

BALANCE DE AMINOÁCIDOS DURANTE EL PERIODO DE TRANSICIÓN EN VACAS LECHERAS: ¿POR QUÉ ES TAN IMPORTANTE?

Dr. Juan J. Loor

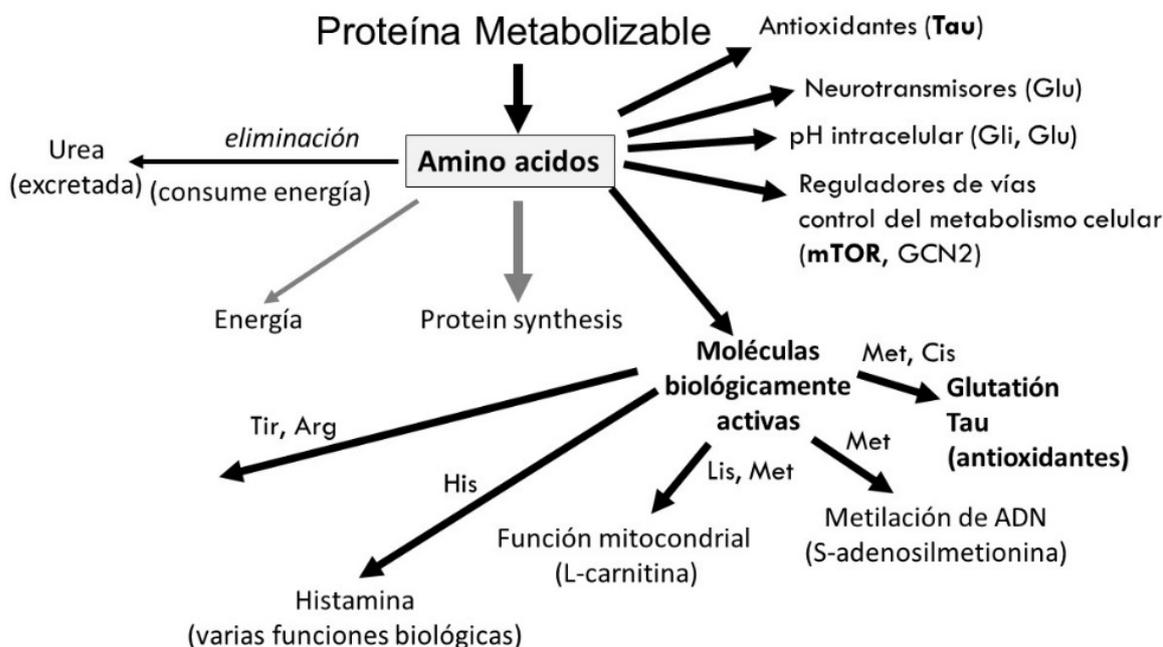
Department of Animal Sciences and Division of Nutritional Sciences
University of Illinois, Urbana, Illinois, USA

1.- INTRODUCCIÓN

Es un hecho reconocido y aceptado entre nutrólogos y fisiólogos de vacuno de leche que el periodo alrededor del parto (periodo “periparto”) y los 3 primeros meses de lactación son los más difíciles del ciclo vital del vacuno de leche. Alcanzar la homeostasis durante el periodo de periparto y al principio de la lactación significa un gran esfuerzo metabólico para las vacas de leche de alta producción (Drackley, 1999). Por eso, los mecanismos responsables de las adaptaciones metabólicas y fisiológicas en órganos clave como el hígado, el tejido adiposo o el músculo esquelético durante este estadio fisiológico siguen siendo áreas de gran interés en investigación (Loor et al., 2013, Roche et al., 2013). Hay varias revisiones excelentes publicadas en los últimos 5 años sobre lo que se conoce en la actualidad sobre la relación entre nutrición, fisiología, y manejo en vacas lecheras en periparto (Loor et al., 2013; Roche et al., 2013; Bradford et al., 2015).

Es evidente que se ha avanzado mucho en el conocimiento sobre la relación entre nutrición, fisiología, y manejo de vacas lecheras durante este crítico periodo de transición. Sin embargo, en el contexto de los “nutrientes esenciales” y sus funciones fisiológicas, existen todavía lagunas de conocimiento a nivel de órganos, y, aún más importante, a nivel de sistemas. El resto de las secciones del presente artículo se centran en los aminoácidos y su potencial como “nutrientes funcionales” para las vacas en transición, lo que definimos como el uso de un aminoácido para otras funciones que no sea la producción de proteínas (Figura 1).

Figura 1.- Ejemplos de papeles funcionales de diferentes aminoácidos en tejidos o células que los rumiantes pueden consumir a través de la proteína metabolizable.



