

Minimizando los efectos de la inmunosupresión a través del manejo y la nutrición

Es un hecho bien conocido que el mayor número de casos de mastitis clínica se produce durante la primera semana de lactación y que la vaca lactante es más susceptible a desarrollar mastitis clínica durante los tres primeros meses de lactación que durante el resto de la misma.

Hay numerosos factores físicos que parecen predisponer a las vacas en lactación a sufrir mastitis clínica. Algunos de estos factores, de los que se ha hablado durante años, son: las vacas que gotean leche, tanto antes como después del parto; el edema excesivo de la ubre, que resulta en una mayor incidencia de deslizamiento de las pezoneras durante el ordeño; la pobre bajada de leche y

el ordeño incompleto en las novillas primíparas; el fracaso en el cierre del esfínter del pezón después del ordeño debido al edema; la hipocalcemia, etc.

Investigaciones más recientes han descubierto varias razones nutricionales, ambientales, fisiológicas y sociales que afectan directamente a la capacidad del animal para desarrollar una respuesta inmune efectiva contra un patógeno invasor. Muchas de las cosas que tienen un efecto adverso sobre el sistema inmune pueden ser minimizadas mediante la mejora de los procedimientos nutricionales y de manejo en la granja.

Durante los últimos diez años ha habido un gran énfasis en señalar la importancia de gestionar el período de transición de vaca seca a vaca lactante. Un período de transición exitoso determinará la productividad global de la lactación que comienza, incluida la salud de la vaca, la producción de leche y la eficiencia reproductiva. El período de transición es también el período en el que la nutrición y el manejo pueden tener el mayor impacto en el sistema inmunológico del animal. Existe una correlación directa entre la mejora de la gestión en el período de transición y una disminución de la probabilidad de la aparición de nuevos casos de mastitis clínica, así como un aumento de la probabilidad de que el animal supere una nueva infección intramamaria gracias a un mejor funcionamiento del sistema inmune.

Uno de los factores más importantes es asegurarse de que todos los animales estén en el lote de preparto durante un mínimo de tres semanas. La ración de preparto está diseñada para proporcionar los nutrientes necesarios para preparar al animal para la próxima lactación, minimizar las enfermedades metabólicas y aportar al feto todos los nutrientes necesarios para el rápido crecimiento que experimenta durante las últimas semanas antes del nacimiento.

La mayoría de los programas informáticos se pueden configurar fácilmente para controlar el número de días que cada animal se encuentra en este lote. Si no se hace esto habitualmente, la mayoría de los productores se sorprenden al descubrir cuántos animales no pasan el tiempo suficiente en este lote. Si la granja no tiene un programa reproductivo eficiente para novillas y se desconocen las



Un período de transición exitoso determinará la productividad global de la lactación que comienza, incluida la salud de la vaca, la producción de leche y la eficiencia reproductiva.

Robert Corbett (Utah, EE. UU.). Veterinario especialista en recría y nutrición. Ponencia presentada en las **XIV Jornadas Técnicas de Vacuno de Leche de Seragro**. Fac. Veterinaria de Lugo, 10-11 de noviembre de 2016

fechas exactas de concepción, un número significativo de primíparas paren con muy poco tiempo en este lote. El gráfico 1 es un resumen de los datos recogidos de cinco ganaderías con las que trabajo, que representan 13.000 vacas.

Estas ganaderías estaban localizadas desde el estado de Idaho hasta Nuevo México (EE. UU.), pero todas fueron consistentes en sus resultados. Los animales que se resumen en este conjunto de datos dieron aproximadamente 1.000 libras (453,6 kilos) más de leche por cada semana adicional que estuvieron en el lote de preparto.

