

REVISIÓN DE LITERATURA

EL IMPACTO DE LOS MICRONUTRIENTES EN LA INMUNIDAD DE LOS ANIMALES

Carlos M. Campos-Granados¹

RESUMEN

En la producción animal, los micronutrientes (vitaminas y minerales) participan en muchas rutas metabólicas, en la regulación del ciclo celular y como moduladores de los procesos de replicación y diferenciación celular, así como juegan un papel muy importante en la integridad de aquellos tejidos de recambio rápido como son los epitelios y el sistema inmunológico. Esto es fundamental, en respuesta inmune de los animales frente a los desafíos que les imponen los agentes patógenos que causan enfermedades. En este sentido, las vitaminas A, E, C y del complejo B, desempeñan papeles importantes en el desarrollo del sistema inmune y de los mecanismos de respuesta inmune, pues estas han demostrado su capacidad para proteger a las células de la oxidación de radicales libres, así como para reducir los efectos perjudiciales de los eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos), y para mejorar la respuesta inmune humoral y celular al desafío de la enfermedad. También pueden alterar significativamente la fagocitosis de macrófagos, la actividad monocítica, la producción de inmunoglobulinas, la producción de citoquinas y mediadores de la inflamación tales como prostaglandina E2 (PGE2). En el caso de los minerales, se ha demostrado que el cinc, el cobre, el cromo, el hierro y el selenio, pueden influir en varios componentes de la inmunidad innata, pues estos juegan un papel importante en la alteración de la lesión por radicales libres de los tejidos, y con esto las células fagocíticas producen oxidantes reactivos como parte de la defensa contra agentes infecciosos y las deficiencias de estos pueden reducir la función de las células asesinas naturales.

Palabras clave: micronutrientes, vitaminas, minerales, inmunidad, sistema inmune.

¹ Universidad de Costa Rica. Centro de Investigación en Nutrición Animal. San José, Costa Rica.

Autor para correspondencia: carlosmario.campos@ucr.ac.cr

Recibido: 26 de setiembre 2014

Aceptado: 28 de enero 2015

ABSTRACT

Micronutrients impact on animal's immunity. In livestock production, micronutrients (vitamins and minerals) are involved in many metabolic pathways in the regulation of cell cycle and as modulators of the processes of replication and cell differentiation, and play an important role in the integrity of those tissues of rapid turnover as epithelia and the immune system. This is critical in the immune response of the animals against the challenges imposed by pathogens that cause disease. In this context, vitamins A, E, C and B complex, play important roles in the development of the immune system and immune response mechanisms, as these have demonstrated their ability to protect cells from free radical oxidation and to reduce the harmful effects of eicosanoids (prostaglandins, leukotrienes and thromboxanes), and to enhance the humoral and cellular immune response to the challenge of the disease. They can also significantly alter macrophage phagocytosis, monocyte activity, immunoglobulin production, the cytokine production and inflammatory mediators such as prostaglandin E2 (PGE2). In the case of minerals, it has been shown that zinc, copper, chromium, iron and selenium, may influence various components of innate immunity, as these play an important role in the alteration of the injury radicals free tissue, and this phagocytic cells produce reactive oxidants as part of the defense against infectious agents and weaknesses of these can reduce the function of natural killer cells.

Keywords: micronutrients, vitamins, minerals, immunity, immune system.

INTRODUCCIÓN

El sistema inmune integra todo un conjunto de mecanismos defensivos, que los animales han desarrollado para detectar y neutralizar a cualquier agente externo al organismo y potencialmente peligroso para él, ya sea microorganismos o cualquier partícula o sustancia química que pueda ser reconocida como extraña. Este sistema está estructurado en una serie de barreras sucesivas o líneas de defensa que se oponen a la entrada del agente (Tizard, 2009). Como sucede con el resto de sistemas del organismo, el sistema inmune tiene requerimientos nutricionales para su adecuado funcionamiento, los cuales incluyen requerimientos energéticos, de proteína, carbohidratos, grasa y principalmente de vitaminas y minerales. En este sentido, es importante tener claro cuáles son estos requerimientos, para potenciar una mejora de

la respuesta inmune por parte de los animales y con esto poder disminuir los costos asociados a tratamientos de enfermedades y pérdida de animales (Waldron, 2013).

Las vitaminas y los minerales, juegan un papel determinante dentro de esta dinámica, pues se ha demostrado que éstos pueden afectar no sólo a las respuestas de tipo humoral sino también a distintos factores humorales inespecíficos como enzimas (lisozima) y hormonas (glucocorticoides, timulina) que regulan la respuesta inmune (Weber, 1995). Además, los micronutrientes son factores determinantes de la inmunocompetencia, y la falta de éstos puede estar implicada en la reducción de las respuestas inmunes mediadas por células, así como la función de las células NK (asesinas naturales, por sus siglas en inglés), producción de anticuerpos, funcionamiento de los macrófagos, entre otras (Ravaglia et al., 2000).

Dentro de la producción comercial de animales, y en particular en sistemas intensivos, hay una creciente toma de conciencia de los efectos de los micronutrientes sobre la salud y el desempeño de los animales, y la necesidad de utilizar éstos de manera óptima, para maximizar la producción y la ganancia económica. Ciertamente, y por una variedad de razones, es evidente que las alteraciones continuas y, a veces dramáticas en genotipos de animales, pueden resultar en diferentes respuestas de éstos a los micronutrientes o que ciertos micronutrientes pueden mejorar los efectos de algunos rasgos genéticos deletéreos. Además, las nuevas maneras de dirigir los tejidos linfoides de respuesta específica, con ciertos micronutrientes, ofrecen ventajas biológicas y económicas potencialmente significativas (Weber, 1995).

La necesidad de una ingestión mínima de minerales y vitaminas, para evitar los síntomas de deficiencia, así como un adecuado funcionamiento del sistema inmunitario, ha sido estudiada por medio de estudios experimentales y epidemiológicos. Sin embargo, el número de trabajos destinados a establecer las necesidades vitamínico-minerales de las distintas especies animales para un óptimo funcionamiento del sistema inmunitario es muy reducido. Este tipo de determinaciones se ve complicado por diversos factores, entre ellos cabe destacar: los distintos criterios de función inmunitaria que se pueden utilizar y las conclusiones aparentemente contradictorias que se pueden obtener con ellos; el estado sanitario de los animales, que puede modificar las necesidades; las limitaciones en el número de muestras que se pueden procesar; la edad de los animales; y las interacciones entre nutrientes (Weber, 1995).

