

BASES BIOLÓGICAS DEL COMPORTAMIENTO DEL ANIMAL ENFERMO

Biological bases of the behaviour of a sick animal

A Orihuela ✉, V Aguirre-Flores, R Vázquez-Rosales, MA Betancourt-Alonso, FI Flores-Pérez

(AO) (VAF) (RVR) (FIFP) Facultad de Ciencias Agropecuarias. Campo Experimental de Desarrollo e Investigación Agropecuaria (CEDIA). Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 101, Col. Chamilpa, 62210, Cuernavaca, Mor, México. aorihuela@uaem.mx

(MABA) Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México

Ensayo recibido: 28 de noviembre de 2008, **aceptado:** 07 de abril de 2011

RESUMEN. El presente trabajo 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 actos conductuales. Además, se describen algunas estrategias de comportamiento en los animales domésticos para evitar enfermarse, la defensa contra las bacterias, el papel de las citocinas y el proceso para recuperar la salud.

Palabras clave: Enfermedad, comportamiento, citocinas.

ABSTRACT. The present study provides information on the biological bases of the behaviour of a sick animal. The physiological reactions that affect food intake, sleep periods, exploration and sexual behaviour, among other behavioural acts, are established. Some behavioural strategies of domestic animals to avoid getting sick, the defense against bacteria, the role of the cytokines and the process of regaining health, are also described.

Key words: Sickness, behavior, cytokines.

INTRODUCCIÓN

Dentro de la práctica de la medicina y producción animal, se conoce que los animales enfermos muestran un comportamiento distinto de aquellos que se encuentran sanos (Hart 1988; Johnson 2002). Los animales, para evitar enfermarse, adoptan una serie de conductas encaminadas a disminuir los riesgos de adquisición del patógeno. Dentro de éstas, se pueden mencionar estrategias tales como: alimentarse lejos de heces y orina. Por ejemplo, una conducta típica de los rumiantes es no alimentarse en presencia de materia fecal (Suárez & Orihuela 2002; Hutchings *et al.* 2003), convirtiéndose esto en una estrategia para evitar la ingestión de forraje con parásitos gastro-entéricos. Otra conducta con este mismo fin se observa en los cerdos confinados, quienes defecan en áreas lo más alejado posible de los comederos, evitando la contaminación de los alimentos con su propia materia fecal (Hacker *et al.* 1994). En el caso de bovinos y equinos, se tiran al

suelo y agitan la cola para repeler la presencia de vectores como moscas (Vitela *et al.* 2006); en otras especies como los caprinos lamen su pene después de tener coito con las hembras, conducta de acicalamiento, que contribuye a eliminar bacterias y otros agentes patógenos de transmisión sexual (Morga & Orihuela 2001).

EL COMPORTAMIENTO DEL ANIMAL ENFERMO

El comportamiento del animal enfermo es una estrategia adaptativa que el ser vivo emplea cuando su salud se ve amenazada o alterada, con la finalidad de recuperar un estado de homeostasis. Entre los signos más comunes se presenta fatiga y debilidad, como resultado el organismo no utiliza energía para el mantenimiento de otros sistemas privilegiando la actividad del sistema inmunológico, puesto que éste es el encargado de defenderlo de agentes patógenos (Aubert *et al.* 1995). 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 (Johanson 2002).

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

MECANISMOS FISIOLÓGICOS INVOLUCRADOS

Es interesante conocer que a nivel de las fibras nerviosas no existen receptores capaces de poder detectar la presencia de los microorganismos que causan enfermedades, por lo que se plantea la interrogante: ¿Cómo se coordina la comunicación entre los sistemas nervioso e inmunológico para reaccionar en contra de diversos agentes patógenos?