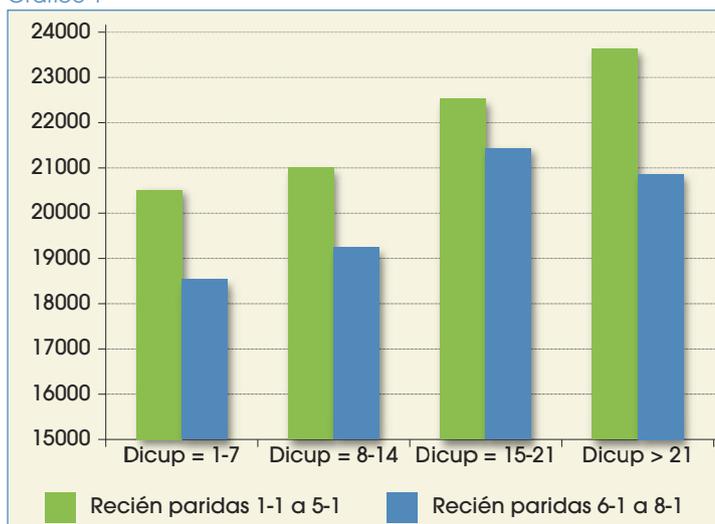
Hoy en día, en las granjas más grandes se ha vuelto muy común mover a la vaca en transición cinco o más veces durante este período. Cada uno de estos movimientos requiere un ajuste social, donde los animales tienen que restablecer el orden de dominancia. Esto casi siempre conlleva un descenso en el consumo de materia seca en un animal que ya de por sí está disminuyendo la ingesta a medida que se acerca el parto. Si es posible, minimizar los movimientos de lote resultará en menos estrés en el animal y en mantener el consumo de materia seca durante este período crítico. En las granjas más grandes también es posible separar las novillas primíparas de las vacas multíparas. Esto ayuda a mantener una ingesta más constante en novillas.

Se ha demostrado que existe una correlación directa entre la disminución de la ingesta de materia seca antes del parto y el deterioro de la función de los PMN (neutrófilos) tanto antes como después del parto (Hammon *et ál.*, 2006). Este estudio mostró un incremento de trastornos de la salud uterina debido a la alteración de la función de los neutrófilos. Estos son células sanguíneas de la serie blanca, que son la primera línea de defensa en la glándula mamaria cuando los patógenos acceden a ella. El deterioro de la función de los neutrófilos aumentará las posibilidades de que un patógeno productor de mamicis colonice el tejido mamario, lo que resultará en una nueva infección que será difícil de superar.

Un estudio canadiense observó las interacciones sociales de los animales varias semanas antes del parto y su efecto sobre la metritis postparto (Huzzy *et ál.*, 2007). Esta es la primera investigación publicada para mostrar que la conducta social puede desempeñar un papel importante en la salud de las vacas en transición. Los animales que estaban hacinados en el lote de preparto y/o eran menos dominantes tuvieron descensos significativos en el consumo de materia seca antes del parto. Por cada descenso de 10 minutos en el tiempo medio diario de alimentación durante la semana antes del parto, el animal fue 1,72 veces más propenso a desarrollar un caso grave de metritis después del parto. Por cada disminución de 1 kg en el consumo de materia seca, los animales eran 3 veces más susceptibles de desarrollar la metritis severa. En el estudio de Hammon, se demostró una correlación entre la alteración de la función de los neutrófilos y la incidencia de metritis. Se puede asumir que el aumento de metritis severa en este estudio fue también debido al deterioro de la respuesta inmune. Una vez más, un deterioro generalizado del sistema inmune también tendrá un efecto adverso en la capacidad del animal para desarrollar una respuesta inmune efectiva contra un patógeno invasor causante de mamicis.

Es evidente, entonces, que no pasar suficiente tiempo en el lote preparto, el hacinamiento, el incremento del número de interacciones sociales por múltiples cambios de lote y mezclar las vacas más viejas con las novillas primíparas, son todos ellos fac-

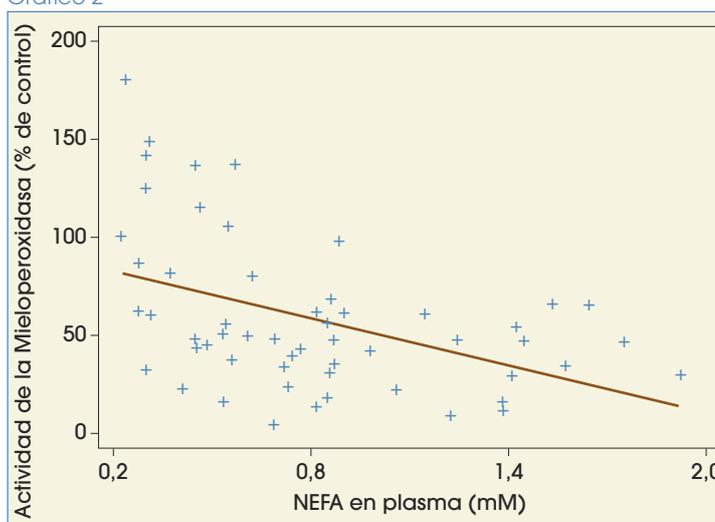
Gráfico 1



tores que pueden tener un efecto adverso sobre el sistema inmunológico del animal, lo que resulta en una mayor susceptibilidad a las nuevas infecciones intramamarias.