MICRONUTRIENTES EN LA INMUNIDAD DE LOS ANIMALES

Los micronutrientes

Son nutrientes requeridos por el organismo en muy pequeñas cantidades, pero que no por eso dejan de ser esenciales y de vital importancia para el buen funcionamiento del mismo. Según su naturaleza química se clasifican en minerales (sustancias inorgánicas) y vitaminas (sustancias orgánicas) y estas últimas a su vez se clasifican en base a su solubilidad en hidrosolubles y liposolubles (Vargas et al., 2001). Estos nutrientes participan en muchas rutas metabólicas, por lo que de no haber un aporte adecuado a través de la dieta se van a ver afectadas diversas funciones biológicas. Estudios recientes han demostrado que algunos de estos nutrientes, adicional a los mecanismos de acción ya conocidos, participan también en la regulación del ciclo celular y que son elementos moduladores de los procesos de replicación y diferenciación celular, por lo que un buen balance de estos nutrientes puede jugar un papel muy importante en la integridad de aquellos tejidos de recambio rápido como son los epitelios y el sistema inmunológico (Fisher, 2008). Las deficiencias en micronutrientes suprimen el funcionamiento del sistema inmune, al afectar las respuestas innatas y adaptativas y al conducir a una desregulación en la respuesta del huésped. Esto provoca un aumento de las infecciones, que a su vez agravan las deficiencias en micronutrientes reduciendo su asimilación, aumentando sus pérdidas e interfiriendo en su utilización (Figura 1) (Wintergest et al., 2007).



Figura 1. El ciclo de la malnutrición y la infección. Adaptado de Katona y Katona-Apte (2008).

Lo más común y más problemático es que los animales generalmente padecen de deficiencias subclínicas de estos micronutrientes, las cuales no muestran signos externos visibles -a excepción de una baja en la producción-, y por esto es más difícil diagnosticarlas en comparación con las deficiencias clínicas. En efecto, si la salud animal y el bienestar son comprometidos por una clara deficiencia clínica, entonces es probable que la pérdida de producción ha estado ocurriendo por un tiempo más largo a través de una deficiencia subclínica en la población animal (Fisher, 2008).

Los micronutrientes son esenciales tanto para animales rumiantes (vacas, cabras, ovejas, búfalos), como para animales monogástricos (cerdos, aves de corral, peces); muchas de las funciones inmunes y fisiológicas dependen de éstos nutrientes, los cuales tienen su acción, principalmente, a través de enzimas y co-enzimas, las cuales son críticas en todas las áreas de la fisiología y ayudan sobre todo en las transformaciones químicas que permiten que las reacciones bioquímicas se produzcan, y por lo tanto, que el animal tenga un adecuado balance de nutrientes, que desencadene en buenas tasas de crecimiento y buenos parámetros reproductivos (Fisher, 2008).

Como se mencionó antes, los micronutrientes pueden dividirse en dos grandes grupos, vitaminas y minerales, por lo que a continuación se presentan los principales efectos de ambos grupos sobre la respuesta inmune de los animales.

Vitaminas

Las vitaminas son compuestos orgánicos que se necesitan en pequeñas cantidades y que cumplen múltiples funciones por su participación en reacciones químicas en el cuerpo (Erickson et al., 2000). De acuerdo a su solubilidad se dividen en dos grupos: hidrosolubles y liposolubles.

Las vitaminas hidrosolubles deben su nombre a su alta solubilidad en agua y la mayoría de éstas son co-enzimas que tienen un funcionamiento activo en el organismo, al aumentar la velocidad de las reacciones fisiológicas (catálisis). Si estas vitaminas no están en el organismo, estos procesos no se llevan a cabo y esto puede traer consecuencias graves para el organismo, ya que se ven afectados, tanto el sistema nervioso, como, el sistema inmune, y por consiguiente, los componentes que permiten el correcto funcionamiento de ambos sistemas. Se incluyen en este grupo a las vitaminas del complejo B (tiamina, riboflavina, niacina, ácido pantoténico,

piridoxina, biotina, ácido fólico, cobalamina) y a la vitamina C (ácido ascórbico) (Zago et al., 2010).

Las vitaminas liposolubles son aquellas que son solubles en lípidos y se absorben a través de las micelas y los quilomicrones. Se almacenan en el hígado y el tejido adiposo, por lo que pueden acumularse y producir intoxicación. Sus principales funciones se vinculan con la actividad antioxidante y la estimulación de los tejidos encargados de producir células y sustancias químicas del sistema inmune. Se incluyen en este grupo la vitamina A, la D, la E y la K (Fenucci y Fernández, 2004).

Algunas vitaminas son esenciales para el metabolismo, pero, no para la dieta de algunas especies, ya que, se pueden sintetizar fácilmente a partir de otros componentes alimenticios o metabólicos (por ejemplo en los rumiantes, la vitamina C se produce en el hígado y la vitamina K y algunas del complejo B en el rumen) (Waldron, 2013).

La mayoría de las vitaminas desempeñan papeles importantes en el desarrollo del sistema inmune y de los mecanismos de respuesta inmune. En particular, las vitaminas A, E y C y los carotenoides (precursores de la vitamina A), han demostrado su capacidad para proteger a las células de la oxidación de radicales libres, así como reducir los efectos perjudiciales de los eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos), y para mejorar la respuesta inmune humoral y celular al desafío de la enfermedad (Fenucci y Fernández, 2004).

Un gran número de estudios se han centrado en los efectos de las vitaminas en el sistema inmune, y está bien establecido, que, una deficiencia de estas afectan la resistencia a las enfermedades por dos mecanismos principales a saber, mediante la reducción de la capacidad de fagocitosis de las células para matar a los patógenos invasores y por la disminución de la respuesta inmune humoral al desafío del antígeno (McDowell, 2002).

