

EL COMPORTAMIENTO DEL ANIMAL ENFERMO

Fernando Iván Flores-Pérez^{1*}, Virginio Aguirre Flores¹,
Reyes Vázquez Rosales¹, Agustín Orihuela Trujillo¹

¹Facultad de Ciencias Agropecuarias. Campo Experimental de Desarrollo e Investigación Agropecuaria (CEDIA). Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Av. Universidad 1001, Col. Chamilpa, 62209, Cuernavaca, Morelos, México (Cuerpo Académico de Producción Animal)
Tel: (777) 3 29 70 46, e-mail: ivanfloreseperez@yahoo.com.mx

*Autor para correspondencia

RESUMEN

En el presente trabajo se aporta información con respecto a las bases biológicas del comportamiento del animal enfermo. Se establecen las reacciones fisiológicas que afectan el consumo de alimento, periodos de sueño, exploración y comportamiento sexual, entre otros estados conductuales. Se describen algunas estrategias de comportamiento en los animales domésticos para evitar enfermarse, la lucha contra las bacterias, el papel de las citocinas y el proceso para recuperar la salud. La información de este trabajo es útil para los profesionistas relacionados con la producción animal.

Palabras clave: *Citocinas, Comportamiento, Enfermedad.*

ABSTRACT

A review was performed in the biological bases of the behavior of sick

animals. Physiological reactions affecting food consumption, sleeping periods, exploring and sexual behavior among other behavioral stages are discussed. Some behavioral strategies in domestic animals to avoid sickness, the battle against bacteria, the role of cytokines and the process for health recover are described. The paper is useful for animal science practitioners in general.

Key words: *Sickness, Behaviour, Cytokines*

INTRODUCCIÓN

Dentro de la práctica de la medicina y producción animal, se conoce que los animales enfermos exhiben un comportamiento distinto de aquellos que se encuentran sanos (Hart, 1992; Jhonson, 2002). Sin embargo, es interesante tener en cuenta que no existe a nivel de las fibras nerviosas, receptores capaces de poder detectar la presencia de los

microorganismos que causan enfermedad, por lo que se plantea la interrogante de cómo se deben coordinar las respuestas de los sistemas nervios e inmunológico, para reaccionar en contra de diversos estímulos externos.

Actualmente se sabe que las moléculas mensajeras de esta respuesta se denominan citocinas, dentro de este grupo de moléculas en especial las de tipo pro inflamatorio han llamado la atención ya que al parecer son capaces de inducir el cuadro típico del animal enfermo (Dantzer et al., 1998, 1999; Dantzer, 2001) en el que se disminuye el apetito, se evita socializar con diversos integrantes del grupo y se mantiene un estado de apatía.

Es necesario tomar en cuenta que el comportamiento de los animales es sin lugar a duda una manifestación de la fisiología cerebral que puede ser influenciada por diversos factores tales como otros sistemas, como por ejemplo el sistema endocrino o la influencia de factores externos

Se sabe que los animales para evitar enfermarse exhiben una serie de conductas encaminadas a disminuir los riesgos de adquisición del patógeno. Dentro de estas podemos mencionar estrategias tales como: alimentarse lejos de las heces y orina. Así, una conducta típica de los rumiantes es el no alimentarse donde existe la presencia de materia fecal², convirtiéndose esto en una estrategia para evitar ingerir en el forraje a parásitos gastro-entéricos. Otra conducta que se ha observado en cerdos es la eliminación de heces por parte del cerdo confinado en el extremo opuesto del corral donde se encuentran los comederos, de esta manera se evita la contaminación de los alimentos con su propia materia fecal. En el caso de bovinos estos se echan y agitan su cola para evitar la infestación por moscas, otras especies como los borregos lamen el pene después de tener coito con las hebras, conducta de acicalamiento, que

contribuye a eliminar bacterias y otros agentes patógenos.

Comportamiento: una posibilidad en el control de parásitos.