El comportamiento de los animales es sin lugar a duda una manifestación de la fisiología cerebral, y sabemos que diferentes sustancias inducen conductas distintas, entre ellas algunas relacionadas con el comportamiento del animal enfermo. Actualmente, se conoce que las moléculas mensajeras de esta respuesta se denominan citocinas (IL) (Dantzer et al. 2008). Dentro de este grupo de moléculas, las de tipo pro inflamatorio parecen ser capaces de inducir el cuadro típico del animal enfermo (Dantzer et al. 1998, 1999; Dantzer & Kelly 2007), en el que entre otras conductas, se manifiesta principalmente disminuyendo el apetito, propiciando el aislamiento con respecto al resto de los integrantes del grupo, manteniendo un estado de apatía y afectando el comportamiento sexual.

En 1981, la caracterización de las citocinas IL-

1 e IL-2 (Robb et al. 1981; Lomedico et al. 1984) permitió que se iniciaran estudios con la finalidad de emplearlas como agentes terapéuticos contra enfermedades como el cáncer (Kent et al. 1992). En estos experimentos se evidenciaron los efectos benéficos de las citocinas como lo es su actividad anti-inflamatoria, pero también los efectos indeseables como la inducción de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (Avitsur et al. 1997; Larson & Dunn 2001; Konsman et al. 2002).

En estudios realizados en humanos utilizando citocinas pro inflamatorias se estableció que estas actúan en el cerebro induciendo síntomas y signos inespecíficos de infección como la fiebre, somnolencia y pérdida de interés en actividades sociales. Lo que en términos generales se denominó como el comportamiento asociado a la enfermedad (Kelley et al. 2003). Actualmente, el comportamiento asociado a la enfermedad, ha sido bien documentado y estudiado en diversas especies (Hennesy et al. 2004); sin embargo, los mecanismos moleculares involucrados en la interacción de las citocinas con sus receptores en el sistema nervioso central no se conocen plenamente.

El comportamiento asociado a la enfermedad es producido por citocinas que son secretadas en respuesta a la presencia de agentes patógenos. Utilizando como modelo al ratón se observó que la inyección de IL-1 β e interferón γ en el cerebro produce una respuesta febril y disminución de la actividad locomotriz en los roedores (Montkowsky et al. 1997). Esto propició el desarrollo de otros modelos en los cuales se llevaron a cabo evaluaciones de dosis respuesta; al ir incrementado la dosis de citocinas administrada, el efecto en la conducta se agudizaba. Por otra parte si la citocina no se inyectaba intracerebralmente y se hacía por vía intraperitoneal las modificaciones conductuales propias del comportamiento del animal enfermo se alteraban en menor magnitud.

Las citocinas anti-inflamatorias son moléculas que regulan el fenómeno de inflamación. Estas actúan de manera conjunta con inhibidores y receptores solubles para mediar la respuesta inmunológica. Las citocinas IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-11 e IL-13 se consideran anti-inflamatorias, y se han usado como

opciones terapéuticas en artritis reumatoide, esclerosis múltiple y psoriasis, entre otras (Opal & De palo 2000). Es importante mencionar que el efecto de las citocinas se ve afectado por diversos factores, tales como: presencia de sustancias que puedan funcionar como competidores o análogos, o que lleven a cabo una sinergia, la densidad de receptores presentes, así como la capacidad propia de cada uno de los tejidos de responder a las mismas (Avitsur *et al.* 1998, Kelley *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 codifican 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 de células en el sistema nervioso que pudieran tener receptoras (Parker *et al.* 2002).

Para las citocinas anti-inflamatorias existen casos exitosos en los que se empleó con fines terapéuticos, disminuyendo la inflamación (Opal & De palo 2000; Kelley *et al.* 2003).

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 & Kelly 2007). Por ejemplo, en el caso de la IL-2 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 citocina puede inhibir, exacerbar o inducir daño neuronal y muerte celular por apoptosis en las células constitutivas del mismo (Rothwell 1999).

¿POR QUÉ LOS ANIMALES ENFERMOS NO COMEN?

Los animales que padecen una infección clínica, subclínica o sistemática, se caracterizan por tener disminución en su velocidad de crecimiento, decremento en su apetito y escasa conversión alimenticia (Johanson 2002). Esto ha sugerido que existe una relación funcional entre el sistema inmu-

nológico y el sistema nervioso, que finalmente afecta el consumo de alimento (Johanson 2002). Esta relación también se manifiesta al presentar una respuesta incrementada a la percepción del dolor, en los casos en que el animal o el ser humano estén enfermos (Watkins & Maier 2000).