Varios estudios muestran que las vitaminas pueden alterar significativamente la fagocitosis de macrófagos y varias de sus etapas constitutivas, como lo son la adhesión, la migración, la ingestión y la producción del anión superóxido. También se ha demostrado que pueden afectar la actividad monocítica, producción de inmunoglobulinas, producción de citoquinas y mediadores de la inflamación tales como prostaglandina E2 (PGE2) (Erickson et al., 2000).

A continuación se detallan los principales aportes de las vitaminas sobre la función inmune de los animales.

Vitamina A, β -carotenos y otros carotenoides

Se ha demostrado que la vitamina A aumenta la proliferación de linfocitos, estimula la hipersensibilidad retardada, aumenta la actividad de las células asesinas (NK, por sus siglas en inglés) y mejora la función de los neutrófilos y los macrófagos (Weber, 1995). El β -caroteno, por su capacidad de conversión en vitamina A, tiene funciones idénticas; sin embargo, algunos efectos inmunoestimulantes del β -caroteno pueden ser independientes de su función como provitamina A. El β -caroteno y otros carotenoides que carecen de actividad como provitamina A pueden mejorar la función inmune al captar derivados reactivos de oxígeno, incluyendo radicales libres. Esta actividad independiente está avalada por resultados obtenidos con animales de laboratorio (Davelaar y Van den Bos, 1992).

En peces, la vitamina A parece tener un efecto positivo sobre la disminución de la susceptibilidad de estos a enfermedades. En un estudio con salmón atlántico, la suplementación con vitamina A disminuyó la susceptibilidad a la infección con *Aeromonas salmonicida*, por lo tanto, se observó una tendencia a una mayor susceptibilidad en el grupo deficiente en vitamina A (Thompson et al. 1994).

En aves hay una evidencia importante de que la vitamina A mejora la respuesta inmune cuando se utilizan antígenos como modelo, cuando se vacuna contra patógenos importantes o cuando se da una infección. En pollos suplementados con una dosis alta de vitamina A (40 000 UI/día) aumentó la producción de anticuerpos después de una inmunización con albúmina sérica humana (ASH) o con un extracto del nemátodo *Ascaridia galli*. Además, la adición de retinil palmitato al medio de incubación mejoró la síntesis de anticuerpos de los linfocitos del bazo de pollos de un grupo control y restableció la producción de anticuerpos en los pollos deficientes hasta los niveles del grupo control (Weber, 1995).

Algunos estudios han demostrado que la suplementación con β -caroteno (300 mg/vaca/día) en vacas lecheras tiene impacto directo sobre la disminución en células somáticas en la leche. De forma similar, las vacas alimentadas con la misma cantidad de β -caroteno en el momento del secado tenían menor incidencia de nuevas

infecciones intramamarias. Como consecuencia, la suplementación de las vacas con β -caroteno puede ser una aproximación nutricional valiosa para prevenir la mastitis bovina (McDowell, 2002).

Ácido ascórbico (vitamina C)

Como antioxidante, la vitamina C es una excelente fuente de electrones; por lo tanto, puede donar electrones a los radicales libres (especies reactivas del oxígeno), y por tanto, disminuir su reactividad y con ello sus consecuencias negativas para el organismo. La suplementación con vitamina C mejora los componentes del sistema inmune, tales como macrófagos, células NK (asesinas naturales por sus siglas en inglés), linfocitos, quimiotaxis y la hipersensibilidad de tipo retardado. Aunado a esto, la vitamina C actúa contra los efectos tóxicos, mutagénicos y cancerígenos de los contaminantes ambientales, mediante la estimulación de las enzimas de desintoxicación del hígado (McDowell, 2002).

En peces se ha demostrado que la suplementación con ácido ascórbico modula la respuesta inmune, indicando un importante papel de la vitamina C en su capacidad de resistencia a las enfermedades. Con respecto a la inmunidad inespecífica, que parece ser un importante mecanismo de defensa en los peces, el nivel de complemento en el suero aumentó en trucha arco iris cuando se daba ácido ascórbico suplementario. Además, en peces con deficiencia de vitamina C, la capacidad fagocítica estaba disminuida (Verlhac y Gabaudan, 1994).

En el caso de las aves, estas son capaces, en general, de sintetizar su propia vitamina C. Esta producción endógena puede contribuir a la variación en rendimientos observada después de la adición de vitamina C. De todas formas, se ha observado que la resistencia a enfermedades como resultado de una mejor respuesta del sistema inmune en aves suplementadas con vitamina C mejoraba en varios estudios. El modo exacto de acción es todavía desconocido pero una hipótesis sugiere que la vitamina C aumenta la síntesis del radical superóxido en fagocitos, la cual contribuye a su capacidad bactericida. En varios artículos se indica que la inmunidad humoral está influenciada por la suplementación con vitamina C. Pollos de engorde suplementados con 500 ppm de vitamina C y vacunados con NDV (Virus de la enfermedad de Newcastle, por sus siglas en inglés) y *Riemerella anatipestifer* (antiguamente llamada *Pateurella anatipestifer*) respondieron mejor a ambos antígenos que los controles sin suplementación (Franchini et al., 1994).

En cerdos, se ha probado, que cuando existen deficiencias en vitamina C, la respuesta inmune de estos se ve disminuida sustancialmente. Estos hechos se confirmaron en un estudio en el que a cerdos sometidos a una depleción de vitamina C se les dio una dosis inicial oral única de ácido ascórbico (500 mg/kg de peso vivo), y las respuestas a varias enfermedades comunes en los cerdos, fueron mucho mayores que las de los controles sometidos a depleción (Schwager y Schulze, 1998).

Con respecto a los rumiantes, las deficiencias de vitamina C suelen ser de mayor magnitud de lo que se reconoce habitualmente. El vacuno depende completamente de la síntesis de vitamina C a partir de glucosa, que puede ser inadecuada cuando la síntesis de glucosa es baja. Particularmente, los terneros tienen inicialmente un estatus de vitamina C muy bajo y parecen tener un riesgo de deficiencia de vitamina C. Cuando se dio ascorbato a los terneros se observó una menor incidencia de diarreas, así como un aumento en la proliferación de linfocitos y monocitos (Spears y Weiss, 2008).