Es interesante mencionar que en los herbívoros tres características importantes en la relación huésped parásito han sido delineadas las cuales son:

- 1.-los herbívoros evitan pastorear en áreas infectadas por parásitos, lo cual puede considerarse como una estrategia de prevención.
- 2.-alimentarse con dietas que le confieran e incrementen su resistencia a la infección por parásitos y finalmente una estrategia combativa consistente en
- 3.-alimentarse de plantas con un efecto en contra de los parásitos (Hutchings, 2003).

Se ha documentado que animales que habitualmente pastorean, evitan hacerlo en donde existe la presencia de materia fecal de su misma especie o incluso de otras, como una estrategia para evitar parasitarse. Al parecer los animales detectan la presencia de la materia fecal y la asocian con la presencia de parásitos, por lo que se propone que es una detección indirecta (Suárez y Orihuela, 2003; Hutchings, 2003).

Una vez que el animal enferma, este tiene que recurrir a otro tipo de conducta. En algunos casos aprendida. Existen evidencias que indican el uso de plantas para combatir los parásitos por medio de la ingesta del huésped. Estas plantas son ricas en taninos y en metabolitos secundarios que pueden ser tóxicos para los parásitos (Hutchings, 2003).

El comportamiento del animal enfermo

En el comportamiento del animal enfermo es una estrategia adaptativa que el

ser vivo emplea en estados infecciosos con la finalidad de recuperar un estado de homeostasis. Entre los signos más comunes, se presenta fatiga y debilidad como resultado de que el organismo no distrae energía en el mantenimiento de otros sistemas no relevantes del organismo privilegiando el consumo de energía por parte del sistema inmunológico, puesto que este es el encargado de defenderlo de agentes patógenos (Aubert, 1999). Este comportamiento puede ser una respuesta altamente organizada, desplegada por el huésped con la finalidad de controlar la enfermedad y facilitar el reestablecimiento de la salud. Si esto último se cumple, entonces, el animal infectado podría modificar su comportamiento y volver a las conductas típicas anteriores a la enfermedad (Jonson, 2002).

El comportamiento del animal enfermo se ha investigado de una manera sistemática desde 1964 (Miller, 1964) ya que en este año de manera experimental se demostró, utilizando a la rata como modelo que al inyectar endotoxinas provenientes de *E. Coli*, los animales disminuían su consumo de agua y actividad física. Esto probablemente causado por algún factor que la endotoxina era capaz de hacer que se liberara en el torrente sanguíneo (Aubert, 1995). Con base en lo anterior, se propuso un mecanismo probable de comunicación neuro-inmunológica.

Las citocinas

¿Culpables o inocentes del comportamiento del animal enfermo?

En 1981, se caracterizó la IL-2, posteriormente la secuencia nucleotídica de IL-1 se dio a conocer (Robb et al. 1981; Lomedico et al. 1984). A partir de este momento, se inician estudios con la finalidad de emplearlas como agentes terapéuticos en enfermedades como el cáncer (Kent et al., 1992). Sin embargo, en estos experimentos se evidenciaron no sólo

los efectos benéficos de las citocinas como lo es su actividad antiinflamatoria, sino también los efectos indeseables como la inducción de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (Avitsur, 1997; Larson y Dunn, 2001; Kosman et al., 2002).

En estudios en humanos utilizando citocinas pro inflamatorias se estableció que estas actúan en el cerebro induciendo síntomas y signos inespecíficos de infección como lo es la fiebre, somnolencia y pérdida de interés en actividades sociales. Lo que en términos generales se denominó como el comportamiento asociado a enfermedad (Kelly et al., 2003).

Actualmente el comportamiento asociado a la enfermedad, ha sido bien documentado y estudiado en diversas especies (Hennessy et al., 2004; Takeuchi et al., 1995). Sin embargo, los mecanismos moleculares involucrados en la interacción de las citocinas con sus receptores en el sistema nervioso central no se conocen completamente.