Es necesario tomar en cuenta que se puede inducir una disminución del consumo de alimento cuando se inyectan lipopolisacáridos (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. Esto se conoce como el síndrome caquéxico (Konsman & Dantzer 2001), fenómeno que no siempre se encuentra relacionado con un incremento en la temperatura corporal (fiebre).

El consumo de agua se ve afectado por la secreción de las citocinas de carácter pro inflamatorio, aunque esto último no necesariamente sucede en todos los casos (Aubert *et al.* 1995).

La aceptación de ciertos alimentos se ve afectada, 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.

ALTERACIONES EN OTRAS CONDUCTAS

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 tratados con lipopolisacáridos (LPS), IL-1 α e IL-1 β , de manera sistémica o intracerebralmente, disminuyen su actividad de exploración.

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 interleu-

cina 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 mecanismo para evitar malformaciones en el feto. Sin embargo, en los machos no ocurre esto, posiblemente porque en ellos al existir infecciones, el riesgo de transmitir las a su progenie es menor (Yirmiya et al. 1995; Avitsur et al. 1998).

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

La administración de IL-1 β reduce el consumo de alimento, disminución que guarda una relación directa con la dosis suministrada de la interleucina (Konsman & Dantzer 2001). Cuando se administran lipopolisacáridos (LPS) junto con citocinas, 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.

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 (Avitsur et al. 1998). En general, las dosis bajas de IL-1 β favorecen la presentación del sueño que se considera como superficial (fase no REM). La misma citocina, administrada a dosis altas inhibe esta fase de sueño.

La conducta sexual puede verse afectada en algunos casos, como ya se mencionó anteriormente. En el caso de los machos tratados como se indica en el párrafo anterior, 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 compañera sexual a hembras no tratadas con la interleucina (Avitsur et al. 1998).

Al igual que en otras modificaciones del comportamiento, en el sueño los cambios se dan en relación a la dosis de la citocina administrada. En los estudios experimentales se han empleado principalmente ratas, aunque también existen estudios en conejos, y se ha propuesto que la ausencia de IL-6 favorece que la fase REM del sueño sea más larga en ratones (Morrow & Opp 2005). En el caso de otras citocinas como lo son TNF y el interferón tanto α como β , favorecen la presentación de la fase no REM del sueño (Kapas et al. 1994; Kimura et al. 1998). Por otra parte, se observa que la capacidad de aprendizaje también disminuye en animales inoculados con la citocina IL-1.

DISCUSIÓN

El estudio del comportamiento animal, ha sido abordado desde diversos puntos de vista, lo que ha permitido en las últimas décadas establecer de manera parcial sus bases biológicas, que principalmente se encuentran representadas por las citocinas. En la mayoría de la literatura científica, el comportamiento del animal enfermo es visualizado como la serie de estrategias que este exhibe para luchar en contra de la enfermedad (Hart 1988; Dantzer 2004). Sin embargo, este punto de vista debe enriquecerse con el estudio del comportamiento a nivel práctico en las explotaciones pecuarias, ya que existe una laguna en la información enfocada a valorar la utilidad del comportamiento como un indicador del estado de salud de animales domésticos (Wearly et al. 2009).

Diversos estudios han propuesto que los síntomas típicos, inespecíficos, asociados a un proceso de enfermedad en animales domésticos son: depresión, pérdida del interés en explorar su entorno, disminución en el consumo de alimento y reducción en el consumo de agua. Este tipo de cambios conductuales, reciben en lo general el nombre de "comportamiento del animal enfermo" (Hart 1988; Larson & Dunn 2001; Konsman et al. 2002). No obstante que en muchos casos son valorados de manera subjetiva. Se propone que para el estudio del comportamiento, deben ser seleccionadas conductas animales que estén relacionadas de manera clara con la enferme-

dad.