Cuando los animales no tienen el suficiente consumo de energía para cubrir las necesidades de mantenimiento corporales, las necesidades energéticas fetales y la energía requerida para la calostro-génesis y el inicio de la lactación, deben movilizar grasa corporal. Este no es un proceso muy eficiente en la vaca de leche y a menudo resulta en la deposición de grasa en el hígado, comúnmente llamada "enfermedad del hígado graso". Esta conversión de la grasa en glucosa en el hígado también se traduce en la producción de ácidos grasos no esterificados (NEFA). El gráfico 2 ilustra que a medida que aumenta el nivel de NEFA en plasma, la capacidad de los neutrófilos para producir mieloperoxidasa se reduce. La mieloperoxidasa es necesaria para que los neutrófilos destruyan con efectividad las bacterias que han fagocitado. Por lo tanto, se puede concluir que los NEFA son directamente inmunosupresores para el animal.

Gráfico 2



Es una práctica bastante común entre veterinarios recoger muestras de sangre de las vacas secas en preparto para determinar los niveles de NEFA. Los altos niveles de NEFA son indicativos de un descenso en el consumo de materia seca en este período y por tanto deben implementarse cambios para corregir este problema. Una vez que se produce el de-

Minimizando los efectos de la inmunosupresión...

Se ha demostrado que existe una correlación directa entre la disminución de la ingesta de materia seca antes del parto y el deterioro de la función de los PMN (neutrófilos) tanto antes como después del parto

terio en la función de los neutrófilos, los animales en las últimas fases del período seco y en la lactación temprana serán susceptibles a nuevas infecciones intramamarias.

Cuando la vaca se acerca al final de su período de gestación, el ternero segrega un alto nivel de cortisol procedente de sus glándulas suprarrenales. Esto inicia la cascada de eventos que conducen al parto. Sin embargo, el cortisol es un agente altamente inmunosupresor y tanto la vaca como el ternero están inmunodeprimidos en el momento del parto. Esta es la razón principal por la que las vacas recién paridas son más susceptibles a las nuevas infecciones de mastitis. El cortisol es liberado por las glándulas suprarrenales de los animales siempre que se someten a estrés. Este podría ser debido a una serie de razones tales como calor, frío, movimiento de lotes, cambios en la ración, hacinamiento, disminución de la ingesta de materia seca, enfermedades metabólicas, etc. De este modo, cada vez que el animal se somete a algún tipo de estrés, su sistema inmunológico se ve comprometido y se vuelve más susceptible a una nueva infección de mastitis. Cualquier esfuerzo que se pueda hacer para reducir el estrés en la vaca de leche se traducirá en una mejora de su función inmune. Es común ver a una reducción de la mastitis clínica y/o del recuento de células somáticas cuando las ganaderías situadas en áreas de calor extremo aplican procedimientos eficaces para la reducción del estrés térmico.

Otro factor de complicación que existe alrededor del momento del parto es la dificultad de mantener un nivel constante de calcio sanguíneo en la vaca. El feto necesita una cantidad significativa de calcio para el desarrollo óseo durante las tres últimas semanas de gestación. Al mismo tiempo, el proceso de calostrogénesis comienza aproximadamente cinco semanas antes del parto. La vaca excreta una gran cantidad de calcio en el calostro, que siempre dará lugar a una caída en el nivel de calcio en sangre en el momento del parto. La hipocalcemia clínica y subclínica son probablemente la causa subyacente del mayor número de problemas en la vaca recién parida. Un alto porcentaje de enfermedades metabólicas así como un deterioro de la función inmune se correlacionan directamente con los niveles bajos de calcio.

Con el fin de minimizar la caída de los niveles de calcio en sangre en el parto, en muchas granjas se formula una ración anión/cación negativa (*negative dietary anion:cation diet* o DCAD). El objetivo de esta dieta es reducir el potasio (K+) y los niveles de sodio (Na+) y aumentar el cloruro (Cl-) y los niveles de azufre (S-). Esto provoca una reducción en el pH sanguíneo, que a su vez hace que el receptor de la hormona paratiroidea sea más eficiente. La hormona paratiroidea es necesaria para la movilización de calcio de los huesos. Mejorar la movilización de calcio hace que las reservas de calcio sean más disponibles en el momento del parto y reduce al mínimo la caída de calcio en sangre.

