reduce la incidencia de enteritis necrótica.**

El butirato posee un efecto **antimicrobiano** directo frente a *C. perfringens*, pero esto no parece ser el principal factor involucrado. Las concentraciones de butirato en el tracto digestivo, procedentes de la fermentación o incluso en combinación con fuentes complementarias, no alcanzan el nivel requerido para inhibir el desarrollo de *C. perfringens* directamente. El efecto positivo del butirato está probablemente más relacionado con sus efectos en la función intestinal de las aves.

Ya en el intestino delgado, el butirato favorece el desarrollo de las vellosidades intestinales, la morfología intestinal y su funcionamiento.

Imagen 4. Vellosidades intestinales



Más adelante **en el tracto digestivo, el butirato supone la fuente de energía preferida por las células del colon y es un precursor fundamental en la síntesis lipídica**, utilizada para su incorporación dentro de las membranas celulares.

Dando soporte a la estructura de la membrana celular, **el butirato contribuye al mantenimiento de las funciones de barrera y de transporte en el intestino**. *Ma et al.* observaron un importante papel del butirato en la cicatrización de la herida intestinal por su efecto positivo sobre las uniones estrechas y la integridad intestinal.

A bajas concentraciones, el butirato refuerza las defensas de la barrera intestinal mediante el aumento de la liberación de mucinas de protección en la capa mucosa y la liberación de péptidos antimicrobianos

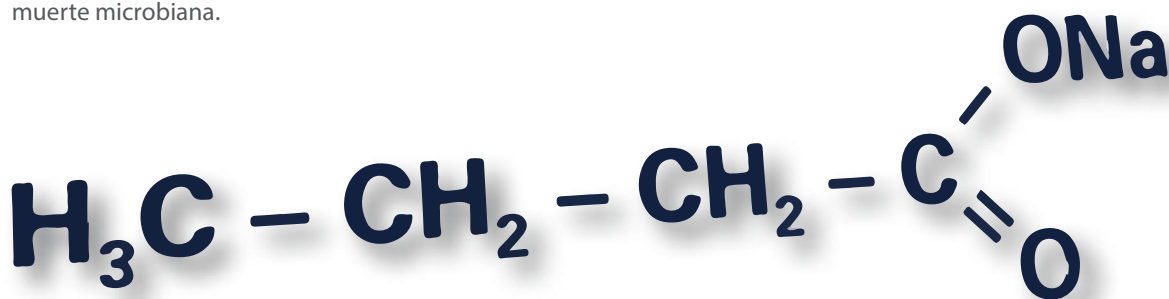
Estos péptidos, también conocidos como péptidos de defensa del huésped (en inglés sus siglas, HDP's) poseen un amplio espectro de actividad antimicrobiana frente a bacterias, protozoos, virus encapsulados y hongos, uniéndose a la membrana y causando su destrucción, lo que concluye con la muerte microbiana.

El grupo de investigación de Van Immerseel muestra otro efecto antimicrobiano del butirato, por el cual el ácido graso reduce la capacidad de las bacterias patógenas de adhesión a la pared celular intestinal.

Estabilizar el estado de inflamación de las aves es una herramienta útil para superar la reducción en el consumo de alimentos y por lo tanto, reduce la descomposición del tejido muscular durante la infección necrótica.

El butirato sin recubrimiento es absorbido directamente en el primer tramo del intestino delgado y no alcanza las partes más bajas del tracto digestivo. Un recubrimiento de protección adecuado del butirato en la dieta es esencial para una liberación controlada del ácido graso durante todo el tracto digestivo. Las pruebas del butirato "**Excential Butycoat**", tanto *in vivo* como *in vitro*, muestran que todo el butirato pasa el estómago y se libera gradualmente en el tracto intestinal.

El **butirato** juega un papel como agente **anti-inflamatorio**



CONCLUSIONES

Desde la prohibición de los antibióticos promotores del crecimiento en la alimentación, la enteritis necrótica causada por *C. perfringens* resurgió en las producciones avícolas, con un impacto económico grave.

Como la aparición de cepas resistentes a los medicamentos es un problema importante para la salud pública y para las estrategias de control a largo plazo contra la enteritis necrótica, deben encontrarse soluciones alternativas para el control de la enteritis necrótica frente a la medicación convencional.

La nutrición influye decisivamente en la incidencia de enteritis necrótica y en los demás patógenos causantes de coccidiosis infecciosos. Y el butirato microencapsulado se revela como adecuado en la dieta, ya que asegura la liberación controlada del butirato en todo el tracto digestivo, dando soporte a las células intestinales y reforzando la función de barrera de la mucosa dañada por especies de *Eimeria* y *C. perfringens*.

Bibliografía bajo petición