Actualmente, existen varios ejemplos prácticos del potencial de la aplicación del conocimiento del animal enfermo, tal es el caso del diagnóstico de laminitis en vacas lecheras antes de que éstas presenten los signos clínicos de la enfermedad, mediante equipos automatizados que registran cambios en el consumo de alimento, agua y actividad locomotora (Flower & Wearly 2006).

Tomando en cuenta lo anterior, se propone invitar a la comunidad científica nacional a enfocar la investigación en aspectos tales como: 1) Establecer un diagnóstico precoz de enfermedades que afectan a los animales domésticos, 2) Valoración del impacto en el animal enfermo y su bienestar, y 3) Identificar, valorar y cuantificar las conductas más

susceptibles de ser afectadas cuando un animal se enferma.

Aunado a lo anterior, el conocimiento de las conductas asociadas al comportamiento del animal enfermo permitirá en un futuro el diseño de programas de manejo zootécnico útiles en la prevención y/o erradicación de enfermedades infecciosas en general, que actualmente impactan de manera negativa en la producción y bienestar animal.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer el financiamiento de los proyectos PROMEP /103.5/04/2862, PROMEP/103/05/1901 y CONACYT 53078-Z.

LITERATURA CITADA

- Aubert A, Goodall G, Danzer R (1995) Compared effects of cold ambient temperature and cytokines on macronutrient intake in rats. *Physiology and Behavior*. 57(5): 869-873.
- Avitsur R, Cohen E, Yirmiya R (1998) Effects of interleukin-1 on sexual attractivity in a model of sickness behavior. *Physiology and Behavior*. 63(1): 25-30.
- Avitsur R, Pollak Y, Yirmiya R (1997) Febrile and behavioral effects of interleukin-1 administration into the hypothalamic paraventricular nucleus. *Neuroimmunomodulation*. 4(5-6): 258-265.
- Dantzer R (2004) Cytokine- induced sickness behavior: a neuroimmune response to activation of innate immunity. *European Journal of Pharmacology*. 500(1): 399-411.
- Danzer R, Kelly KW (2007) Twenty years of research on cytokine-induced sickness behaviour. *Brain Behavior and Immunity*. 21(2): 153-160.
- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelly KW (2008) From Inflammation to sickness and depression when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience*. 9: 46-56.
- Dantzer R, Bluthé RM, Gheusi G, Cremona S, Layé S, Parnet P, Kelley KW (1998) Molecular bases of sickness behavior. *Annals of the New York Academy of Science*. 856: 132-138.
- Dantzer R, Aubert A, Bluthé RM, Gheusi G, Cremona S, Layé S, Konsman JP, Parnet P, Kelley KW (1999) Mechanisms of the behavioral effects of cytokines. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 461: 83-105.
- Flower FC, Wearly DM (2006) Hoff pathologies influence subjective assessments of dairy cow gait. *Journal of Dairy Science*. 89(1): 139-146.
- Hacker RR, Oglivie JR, Morrison WD, Kains F (1994). Factors affecting excretory behavior of pigs. *Journal of Animal Science*. 72(6): 1455-1460.
- Hart BL (1988) Biological basis of the behavior of sick animals. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 12(2): 123-137.