El calcio es necesario para la contracción muscular. Los animales que tienen hipocalcemia clínica están por lo general postrados y muestran signos evidentes de "fiebre de la leche". Estos animales suelen morir sin una terapia de calcio de reemplazo. Sin embargo, los animales que experimentan hipocalcemia subclínica tienen niveles de calcio más bajos de lo normal en torrente sanguíneo, pero a menudo no presentan signos clínicos observables de hipocalcemia. A raíz de que la contracción muscular se ve comprometida, esto a menudo resulta

en un fracaso del útero para involucionar normalmente después del parto, una desaceleración de todo el tracto gastrointestinal, y un aumento en la incidencia de desplazamiento de abomaso. Es interesante observar que los animales con hipocalcemia tienen niveles de cortisol en sangre que son aproximadamente dos veces mayores que en los animales con hipocalcemia subclínica y tres veces mayores que en los animales que son "normales" en el momento del parto (Horst y Jorgensen, 1982). Estos niveles altos de cortisol sanguíneo provocan un mayor nivel de inmunosupresión en el momento del parto, haciendo al animal mucho más susceptible a las enfermedades infecciosas, incluyendo la mastitis.

La ralentización del tracto gastrointestinal a menudo conduce a un descenso en la ingesta de materia seca. Esto hace que el animal esté en un estado grave de balance energético negativo al inicio de la lactación. El sistema inmune requiere una gran cantidad de energía y proteína con el fin de funcionar correctamente. Los animales en balance energético negativo grave no tienen la capacidad de responder a los patógenos invasores tan eficazmente como los demás y a menudo experimentan enfermedades infecciosas al comienzo



de la lactación. El consumo de materia seca disminuido también predispone al animal a desarrollar problemas, ya sea la cetosis clínica o subclínica, que se discutirá más adelante.

Las investigaciones más recientes han revelado que el calcio es también una parte integral del sistema inmune y está implicado en factores de señalización intracelulares de las células sanguíneas de la serie blanca. (Kimura *et ál.*, 2006). Se le ha llamado el "segundo mensajero" del sistema inmune y las células blancas de los animales con hipocalcemia tienen una capacidad reducida para responder a los patógenos invasores. Afortunadamente, este deterioro se puede restaurar rápidamente con la terapia adecuada de calcio. La importancia de la participación directa del calcio en el sistema inmunológico no es muy conocida y con frecuencia no se considera como uno de los problemas derivados de la hipocalcemia subclínica o clínica.

Es evidente que el metabolismo del calcio durante el período de transición afecta de diversas formas a la capacidad del sistema inmunitario de los animales para responder con éxito a los patógenos invasores. Todo esfuerzo debe afrontarse tanto desde el punto de vista nutricional como de manejo

Mejorar la capacidad del animal para desarrollar una respuesta inmune efectiva contra un patógeno invasor es una parte muy importante de un programa eficaz de control de mastitis

para minimizar la caída de los niveles de calcio en sangre alrededor del momento del parto. Este esfuerzo será bien recompensado con una disminución tanto en las enfermedades metabólicas como en las enfermedades infecciosas.

La cetosis es otra enfermedad metabólica que tiene un efecto adverso sobre el sistema inmune. En el momento en que el nivel de glucosa en sangre cae hasta un punto en el que no se cubre la energía necesaria requerida para el metabolismo celular, el cuerpo comienza la movilización de las reservas de grasa para obtener energía. Esta grasa se metaboliza en glucosa en el hígado. Durante este proceso se producen metabolitos denominados cuerpos cetónicos. Los tres cuerpos cetónicos más comunes son el ácido acetocético, la acetona y el ácido betahidroxibutírico (BHBA). El más predominante es el BHBA y es también el más comúnmente monitorizado tanto en los seres humanos como en los animales sospechosos de padecer cetosis.