Vitamina E y α -tocoferol

La función mejor conocida de la vitamina E es su actividad antioxidante,. Esto es importante, pues las células del sistema inmune, que proliferan rápidamente tras una estimulación, son particularmente susceptibles a lesiones causadas por radicales libres, peróxidos y superóxidos. Por lo tanto, el papel central de la vitamina E en la mejora de la respuesta inmune y de los procesos de fagocitosis, es la prevención de la peroxidación de los lípidos de las membranas celulares. También parece participar en la conversión de ácido araquidónico en prostaglandinas. Estos compuestos juegan un importante como reguladores de los procesos biológicos, incluyendo la respuesta inmune (Fisher, 2008).

Algunos estudios en peces indican el importante papel de la vitamina E para el sistema inmunitario. En trucha arco iris se midió la respuesta inmune específica frente a eritrocitos de oveja y *Yersinia ruckeri* usando varias técnicas. Las truchas alimentadas con alimento balanceado deficiente en alfa-tocoferol tenían respuestas inmunes deprimidas con la mayoría de técnicas (Lim y Kleisus, 2000). Cuando las truchas con reservas de vitamina E agotadas eran expuestas a *Y. ruckeri*, la proporción de supervivientes aumentó en función de la suplementación con vitamina E (Lim y Kleisus, 2000).

En aves, la protección inmunitaria en aves está fuertemente correlacionada con la concentración de prostaglandinas. A mayor concentración de prostaglandinas, particularmente PGE1, PGE2 y PGF2 α , mayor es la inmunosupresión (Tizard, 2009). En un estudio con pollos se demostró que la vitamina E suplementaria (300 mg/kg de dieta) disminuyó la concentración de prostaglandinas en los órganos hematopoyéticos y aumentó la producción de anticuerpos en respuesta a una infección con *E. coli*. Los autores sugirieron que la actividad de la vitamina E para mejorar la respuesta inmunitaria y proteger frente a infecciones es mediada por una reducción de la síntesis de prostaglandinas en pollos infectados (Weber, 1995). Esta hipótesis se confirmó en pavos, en los que la síntesis de prostaglandinas disminuyó con la administración de 360 ppm de vitamina E (Weber, 1995).

En cerdos, la inyección de vitamina E y selenio a cerdas previa al parto causó un aumento de la concentración de inmunoglobulina M (IgM) en el calostro y en el suero de los lechones, indicando que la vitamina E y el selenio inyectados influyen en la transferencia de inmunoglobulinas a la progenie (Weber, 1995). Cuando se suplementaron primerizas durante la gestación y la lactación con 136 mg de α -tocoferol/kg de alimento balanceado la respuesta inmune frente a ovoalbúmina aumentó en los lechones destetados una semana después de la inmunización (Babinsky et al., 1991).

En rumiantes, se ha demostrado que la suplementación de 3000 UI de vitamina E/día durante el período de transición impidió la disminución de la proliferación de neutrófilos y la producción de la interleucina 1 (IL-1) después del parto en comparación con las vacas del grupo control (Politis et al., 1995). De igual forma, la suplementación de 3000 UI de vitamina E/día vitamina E impidió una disminución de la respuesta quimiotáctica de los neutrófilos a partir de las 2 semanas antes y continuando durante 4 semanas después del parto (Politis et al., 2001). En terneros, los índices de estimulación frente a fitohemoaglutinina (PHA) fueron significativamente mayores cuando se dieron 2800 mg de α -tocoferol por vía oral o cuando se inyectaron 1400 mg a intervalos semanales que cuando no se dio suplementación (Weber, 1995). En un experimento posterior, los terneros suplementados también tuvieron títulos de anticuerpos mayores frente al virus de herpes bovino que se aplicó por vacunación intranasal (Weber, 1995).

Vitaminas del complejo B

Con respecto a estas vitaminas, se ha demostrado que en salmones alimentados con alimentos con alta o baja proteína, la suplementación con piridoxina (B6) tuvo un efecto positivo sobre la respuesta inmune y mejoró la resistencia a las enfermedades (Weber, 1995). En barbos, la adición de ácido fólico en la dieta disminuyó significativamente la mortalidad cuando los peces fueron infectados experimentalmente con *Edwardsiella ictaluri* y, a mayores concentraciones de ácido ascórbico, el ácido fólico produjo mayor síntesis de anticuerpos (Duncan y Lovell, 1993).

En pollos de engorde estimulados con eritrocitos de oveja, la suplementación con distintas concentraciones de vitamina B6, mejoró los niveles de anticuerpos específicos y las concentraciones relativas de IgM e IgG durante el pico y la fase de degradación de la respuesta primaria (Weber, 1995).

En cerdos destetados, los alimentos que contenían 220 o 440 µg/kg de biotina (B7) aumentaron la respuesta a eritrocitos de oveja (Weber, 1995).

En el caso de los bovinos, la principal función de la biotina es el tratamiento con éxito de las vacas lecheras con problemas de laminitis, locomoción y renqueras. Esto porque en vacas lecheras con deficiencias de biotina, la córnea del casco es de mala calidad, suave y sin separación entre las células queratinizantes y las células córneas (Fitzgerald et al., 2000).

En vacas lecheras, la deficiencia de cobalamina (B12) (causada por la deficiencia de cobalto) afecta la función de los neutrófilos y la resistencia a la infección parasitaria. En terneras, los neutrófilos aislados a partir de terneras deficientes en vitamina B12 habían reducido la capacidad de matar a hongos del tipo *Candida albicans* (Waldron, 2013).

Se ha demostrado que la vitamina B12 juega un papel central en los procesos inmunes, porque regula la división celular y el crecimiento. Cuando la suplementación de esta vitamina no es adecuada, las células blancas de la sangre no pueden madurar y multiplicarse, esto desencadena una disminución de la respuesta de las células de la sangre y de la contracción del órgano crítico del sistema inmunológico, el timo (Tizard, 2009).

Minerales

Los minerales constituyen entre el 4-5% del peso vivo del animal, y su presencia es necesaria para la vida y salud de todas las especies. Se habla de 21 elementos esenciales o probablemente esenciales, que cumplen múltiples funciones en el organismo del animal y por esto existe la posibilidad, tanto de presentarse deficiencia como toxicidad (Spears y Weiss, 2008).