- Hennessy MB, Deack T, Schiml-weeb PA, Wilson SE, Greenlee TM, McCall E (2004) Responses of guinea pups during isolation in a novel environment may represent stress-induced sickness behaviours. *Physiology and Behavior*. 81(1): 5-13.
- Hutchings RH, Athanasiadou S, Kyriazakis I, Gordon IJ (2003) Can animals use foraging behaviour to combat parasites? *Proceedings of the Nutrition Society*. 62(2): 361-370.
- Johanson RW (2002) The concept of sickness behavior. A brief chronological account of four key discoveries. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 87(4): 443-450.
- Kapas L, Fang J, Krueger JM (1994) Inhibition of nitric oxide synthesis inhibits rat sleep. *Brain Research*. 664(1): 189-196.
- Kelley KW, Bluthé RM, Dantzer R, Zhou J, Shen W, Johnson R, Broussard SR (2003) Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behavior and Immunity*. 17(1): 112-118.
- Kent S, Bluthé RM, Kelly KW, Danzer R (1992) Sickness behavior as a new target for drug development. *Trends in Pharmacological Sciences*. 13: 24-28.
- Kimura M, Kapas L, Krueger JM (1998) Oxidized glutathione promotes sleep in rabbits. *Brain Research Bulletin*. 45(6): 545-548.
- Konsman JP, Danzer R (2001) How the immune and nervous systems interact during disease associated anorexia. *Nutrition*. 17: 664-668.
- Konsman JP, Parnet P, Dantzer R (2002) Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. *Trends in Neuroscience*. 25(3): 154-159.
- Larson SJ, Dunn A (2001) Behavioral effects of cytokines. *Brain Behavior and Immunity*. 15(4): 371-387.
- Lomedico PT, Gubler U, Hellman CP, Dukovich M, Giri JG, Collier K, Seminow R, Chua AO, Mizel SB (1984) Cloning and expression of murine interleukin-1 cDNA in *Escherichia coli*. *Nature*. 312: 458-462.
- Montkowsky AR, Landgraf A, Yassouridis F, Schobitz B (1997) Central administration of IL-1 reduces anxiety and induces sickness behavior in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 58(2): 329-336.
- Morga FJ, Orihuela A (2001) Frecuencia de lamido poscopulatorio del pene en machos cabríos (*Capra hircus*) y posible función. *Veterinaria México* 32(4): 301-303.
- Morrow JD, Opp MR (2005) Sleep-wake behavior and responses of interleukin-6-deficient mice to sleep deprivation. *Brain Behavior and Immunity*. 19(1): 28-39.
- O'Connor KA, Johnson JD, Hansen MK, Wiseler JL, Maksimova E, Watkins LR, Maier SF (2003) Peripheral and central proinflammatory cytokine response to a severe acute stressor. *Brain Research*. 991(1): 123-132.
- Opal SM, De palo VA (2000) Anti-inflammatory cytokines. *Chest*. 117(4): 1162-1172.
- Parker LC, Luheshi GN, Rothwell NJ, Pinteaux E (2002) IL-1 beta signaling in glial cells in wild type and IL-1RI deficient mice. *British Journal of Pharmacology*. 136(2): 312-320.
- Quan N, Stern EL, Whiteside MB, Herkenham M (1999) Induction of pro-inflammatory cytokine mRNAs in the brain after peripheral injection of subseptic doses of lipopolysaccharide in the rat. *Journal of Neuroimmunology*. 93(1): 72-80.
- Rothwell NJ (1999) Cytokines – killers in the brain? *Journal of Physiology*. 514(1): 3-17.
- Relton JK, Rothwell NJ (1992) Interleukin 1 receptor antagonist inhibits ischemic and excitotoxic neuronal damage in the rat-brain. *Research Bulletin*. 29: 243-246.

- Robb RJ, Munck A, Smith KA (1981) The cell growth factor receptors. Quantization, specificity and biological relevance. *Journal of Experimental Medicine*. 154(5): 1455-1474.
- Suárez E, Orihuela A (2002) Aversive characteristics of five farm species feces measured under two behavioral tests. *Livestock Production Science*. 77(2): 119-125.
- Svensson C, Jensen MB (2007) Identification of disease calves by use of data from automatic milk feeders. *Journal of Dairy Science*. 90(2): 994-997.
- Vitela I, Cruz-Vázquez C, Orihuela A (2006) A note on the effects of controlling stable flies (*Stomoxys calcitrans*) in the resting activity and pen distribution of dairy cows. *Journal of Applied Animal Welfare Science*. 9(3): 241-248.
- Watkins LR, Maier SF (2000) The pain of being sick: implications of immune to brain communication for understanding pain. *Annual Review of Physiology*. 51: 29-57.
- Wearly DM, Huzzey JM, Von Keyserling K (2009) Using behavior to predict and identify ill health in animals. *Journal of Animal Science* 87(2): 770-777.
- Yirmiya R, Avitsur R, Donchin O, Cohen E (1995) Interleukin-1 inhibits sexual behavior in female but not in male rats. *Brain Behavior and Immunity* 9(3): 220-233.