La cetosis puede ocurrir hacia el final del período seco o en la lactación temprana, pero se observa con mayor frecuencia durante las dos primeras semanas postparto. El balance energético negativo es la causa subyacente y se debe habitualmente a la disminución del consumo de materia seca. Como se vio previamente, el descenso en la ingesta de materia seca puede ser consecuencia del hacinamiento, la interacción social, el cambio de lotes, el



manejo del comedero, enfermedades metabólicas y enfermedades infecciosas. La disminución de la densidad de nutrientes en la ración también puede desembocar en cetosis cuando la ingesta de materia seca es insuficiente. Elevados niveles de paja en dietas preparto pueden predisponer a los animales a sufrir cetosis. Si ésta se diagnostica durante la primera semana de lactación, es más probable que se haya producido debido a la ingesta insuficiente de energía durante el preparto. Si se diagnostica durante la segunda semana, es más probable que la ingesta insuficiente de energía se produjese después del parto. Las vacas con hipocalcemia son mucho más propensas a desarrollar cetosis debido a una disminución en la ingesta de materia seca.

Un estudio publicado recientemente ha confirmado que el BHBA tiene un efecto adverso sobre la función de los neutrófilos de varias maneras diferentes (Grinberg *et al.*, 2008). Cuando se incubaron neutrófilos bovinos con niveles de BHBA similares a los de un animal con cetosis, la fagocitosis de *E. coli* P4 se redujo cinco veces. En presencia de *E. coli* P4, los neutrófilos bovinos son estimulados para producir "redes" de ADN que salen de los neutrófilos, atrapando y destruyendo a las bacterias. Cuando se incubaron con niveles similares de BHBA, esta capacidad se redujo diez veces. Por lo tanto, la respuesta inicial del sistema inmunitario en la glándula mamaria ante un patógeno invasor se



Soluciones específicas para una conservación más duradera de su ensilado



LALSIL HC, LALSIL PS, LALSIL DRY, LALSIL HC

Productos científicamente diseñados para su ensilado de primavera:

- Óptima conservación de sus nutrientes
- Maximiza el valor alimentario del forraje
- Su ensilado está fresco y conserva la palatabilidad durante más tiempo (*L. buchneri* NCIMB 40788* patentada),
- Adaptados para su utilización en los aplicadores de bajo volumen gracias a la tecnología HC, alta concentración.*



A cada ensilado su solución



*LALSIL® DRY contiene *L. buchneri* NCIMB 40788 patentado. LALSIL® DRY, LALSIL® PS y LALSIL® CL están disponibles con la tecnología HC. No todos los productos están disponibles en todos los mercados ni todas las alegaciones en todas las regiones.



Minimizando los efectos de la inmunosupresión...

ve gravemente comprometida en presencia de BHBA. Esto explica por qué las vacas con cetosis son mucho más susceptibles a las enfermedades infecciosas y la mastitis. La síntesis del ácido poli (3-hidroxi-butilirato) y su degradación a BHBA son vías metabólicas muy comunes en muchas bacterias, incluyendo *E. coli* (Grinberg *et ál.*, 2008). Esto también puede significar un posible papel de BHBA como un factor de virulencia microbiana en mastitis bovina.

Otra área de interés actual en la alimentación es el efecto de los ácidos grasos esenciales en el sistema inmune. Los ácidos grasos esenciales están directamente involucrados en la modulación de vías de señalización que conducen a la producción de citocinas y la posterior activación de los receptores de citoquinas (Hwang, 2000). Estas moléculas de señalización son importantes en la función normal de linfocitos T y B. Uno de estos ácidos grasos esenciales, el ácido linoleico, se utiliza para hacer la prostaglandina F_{2α}, que tiene una influencia proinflamatoria en los neutrófilos, ayudándoles a ser más eficaces en la lucha contra agentes patógenos (Grapas *et ál.*, 2008). Un reciente estudio utilizando sales de calcio de aceite de cártamo que contenía un 64% de ácido linoleico en la dieta de las vacas lecheras, mostró una mejora significativa en la fagocitosis de neutrófilos de *E. coli* (Silvestre *et ál.*, 2008). Este estudio también mostró un aumento significativo de las citoquinas L-selectina y del factor de necrosis tumoral alfa, así como un aumento en la producción de las proteínas de fase aguda haptoglobina y fibrinógeno en el hígado.