Generalmente a los minerales se les suele agrupar en 2 grupos principales: macrominerales y microminerales (Páez et al, 2012). El primer grupo hace referencia a aquellos minerales cuyos requerimientos y consumos son relativamente mayores (g/kg), así como su peso atómico; en este podemos mencionar al calcio, fósforo, magnesio, potasio, sodio, cloro, azufre. El segundo grupo hace referencia a los minerales cuyo peso atómico y requerimientos son menores (mg/kg), en este grupo podemos mencionar al hierro, selenio, cobre, cromo, cinc, manganeso, entre otros (Spears y Weiss, 2008). Cabe destacar que la diferenciación de estos grupos no indica el nivel de importancia de estos dentro del funcionamiento del organismo, pues todos y cada uno de ellos juegan un papel importante dentro del metabolismo de los animales (Weiss, 2008).

Otro dato de la importancia del estudio de estos elementos, es que aunque está demostrado que ciertos elementos no son esenciales, su presencia tiene interés por su toxicidad potencial. Los minerales (solos, asociados entre sí o combinados con grupos orgánicos) forman parte del organismo animal y cumplen en él importantes funciones. Si estudiamos la composición del cuerpo de un animal, en promedio veremos que contiene 55% de agua, 17% de proteínas, 23% de grasa y 5% de compuestos minerales. Éstos últimos se encuentran, en gran parte, en los huesos, cumpliendo funciones de sostén. Pero en el resto del organismo también se encuentran en pequeñas cantidades diversos minerales que intervienen en los complicados procesos metabólicos (Piquer-Vidal, 1995).

Estos elementos químicos deben estar presentes en la alimentación de los animales, en cantidades adecuadas. Su déficit (o eventual exceso) puede ocasionar cuantiosas pérdidas en los grupos de animales afectados. En general, los animales, obtienen estos compuestos a través de los alimentos (forrajes, alimentos balanceados, suplementos nutricionales, agua), aunque en muchas ocasiones se recomienda la suplementación diaria con sales minerales, para asegurarse los consumos necesarios de minerales (Spears y Weiss, 2008).

Se ha demostrado que minerales tales como cinc, selenio, hierro y cobre, pueden influir en varios componentes de la inmunidad innata, pues estos juegan un papel importante en la alteración de la lesión por radicales libres de los tejidos, y con esto las células fagocíticas producen oxidantes reactivos como parte de la defensa contra agentes infecciosos. Las deficiencias de zinc, cromo y cobre pueden reducir la función de las células asesinas naturales (NK) (Piquer-Vidal, 1995).

A continuación se detallan los principales aportes de los minerales sobre la función inmune de los animales.

Cinc

El cinc es un mineral importante dentro del funcionamiento del sistema inmune, pues se encuentra en concentraciones altas en los leucocitos (21 mg/kg). Sus funciones principales dentro del metabolismo son las de actuar como cofactor o regulador de distintas enzimas, entre las que cabe señalar la anhidrasa carbónica, las ADN y ARN polimerasas (enzimas que intervienen en la replicación celular y síntesis de proteínas, respectivamente) y la superóxido dismutasa (enzima que interviene en la desaparición de sustancias con poder oxidante). Como consecuencia, cuando se produce una deficiencia de cinc, se observa una reducción en el número de leucocitos, en la concentración total de gamma-globulinas y en la producción de anticuerpos específicos. Además, hay una atrofia marcada del timo, un aumento de formas inmaduras de neutrófilos y una mayor susceptibilidad a enfermedades (Spears y Weiss, 2008).

En peces, Lim et al. (1996) mostraron que el complemento de zinc reforzó la respuesta quimiotáctica del bagre de canal de los macrófagos peritoneales al exoantígeno de *Edwardsiella ictaluri*. Lim y Kleisus (2000) obtuvieron resistencia del bagre de canal al reto con *Aeromonas hydrophila* en peces no inmunizados alimentados con dietas reforzadas con cinc.

En aves se ha demostrado una mejora de la respuesta inmune a nivel celular en pollos de engorde que descendían de reproductores alimentados con alimentos suplementados con alguna fuente de cinc. De igual forma en gallinas ponedoras, se concluyó que la inclusión de cinc en el alimento mejoraba la respuesta a la estimulación con un mitógeno cuando se aumentaba la concentración de zinc de 72-82

ppm a 112-123 mg/kg. Además, la suplementación con cinc hasta alcanzar concentraciones de cinc en el alimento de 130 a 165 mg/kg aumentó la capacidad fagocítica en pavos, medida por la desaparición de *Escherichia coli* en sangre (Shankar y Prasad, 1998).

La investigación en seres humanos y animales de laboratorio ha documentado que la deficiencia de cinc afecta la respuesta inmune y reduce la resistencia a las enfermedades (Shankar y Prasad, 1998).

En el caso de los bovinos, deficiencias graves de cinc en terneros se ha demostrado que afectan la respuesta inmune, en términos de proliferación de células del sistema inmune (Islam et al., 2005). En estudios controlados con ganado en crecimiento se ha probado que la deficiencia de cinc deteriora la respuestas inmune mediada por células o por anticuerpos (humoral) (Spears y Kegley, 2002).

Cobre

El cobre es un componente de proteínas de la sangre, donde juega un papel importante en el metabolismo del oxígeno. También se sabe que juega un papel vital en muchos sistemas enzimáticos; por ejemplo, es un componente del complejo citocromo-oxidasa, que es importante en el proceso de fosforilación oxidativa (respiración celular). El cobre también es necesario para la pigmentación normal del pelo, piel, y lana, y está presente en todas las células del cuerpo, que se concentran sobre todo en el hígado, que actúa como el principal órgano de almacenamiento de Cu en el cuerpo (Fisher, 2008).

Al ser el cobre un desencadenante del proceso de fosforilación oxidativa, juega un papel importante dentro de la proliferación y funcionalidad de los neutrófilos, los cuales son las primeras células que llegan cuando se desencadena una reacción del sistema inmune ante un patógeno que ingresa al organismo, y estos utilizan una variedad de armas para destruir a estos microorganismos, para las cuales deben consumir grandes cantidades de oxígeno (Erickson et al., 2000).