El comportamiento asociado a la enfermedad es producido por las citocinas que se secretan en respuesta a la presencia de agentes patógenos. Utilizando como modelo al ratón se observó que la inyección en el cerebro de IL-1 β e interferón γ , provoca efectos severos en el comportamiento de los roedores (Montkowski et al., 1997). Esto propició el desarrollo de modelos en los cuales se llevaron a cabo evaluaciones de dosis respuesta, fuera incrementada la dosis de citocinas administrada o modificando el sitio anatómico de la administración de inyectarse intra cerebral, se ensayó la vía intraperitoneal con la consecuente disminución de los efectos asociados.

En el caso de la IL-1 interleucina 1, se llevó a cabo un estudio en el cual esta se administró por vía intraperitoneal y se observó que la interleucina es capaz de inhibir el comportamiento sexual en

hembras pero no en machos. Así mismo, se encontró que durante el experimento se redujeron las posibilidades de concepción, lo que se pensó podría ser un posible mecanismo para evitar malformaciones en el feto. Sin embargo, en los machos no ocurre esto, posiblemente porque en ellos durante infecciones existe menos riesgo de transmitirlo a su progenie. (Yirmara *et al.*, 1995; Avitsur, 1997).

Para regular el fenómeno inflamatorio existe un grupo de sustancias que reciben el nombre de citocinas anti inflamatorias, aunque es importante considerar que de ellas únicamente el antagonista IL-1ra no posee propiedades pro inflamatorias. El resto de las citocinas presentan propiedades antiinflamatorias. Es importante mencionar que el efecto de las citocinas se ve afectado por diversos factores como los son: la presencia de sustancias que puedan funcionar como competidores o análogos o que lleven a cabo una sinergia, la densidad de receptores presente, así como la capacidad propia de cada uno de los tejidos de responder a las mismas. (Aubert *et al.*, 1999; Kelly *et al.*, 2003; Dantzer, 2004).

En la comunicación entre el sistema nervioso central y las citocinas, se sabe que las células nerviosas pueden expresarlas, ya que se han encontrado genes que codifica para citocinas (Quan *et al.*, 1999; O'Connor *et al.*, 2003). Sin embargo, estos tejidos no poseen receptores para todas las citocinas, por lo que en algunos casos el mecanismo de acción es independiente de los mismos, o bien existen otros tipos celulares en el sistema nervioso que pudieran tener receptores de citocinas (Parker *et al.*, 2002).

Para estas citosina anti-inflamatorias existen documentados casos exitosos en los que se recurrió a su empleo con fines terapéuticos, disminuyendo la inflamación (Kent *et al.*, 1992; Opal, 2000).

Las citocinas en general poseen efectos sobre la proliferación y diferenciación celular, la inflamación y respuesta inmunitaria, e incluso pueden actuar sobre diversos sistemas, sobre todo cuando el ente biológico se encuentra enfermo (Dantzer, 2004). Por ejemplo, en el caso de la IL-2 se sabe que sus efectos a nivel del cerebro se encuentran relacionados con la respuesta conductual típica en contra de la enfermedad, y que la expresión de esta citosina puede inhibir, exacerbar o inducir daño neuronal y muerte celular por apoptosis en las células constitutivas del mismo (Rotwell 1999).

La primer observación de que al inhibir la IL-1 in vivo reducía el daño cerebral, se llevó a cabo en 1992, esto se documentó en ratas como modelo y aplicando un antagonista de esta citosina denominado IL-1ra simultáneamente con la inducción de isquemia, reduciendo el volumen del infarto en un 70% aproximadamente (Relton y Rothwell, 1992).

¿Porque no los animales enfermos no comen?