Las investigaciones más recientes han revelado que el calcio es también una parte integral del sistema inmune y está implicado en factores de señalización intracelulares de las células sanguíneas de la serie blanca



El bienestar animal juega un papel importante en la reducción de los recuentos de células somáticas y en reducir al mínimo la incidencia de la mastitis clínica

Los software de formulación de ración contienen actualmente un submodelo sobre grasa que permite al nutriólogo utilizar la información sobre las cantidades de ácidos grasos esenciales contenidos en la ración, y las raciones se pueden ajustar para proporcionar estos nutrientes en las cantidades recomendadas para ayudar a optimizar el sistema inmunológico, mejorar el metabolismo de los ácidos grasos y la eficiencia del rumen, y tener un efecto positivo sobre el rendimiento reproductivo.

Como se mencionó anteriormente, la hormona inmunosupresora cortisol es liberada durante el estrés. Es muy común ver grandes brotes de mastitis durante momentos de estrés ambiental grave, en cualquier momento durante la lactación. El bienestar animal juega un papel importante en la reducción de los recuentos de células somáticas y en reducir al mínimo la incidencia de la mastitis clínica. Vacas sumisas en corrales de hacinamiento tam-

bién son más propensas a desarrollar la enfermedad clínica. Reducir al mínimo los movimientos de lote y el buen manejo del comedero ayudarán a mantener la ingesta de materia seca en todas las vacas en lactación.

El período de transición de la vaca de leche es, de lejos, la ventana de oportunidad más importante que el ganadero tiene para maximizar la rentabilidad global de sus vacas. Prestar especial atención a la formulación de la ración y al sabor de los alimentos; a la densidad de población en el establo; a los movimientos de lote; a la gestión del comedero; al confort de la vaca y el manejo tranquilo de los animales durante la transición, es de suma importancia para reducir al mínimo la cantidad de inmunosupresión que se produce durante este período de tiempo crítico.

La observación detallada de la vaca recién parida y la detección temprana de enfermedades metabólicas e infecciosas seguida de un rápido tratamiento, minimizará el estrés sobre estos animales y resultará en una respuesta inmune más eficaz.

La incidencia de mastitis, tanto clínica como subclínica, puede reducirse en gran medida mediante la combinación de estos procedimientos nutricionales y de manejo con las prácticas de prevención de mastitis recomendadas por el National Mastitis Council. Mejorar la capacidad del animal para desarrollar una respuesta inmune efectiva contra un patógeno invasor es una parte muy importante de un programa eficaz de control de mastitis.

Referencias

- Grinberg, N., S. Elazar, I. Rosenshine, and N.Y. Shpigel. 2008. Beta Hydroxybutyrate Abrogates Formation of Bovine Neutrophil Extracellular Traps and Bacterial Activity against Mammary Pathogenic *Escherichia coli*. *Infection and Immunity*, Vol. 76, No. 6, pp 2802-2807.
- Hammon, D.S., I.M. Evjen, T.R. Dhiman, J.P. Goff, and J.L. Walters. 2006. Neutrophil Function and Energy Status in Holstein Cows with Uterine Health Disorders. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 113:21-29.
- Horst, R.L., and N.A. Jorgensen. 1982. Elevated plasma cortisol during induced and spontaneous hypocalcemia in ruminants. *J. Dairy Sci.* 65:2332-2337.
- Huzzey, J.M., D.M. Veira, D.M. Weary, and M.A.G. von Keyserlingk. 2007. Parturition Behavior and Dry Matter Intake Identify Dairy Cows at Risk for Metritis. *J.Dairy Sci.* 90:3220-3233.
- Hwang, D. 2000. Fatty Acids and Immune Responses. A New Perspective on Searching for Clues to Mechanism. *Annu. Rev. Nutr.* 20:431-456.
- Kimura, K., T.A. Reinhardt, and J.P. Goff. 2006. Parturition and Hypocalcemia Blunts Calcium Signals in Immune Cells of Dairy Cattle. *J. Dairy Sci.* 89:2588-2595.
- Silvestre, F. T., T.S.M. Carvalho, C. Crawford, J.E.P. Santos, C.R. Staples, and W.W. Thatcher. 2008. Effects of differential supplementation of calcium salts of fatty acids (CSFAs) to lactating dairy cows on plasma acute phase proteins and leukocyte responses: phagocytic and oxidative burst, CD62L and CD18 expression and cytokine production. *Soc. Study Repro. (Abstr.)*
- Staples, C.R., J.E.P. Santos, and W.W. Thatcher. 2008. Lipid-Fatty Acid Supplements and Reproduction/Health Implications. *Proceedings DCRC*, pp 53-61.