Se ha demostrado también que la deficiencia de cobre reduce la capacidad de los linfocitos B para producir anticuerpos, así como la producción de señales inmunes (interferón y el factor de necrosis tumoral) por las células blancas de la sangre (Rood, 2011).

Muchas investigaciones han indicado que el cobre dietético afecta la actividad fagocítica, así como la función inmune específica (Spears, 2000; Weiss y Spears, 2006). Torre et al. (1996) evaluaron el efecto del cobre dietético sobre la función inmune en novillas Holstein, las cuales fueron alimentadas con una dieta control que contenía 6-7 mg Cu/kg y una dieta reforzada con 20 mg Cu/kg a partir de los 84 días pre-parto y continuando en la lactancia. Los neutrófilos de novillas alimentadas con la dieta control redujeron significativamente su capacidad para matar bacterias *Staphylococcus aureus* cuando se recogieron muestras de sangre a aproximadamente 35 días post-parto. Harmon (1998), demostró que animales que recibían dietas marginales en Cu (6-7 mg/kg de alimento) tenían un mayor porcentaje (60% frente a 36%) de los cuartos infectados al parto, con respecto a aquellas novillas suplementadas con 20 mg Cu/kg de alimento. Scaletti et al. (2003) evaluaron el efecto de la suplementación con 6,5mg/kg y 20mg/kg de cobre en la dieta de las novillas frente a un desafío intramamario de *Escherichia coli* a los 34 días de lactancia; aquellas novillas suplementadas con valores mayores de Cu presentaron bajos recuentos de *E. coli* y de conteo de células somáticas en la leche, las puntuaciones clínicas de mastitis más bajas, y menor temperatura rectal, respecto al grupo de novillas suplementadas con valores más bajos de cobre.

Cromo

La función más conocida del cromo es por su relación directa con el factor de tolerancia a la glucosa. En situaciones de estrés se ha observado que hay un aumento de las pérdidas de cromo en orina y que la suplementación con cromo tiene un efecto protector frente a las pérdidas de otros micronutrientes en estas situaciones (Burton, 1995). En trabajos realizados en la Universidad de Guelph, Canadá, se estudió la posibilidad de que la suplementación con 0,5 mg de Cr/kg de alimento tuviera un efecto favorable sobre parámetros inmunológicos de vacas lecheras sometidas a situaciones de estrés, como el momento del parto. Entre los efectos positivos que se describen con la suplementación de cromo en estos períodos de estrés cabe destacar una disminución en la concentración de cortisol (Piquer-Vidal, 1995), una mayor producción de anticuerpos y una mayor proliferación celular en estudios de blastogénesis (Burton et al., 1993; Moonsie-Shageer y Mowat, 1993).

La suplementación con 5 mg de Cr/ día aumentó las respuestas de anticuerpos después de la vacunación con la toxina del tétano en vacas lecheras (Faldyna et al., 2003). En otro estudio se demostró que un complemento de 3,5 mg de Cr/día durante

las últimas 9 semanas de preñez redujo hasta un 65% la incidencia de retención de placenta (Villalobos et al., 1997).

Hierro

El hierro es uno de los micronutrientes más importantes debido a su efecto en las funciones del sistema inmune y como potenciador de la defensa del organismo contra infecciones y agentes patógenos (Lim y Kleisus, 2000). Las bacterias requieren hierro para el crecimiento y replicación, y para la producción y liberación de ciertas toxinas. Algunas bacterias pueden sintetizar esporas que tienen la habilidad de retirar, solubilizar y quelatar el hierro para su crecimiento.

Durante un proceso de infección, la disponibilidad de hierro en los fluidos corporales para los microorganismos invasores es restringido por la rápida forma en la que el cuerpo secuestra el hierro en los tejidos y por la habilidad de algunas proteínas fijadoras, como la transferrina y la lactoferrina, para ligar y retener el hierro circulante, haciéndolo no disponible para las esporas bacterianas. Así, el exceso de hierro en los fluidos corporales puede saturar la capacidad de fijación de este y aumentar la susceptibilidad del organismo ante la invasión de los agentes patógenos. Esto, sin embargo, no sugiere que la deficiencia férrica que produce anemia proporcione protección contra las enfermedades infecciosas (Tizard, 2009).

Es importante mencionar que el hierro es uno de los minerales cuya distribución tisular cambia durante la fase aguda de la respuesta inmunológica. Así, la concentración de hierro en plasma sanguíneo disminuye como consecuencia de un aumento en la síntesis de ferritina, una proteína cuya función es el almacenamiento de hierro. Este es un mecanismo de defensa frente a la capacidad de algunas bacterias (*Escherichia coli* y *Vibrio sp.*) para ligar el hierro presente en el plasma sanguíneo, que es un factor determinante para su capacidad de virulencia. No obstante, esta disminución en la concentración de hierro puede favorecer la virulencia de otros microorganismos patógenos (*Clostridium spp.*, *Shigella spp.*, *Pseudomonas spp.*) (Piquer-Vidal, 1995).

También es importante señalar, que una deficiencia de hierro tiene efectos adversos sobre la función inmunitaria, principalmente una disminución sobre la capacidad de los macrófagos para producir citoquinas (sustancias mediadoras en el mecanismo de inflamación y respuesta inmune); además, hay una disminución de la actividad bactericida de los neutrófilos, de la capacidad de producción de sustancias

antioxidantes y de la respuesta de algunos mecanismos celulares (células NK, monocitos, eosinófilos) (Tizard, 2009).

Por otro lado, también se pueden dar situaciones en las que aportes excesivos de hierro, tienen implicaciones negativas sobre la respuesta inmune de los animales, pues según indica Tizard (2009), se produce una disminución de la capacidad fagocítica de los neutrófilos, así como en la producción de células y sustancias de defensa (lisozimas, citoquinas).

Selenio

El selenio, debido a su papel como agente antioxidante, es de suma importancia para el mantenimiento de la respuesta inmune normal en los animales (Lim y Kleisus, 2000). Este mineral es un componente principal de la enzima glutatión peroxidasa, la cual está implicada en la eliminación del peróxido de hidrógeno y de las reacciones de tipo REDOX (reducción-oxidación) en las células.