Los animales que padecen una infección clínica, subclínica o sistemática, se caracterizan por tener una baja en su velocidad de crecimiento, un decremento en su apetito y una pobre conversión alimenticia (Johnson *et al.*, 1998). Esto ha sugerido que existe una relación funcional entre el sistema inmunológico y el sistema nervioso, que finalmente afecta el consumo de alimento (Johnson *et al.*, 1998). Esta relación también se manifiesta al presentar una respuesta incrementada al dolor, en los casos en que el animal o humano está enfermo (Watkins y Maier 1999, Watkins y Maier 2000).

Es necesario tomar en cuenta que se puede inducir una disminución del consumo de alimento cuando se inyectan lipo-polisacáridos (LPS) provenientes de las

paredes celulares de las bacterias. Así mismo, cuando existe en los pacientes con cáncer crecimiento tumoral, estos disminuyen su ingesta, al igual que en infecciones virales. En clínica esto se conoce como el síndrome caquéxico (Konsman y Dantzer, 2001), fenómeno que no siempre se encuentra relacionado con un incremento en la temperatura corporal (fiebre).

La administración de IL-1 β reduce el consumo de alimento, disminución que guarda una relación directa con la dosis suministrada de la interleucina (Aivitsur et al., 1999b; Konsman y Dantzer 2001). Asimismo, se ve afectada la cantidad de alimento y agua consumida más no la frecuencia de consumo.

La aceptación de ciertos alimentos se modifica, ya que los animales disminuyen el consumo de proteína e incrementan el consumo de carbohidratos, finalmente el consumo de grasas permanece prácticamente sin cambios, esto se demostró experimentalmente en ratas tratadas con IL-1 β (Aubert et al. 1995).

La influencia de las citocinas en el apetito del animal es explicable ya que si este padece anorexia, al no tener que salir a explorar en busca de alimento se expone en un menor grado al ataque de depredadores.

Modificaciones en la conducta de exploración

Cuando un animal doméstico se enferma, su actividad de exploración disminuye. En pruebas de exploración de nuevos ambientes en cámaras especialmente diseñadas para tal objeto, Los animales a los que se les administran lipopolisacáridos (LPS), IL-1 α e IL-1 β , de manera sistémica o intracerebralmente, disminuyen su actividad de exploración.

Cuando se administran LPS, IL-1 β y TNF también disminuye la interacción social

en los roedores. Sin embargo, cuando se emplean otras interleucinas como la IL-2 y la IL-6 se observa un incremento en la actividad locomotora. Los efectos obtenidos dependen de la dosis y del tiempo post aplicación.

Conducta sexual

La administración de LPS y de IL-1 β provoca modificaciones en la conducta sexual de las hembras, disminuyendo la lordosis y la receptividad sexual. Al parecer la motivación sexual también se ve afectada en hembras (Aivitsur, 1997).

En el caso de los machos tratados de igual manera, no se afectan parámetros como el tiempo de monta, penetración ni selección de pareja. Sin embargo, cuando los machos se apareaban con hembras tratadas con IL-1 β , se observó que el tiempo de eyaculación se retarda y se hacen necesarias más montas, además de que los machos prefieren como compañero sexual a hembras no tratadas con la interleucina (Aivitsur, 1997).

Efectos en el sueño

Al igual que en otras modificaciones del comportamiento, en el sueño las modificaciones se dan en relación a la dosis de la citosina administrada. En los estudios experimentales se han empleado principalmente ratas, aunque también existen estudios en conejo (Morrow y Opp, 2005). En general, las dosis bajas de IL-1 β favorecen la presentación del sueño que se considera como superficial (fase no REM). La misma citosina, administrada a dosis altas inhibe esta fase de sueño.

En el caso de otras citocinas como lo son TNF y el interferon tanto α como β , estas favorecen la presentación de la fase no REM del sueño (Kapas y Krueger 1992, Kimura, 1994). Por otra parte, se observa que la capacidad de aprendizaje disminuye en animales inoculados con la IL-1.

CONCLUSIONES

El estudio del comportamiento del animal enfermo no es útil únicamente para la producción animal, sino que a partir de conocer los mecanismos fisiológicos que lo causan, se podrán diseñar fármacos efectivos en contra de dolor y sufrimiento tanto en animales como humanos. Aunado a lo anterior, el conocer las conductas asociadas al comportamiento del animal enfermo, permitirá en un futuro el diseño de instalaciones, campañas y programas de manejo zootécnico útiles en la prevención y/o erradicación de enfermedades infecciosas en general que impactan de manera negativa en la producción.

En general se vislumbra un amplio campo de investigación en temas como: ¿Qué mecanismos moleculares están asociados al comportamiento del animal enfermo? ¿Qué agentes causales son los implicados en desencadenarlo y en que especies?

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer el financiamiento de los proyectos PROMEP /103.5/04/2862 y PROMEP/103/05/1901.

LITERATURA CITADA

Aubert, A. 1999. Sickness and behavior in animals: a motivational perspective. *Neurosci. Biobehav. Rev.*23:1029-1036.

Aubert, A., Goodall G., Dantzer , R., 1995. Compared effects of cold ambient temperature and cytokines on macronutrient intake in rats .*Physiol. Behav.*57, 869-873.

Avitsur, R., J Weidenfeld, and R. Yirmiya. 1999. Cytokines inhibit sexual behavior in female rats: II. Prostaglandins mediate the suppressive effects of interleukin-1beta. *Brain Behav. Immun.* 13:33-45.

Avitsur, R., E. Cohen, and R. Yirmiya. 1988. Effects of interleukin -1 on sexual Atractivity in a model of Sickness behavior. *Physiol. & Behav.* 63:25-30.

Dantzer R. 2001. Cytokine –induced sickness behavior: mechanisms and implications. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*933;222-274.

Dantzer, R. 2004. Cytokine-induced sickness behavior: a neuroimmune response to activation of innate immunity. *Eur. J. Pharmacol.*50: 399-411

Dantzer, R., A. Aubert, R.M. Bluté, G. Geusi, S. Cremona, S. Layé, J.P. Konsman, P. Parnet and K.W. Kelly. 1999. Mechanisms of the behavioural effects of cytokines. *Adv. Exp. Med. Biol.* 461:83-105.

Dantzer, R., R.M. Bluthé, G. Gheusi, S. Cremona, S. Layé, P. Parnet, and K.W. Kelly. 1998. Molecular bases of sickness behaviour. *Ann. NY. Acad. Sci.* 856:132-138.

Hart, B. 1992. Behavioral adaptations to parasites: An ethological approach. *J. Parasitol.* 78:256-265.

Hennessy, M.B., T. Deack ,P.A. Schimlweeb ,S.E Wilson ,T.M Greenlee, and E. McCall E. 2004. Responses of guinea pups during insolation in a novel environment may represent stress –induced sickness behaviours. *Physiol. Behav.* 81: 5-13.

Hutchings, R.H., S. Athanasiadou, I. Kyriazakis, and I.J Gordon. 2003. Can animals use foraging behaviour to combat parasites? *Proc. Nut. Soc.* 62: 361-370.

Jhonson, R.W. 2002. The concept of sickness behavior: a brief chronological account of four key discoveries. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 87:443-450.