En peces se ha demostrado que la suplementación con 0,4mg/kg de alimento con selenio en bagres de canal, mejoró la concentración de anticuerpos antiglutinantes del suero y la quimiotaxis de los macrófagos (Wang et al., 1997). De igual forma en salmones subclínicamente infectados con *Renibacterium salmoninarum*, se logró disminuir la mortalidad significativamente en los peces alimentados con dietas suplementadas con selenio (Thorarinsson et al., 1994).

En el ganado, la importancia nutricional del selenio se hizo evidente cuando se logró demostrar que la mayoría de las miopatías en ganado vacuno y ovino podrían evitarse complementando la dieta con selenio. Pues la deficiencia de selenio en vacas lecheras reduce la capacidad de los neutrófilos en sangre y leche (Spears y Weiss, 2008) para matar las bacterias. En cabras, la migración quimiotáctica de los neutrófilos se redujo por la deficiencia de selenio. Además se ha observado que cuando se suplementa con Se en bovinos, los neutrófilos y los macrófagos han mejorado su migración (Ndiweni y Finch, 1996).

Spears y Weiss (2008) sugirieron que la deficiencia de Se puede causar una disminución en la adhesión entre neutrófilos y células endoteliales, y esto obstaculiza la migración de los neutrófilos al sitio de la infección.

También se ha comprobado que en vacas lecheras, las concentraciones de Se en sangre se correlacionan positivamente con la adhesión de neutrófilos, el cual es un proceso indispensable en la respuesta inmune mediada por células (Cebra et al., 2003).

CONSIDERACIONES FINALES

La mayoría de las vitaminas y minerales aumentan la respuesta inmune de los animales de interés zootécnico frente a una gran variedad de antígenos, así como su resistencia a enfermedades infecciosas. Los niveles de inclusión de estos micronutrientes en las dietas de los animales deben ser adecuados, para evitar la aparición de deficiencias y todos los impactos negativos que esto conlleva.

La investigación extensa es necesaria para elucidar con mayor detalle los papeles fisiológicos y metabólicos de los micronutrientes aportados en la dieta, sobre los principales procesos inmunes (celulares y humorales), y con esto reforzar la respuesta inmune y la resistencia de las enfermedades por parte de los animales.

LITERATURA CITADA

- Babinsky, L., Langhout, D.J., Verstegen, M.W., den Hartog, L.A., Joling, P y Nieuwland, M. 1991. Effect of vitamin E and fat source in sows diets on immune response of suckling and weaned piglets. *Journal of Animal Science*. 69: 1833–1842.
- Burton, J.L. 1995. Supplemental chromium: Its benefits to the bovine immune system. *Animal Feed Science Technology*. 53: 117-133.
- Burton, J.L., Mallard, B.A. y Mowat, D.N. 1993. Effects of supplemental chromium on immune responses of periparturient and early lactation dairy cows. *Journal of Animal Science*. 71(6): 1532–1539.
- Cebra, C.K., Heidel, J.R., Crisman, R.O. y Stang, B.V. 2003. The relationship between endogenous cortisol, blood micronutrients, and neutrophil function in postparturient Holstein cows. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 17: 902–907.

- Davelaar, F.G. y Van den Bos, J. 1992. Ascorbic acid and infectious bronchitis infections in broilers. *Avian Pathology*. 21(4): 581-589.
- Duncan, P. L. y Lovell, R. T. 1993. Dietary folic acid and bacterial infections in channel catfish, *Ictalurus punctatus*. *Journal of Applied Aquaculture*. 3: 109–120.
- Erickson, K., Medina, E. y Hubbard, N. 2000. Micronutrients and innate immunity. *The Journal of Infectious Diseases*. 182(Suppl. 1): 5–10.
- Faldyna, M., Pechova, A. y Krejci, J. 2003. Chromium supplementation enhances antibody response to vaccination with tetanus toxoid in cattle. *Journal of Veterinary Medicine*. 50: 326–331.
- Fenucci, J. y Fernández, A. 2004. Acción de las vitaminas en la dieta de camarones Penaeoideos. En: VII Simposio Internacional de Nutrición Acuícola. Sonora, México. p 19.
- Fisher, G. 2008. Micronutrients and animal nutrition and the link between the application of micronutrients to crops and animal health. *Turk. J. Agric. For.* 32: 221-233.
- Fitzgerald, T., Norton, B.W., Elliot, R., Podlich, H. y Svendsen, O.L. 2000. The influence of long-term supplementation with biotin on prevention of lameness in pasture fed cows. *Journal of Dairy Science*. 83:338-344.
- Franchini, A., Bertuzzi, S., Tosarelli, C., Iannelli, S., Nanni-Costa, A. y Stefoni, S. 1994. Chronobiological influence of vitamin C on chicken immune functions. *Arch. Geflugelk.* 58: 165-170.
- Harmon, R.J. 1998. Trace minerals and dairy cattle: Importance for udder health. En: Lyons, T.P., Jacques, K.A. (Eds.), *Biotechnology in the Feed Industry, Proceedings of Alltech's 14th Annual Symposium*, Nottingham University Press, Nottingham, UK. p 485–495.

- Islam, S.N., Begum, P. y Ahsan, M. 2005. Serum micronutrient (a-tocopherol, retinol, copper, zinc) status of immunosuppressed rats. *Mal. J. Nutr.* 11(1): 69-73.
- Katona, P. y Katona-Apte, J. 2008. The interaction between nutrition and infection. *Clin. Infect. Dis.* 46: 1582-1588.
- Lim, C. y Kleisus, P.H. 2000. El papel de los minerales traza en la salud de los peces. En: Civera-Cerecedo, R., Pérez-Estrada, C.J., Ricque-Marie, D. y Cruz-Suárez, L.E. editores. *Avances en Nutrición Acuícola IV. Memorias del IV Simposium Internacional de Nutrición Acuícola.* Noviembre 15-18, 1998. La Paz, B.C.S., México. p. 270-281
- Lim, C., Klesius, P.H. y Duncan, P.L. 1996. Immune response and resistance to *Edwardsiella ictaluri* challenge when fed various dietary levels of zinc methionine and zinc sulfate. *Journal of Aquatic Animal Health.* 8: 302-307.
- McDowell, L.R. 2002. Recent advances in minerals and vitamins on nutrition of lactating cows. *Pakistan Journal of Nutrition.* 1(1): 8-19.
- Moonsie-Shageer, S. y Mowat, D.N. 1993. Effect of level of supplemental chromium on performance, serum constituents, and immune status of stressed feeder calves. *Journal of Animal Science.* 71: 232–238.
- Ndiweni, N. y Finch, J.M. 1996. Effects of in vitro supplementation with atocopherol and selenium on bovine neutrophil function: Implications for resistance to mastitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology.* 51: 67–78.
- Páez, F., Rincón, V., Fernández, M. y Sánchez-Hermosilla, J. 2012. Characterization of manual spray guns for phytosanitary treatment of protected horticultural crops. Typology and operational parameters. *International Conference Of Agricultural Engineering Cigr-Ageng.* Valencia, España.
- Piquer-Vidal, F.J. 1995. Micronutrientes e inmunidad. I. Microminerales. En: XI Curso de Especialización FEDNA. Barcelona, España. p 5.
- Politis, I., Hidioglou, M., Batra, T.R., Gilmore, J.R., Gorewit, R.C. y Scherf, H. 1995. Effects of vitamin E on immune function of dairy cows. *American Journal of Veterinary Research.* 56: 179–184.