- Jonson, R.W. 1998. Immune and Endocrine regulation of food intake in sick animals. *Dom. Anim. Endocri.* 15:309-319.
- Kapas, L., J. Fang, and J.M. Krueger. 1994. Inhibition of nitric oxide synthesis inhibits rat sleep. *Brain Res.* 664:189-196.
- Kelly, K.W., R.M. Bluthé, R. Dantzer, J.H. Zhou, W.H. Shen, R.W. Johnson, and S.R. Broussard. 2003. Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav. Immun.* 17:S112-8.
- Kent, S., R.M. Bluthé, K.W. Nelly, R. Dantzer R. 1992. Sickness behaviour as a new target for drug development. *Trends Pharmacol. Sci.* 13:24-28.
- Kimura, M., L. Kapas, and J.M. Krueger. 1998. Oxidized glutathione promotes sleep in rabbits. *Brain Res. Bull.* 45: 545-8.
- Konsman, J.P., and R. Dantzer. 2001. How the immune and nervous systems interact during disease-associated anorexia. *Nutrition.* 17:664-668.
- Kosman, J.P., P. Parnet, and R. Dantzer. 2002. Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. *Trends in Neurosci.* 3:154-158.
- Larson, S.J., and A. Dunn. 2001. Behavioral effects of cytokines. *Brain Behav. Immun.* 15: 371-387.
- Lomedico, P.T., Gubler, R., Hellmann, C.P., Dukovich, M., Giri, J.G., Pan, Y.E., Collier, K., Semionow, R., Chua, A.O., Mizel, S.B. 1984. Cloning and expression of murine interleukin-1 cDNA in *Escherichia coli*. *Nature.* 312, 458-462
- Miller, N.E. 1964. Some psychophysiological studies of motivation and of the behavioral effects of illness. *Bull. Br. Psychol. Soc.* 17,1-20
- Montkowsky, A, R. Landgraf, A. Yassouridis, F. Holsboer, and B. Schobitz. 1997. Central administration of IL-1 reduces anxiety and induces sickness behaviour in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 58:329-36.
- Morrow D.J., and M.R. Opp. 2005. Diurnal variation of lipopolysaccharide-induced alterations in sleep and body. *Brain Behav. Immun.* 19:40-51.
- O'Connor, K.A., J.D. Johnson, M.K. Hansen, J.L. Wieseler Frank, J.L. Maksimova E, et al., 2003. Peripheral and central proinflammatory cytokine response to a severe acute stressor. *Brain Res.* 991:123-32.
- Opal, S.M., De Palo. 2000. Impact of basic research on tomorrow's medicine: anti-inflammatory cytokines. *CHEST.* 117: 1162-1172.
- Parker, L.C., G.N. Luheshi, N.J. Rothwell, and E. Pinteaux. 2002. IL-1 beta signaling in glial cells in wild type and IL-1RI deficient mice. *Br. J. Pharmacol.* 136:312-20.
- Quan, N., E.L. Stern, M.B. Whiteside, and M. Herkenham. 1999. Induction of pro-inflammatory cytokine mRNAs in the brain after peripheral injection of subseptic doses of lipopolysaccharide in the rat. *J Neuroimmunol.* 93:72-80.
- Relton, J.K., and N.J. Rothwell. 1992. Interleukin 1 receptor antagonist inhibits ischemic and excitotoxic neuronal damage in the rat-brain. *Res. Bull.* 29:243-246.
- Robb, R.J., Munck, A., Smith, K.A. 1981. T cell growth factor receptors. Quantitation, specificity, and biological relevance. *J. Exp. Med.* 154, 1455-1474
- Rothwell, J.N. 1999. Cytokines-Killers in the brain?. *J. Phys.* 514:3-17.
- Suárez, E. and A. Orihuela. 2002. Aversive characteristics of five farm species feces

measured under two behavioral tests. *Live. Prod. Sci.*, 77:119-125

Takeuchi, Y., T. Kikusui, and Y. Mori. 1995. Changes in the behavioral parameters following the lipopolysaccharide administration in goats. *J. Vet. Med. Sci.* 57:1041-4.

Watkins, L.R., and S.F. Maier. 2000. The pain of being sick: implications of immune-to-

brain communication for understanding pain. *Annu. Rev. Psychol.* 51:29-57.

Watkins L.R., and S.F. Maier. 1999. Implications of immune-to-brain communication for sickness and pain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 96: 7710-7713.

Yirmiya, R., R. Avitsur, O. Donchin, and E. Cohen. 1995. Interleukin-1 inhibits sexual behavior in female but not in male rats. *Brain Behav. Immun.* 9:220-33.