- Politis, I., Hidioglou, N., Cheli, F. y Baldi, A. 2001. Effects of vitamin E on urokinase–plasminogen activator receptor expression by bovine neutrophils. *American Journal of Veterinary Research*. 62: 1934–1938.
- Ravaglia, G., Forti, P., Maioli, F., Bastagli, L., Facchini, A., Mariani, E., Savarino, L., Sassi, S., Cucinotta, D. y Lenaz, G. 2000. Effect of micronutrient status on natural killer cell immune function in healthy free-living subjects aged ≥ 90 . *Am. J. Clin. Nutr.* 71: 590-598.
- Rood, K. 2011. Reproduction and immune impacts from vitamin or mineral deficiencies: Determining if your herd is deficient. *Cooperative Extension Veterinarian*. Utah State University. AG/Animal Health/2011-01pr. p 3.
- Scaletti, R.W., Trammel, D.S., Smith, B.A. y Harmon, R.J. 2003. Role of dietary copper in enhancing resistance to *Escherichia coli* mastitis. *Journal of Dairy Science*. 86: 1240–1249.
- Schwager, J. y Schulze, J. 1998. Modulation of interleukin production by ascorbic acid. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 64: 45-57.
- Shankar, A.H. y Prasad, A.S. 1998. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am. J. Clin. Nutr.* 68(Suppl.2): 447-463.
- Spears, J.W. 2000. Micronutrients and immune function in cattle. *Proceedings of the Nutrition Society*. 59: 587–594.
- Spears, J.W. y Kegley, E.B. 2002. Effect of zinc source (zinc oxide vs. zinc proteinate) and level on performance, carcass characteristics, and immune response of growing and finishing steers. *Journal of Animal Science*. 80: 2747–2752.
- Spears, J.W. y Weiss, W.P. 2008. Role of antioxidants and trace elements in health and immunity of transition dairy cows. *The Veterinary Journal*. 176: 70–76.
- Thompson, I., Fletcher, T.C., Houlihan, D.F. y Secombes, C.J. 1994. The effect of dietary vitamin A on the immunocompetence of Atlantic salmon (*Salmo salar* L.). *Fish Physiol. Biochem.* 12(6): 513-523.

- Thorarinsson, R., Landolt, M.L., Elliott, D.G., Pascho, R.J. y Hardy, R.W. 1994. Effect of dietary vitamin E and selenium on growth, survival and the prevalence of *Renibacterium salmoninarum* infection in chinook salmon (*Oncorhynchus tshawytscha*). *Aquaculture*. 121: 343-358.
- Tizard, I. 2009. *Veterinary Immunology: An Introduction*. 8th Ed. Saunders Elsevier. Missouri, United States. p 529.
- Torre, P.M., Harmon, R.J., Hemken, R.W., Clark, T.W., Trammell, D.S. y Smith, B.A. 1996. Mild dietary copper insufficiency depresses blood neutrophil function in dairy cattle. *Journal of Nutritional Immunology*. 4: 3–24.
- Vargas, A., González, R., Vargas, R. Y Blanco, F. 2001. Concentración de minerales disueltos, calidad y respuesta a enmiendas del agua para la aplicación de agroquímicos en zonas productoras de banano (*Musa sp.*) de Costa Rica. *Revista CORBANA*. 24(54): 105-118.
- Verlhac, V. y Gabaudan, J. 1994. Influence of vitamin C on the immune system of salmonids. *Aquat. Fish. Manage*. 25: 21-36.
- Villalobos, J.A., Romero, C., Tarrago, M.R. y Rosado, A. 1997. Supplementation with chromium picolinate reduces the incidence of placenta retention in dairy cows. *Can. J. Anim. Sci*. 77: 329–330.
- Waldron, M. 2013. Enhancing immunity and disease resistance of dairy cows through nutrition. Animal Science Research Center, Division of Animal Sciences. University of Missouri-Columbia, USA. p 10.
- Wang, C., Lovell, R.T. y Klesius, P.H. 1997. Response to *Edwardsiella ictaluri* challenge by channel catfish fed organic and inorganic sources of selenium. *Journal of Aquatic Animal Health*. 9: 172-179.
- Weber, G. 1995. Micronutrientes e inmunidad. II. Vitaminas. En: XI Curso de Especialización FEDNA. Barcelona, España. p 15.

Weiss, W.P. y Spears, J.W. 2006. Vitamin and trace mineral effects on immune function of ruminants. En: Sejrsen, K., Hvelplund, T., Nielsen, M.O. editors. Ruminant Physiology. Wageningen Academic Publishers, Utrecht, The Netherlands. p 473–496.

Wintergerst, E., Maggini, S. y Horniq, D.H. 2007. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr. Metab.* 51: 301- 323.

Zago, G., Karina, I., García, F., María, Y., Di Bernardo, M., Vit, P., Luna, J.R. y Gualtieri, M. 2010. Determinación del contenido de vitamina C en miel de abejas venezolanas por volumetría de óxido-reducción. *Rev. Inst. Nac. Hig.* 41(1): 25-30.