2.- AMINOÁCIDOS (AA) Y PROTEÍNA METABOLIZABLE

De los 20 AA necesarios para construir proteínas, 9 se consideran esenciales porque la vaca no puede producirlos: histidina (His), isoleucina (Ile), leucina (Leu), lisina (Lys), metionina (Met), fenilalanina (Phe), treonina (Thr), triptófano (Trp), y valina (Val) (Patton et al., 2014). Aunque la vaca es capaz de sintetizar arginina (Arg), ésta debería considerarse provisionalmente un aminoácido esencial ya que puede convertirse en limitante en condiciones de alta producción o de estrés (Patton et al., 2014). La suma de proteína microbiana (MCP) y de AA de la dieta que escapan a la degradación del rumen y pasan al intestino delgado se conocen como proteína metabolizable (MP), una vez realizada su digestión en el intestino delgado. El término MP se utiliza para definir el total de AA disponibles en la vaca para todas sus funciones fisiológicas. Los distintos modelos de formulación de dietas para vacuno lechero no se ponen de acuerdo sobre las necesidades de MP en vacas, en parte debido a las diferentes hipótesis en relación a los efectos de la composición de AA sobre la MP necesaria para mantener un nivel de producción dado (Patton et al., 2014). El uso de AA por el feto para la gluconeogénesis, especialmente en las últimas fases de la gestación y en primera fase de lactación, es otro factor que va a contribuir a las necesidades de MP. Se ha sugerido que más del 50% de la glucosa en los citados estados fisiológicos es debida a la conversión de AA.

3.- “PAPEL FUNCIONAL” DE LOS NUTRIENTES

En el caso de monogástricos, el hecho de que algunos nutrientes se utilicen para otras funciones más allá de la construcción de bloques de macromoléculas es de sobra conocido (y aceptado, Figura 1). Entre los nutrientes esenciales, los ácidos grasos poliinsaturados, los AA esenciales, las vitaminas del grupo B, y los minerales son reconocidos como precursores de moléculas con actividad inflamatoria (eicosanoides), antioxidante (glutación, taurina) o con un papel esencial en la actividad catalítica de importantes enzimas (vitamina B12, zinc, manganeso). Todos estos procesos biológicos tienen un papel muy importante al hablar de eficiencia en vacuno de leche, como se puede comprobar en el hecho, por ejemplo, de que un desafío infeccioso en ovejas (McNeil et al., 2016) o en vacuno de carne (Burciaga-Robles, 2009) cause cambios profundos en los AA de los tejidos y el metabolismo de las proteínas. En esas condiciones, la utilización de AA por el hígado aumenta de forma drástica, desviándolos de otros destinos anabólicos como la síntesis de proteína de la leche en vacas lactantes o la deposición de músculo en el caso de terneros de carne. Además, datos recientes parecen indicar que las células y del tracto reproductor tienen necesidades específicas de AA, especialmente en primera fase de lactación (Jafari et al., 2006; Garcia et al., 2016; Noleto et al., 2017). Por tanto, estos roles funcionales de algunos AA deberán cubrirse mediante el uso de suplementos protegidos para el rumen. Existen todavía lagunas en el conocimiento sobre las necesidades de AA de sistemas que no sean la glándula mamaria, especialmente durante la primera fase de lactación, cuando el sistema inmune también se ve comprometido.

4.- IMPLICACIÓN DE LOS AA DURANTE LA ÚLTIMA FASE DE GESTACIÓN PARA EL FETO EN DESARROLLO

Diferentes técnicas de manejo nutricional y el ambiente durante la gestación o el periodo neonatal pueden inducir efectos de “desarrollo programado” en la progenie (Reynolds et al., 2003). Aunque existen bastantes publicaciones sobre este tema, especialmente sobre el impacto de nutrientes esenciales, en ovejas y cerdos, en vacuno de leche y de carne el número de estudios publicados es bajo. Entre ellos, sin embargo, se ha puesto en evidencia que el nivel de proteína bruta de la dieta, el estrés por calor, o nutrientes como la Met durante las primeras o últimas fases de la gestación pueden provocar consecuencias a largo plazo en la biología del recién nacido (Tabla 1). En el contexto de un manejo nutricional para ayudar a la vaca y el ternero, los trabajos recientes con Met protegida para el rumen destacan los beneficios duales potenciales de aumentar la provisión de nutrientes esenciales.

Los recientes estudios de Batistel et al. (2017) no sólo confirmaron los beneficios de aumentar la suplementación con Met a vacas lecheras durante el periodo de parto sobre el consumo (IMS), la producción, y la salud, sino que además destacó la capacidad de respuesta de la placenta. Aún más, estos autores demostraron por primera vez que el

peso al nacimiento y el crecimiento del ternero durante las primeras 9 semanas de vida respondía a un aumento en la suplementación de Met a la dieta materna (Alharthi et al., 2017). Los datos de los terneros son especialmente impactantes porque la evaluación de la respuesta inmune innata *in vitro* reveló que la exposición a una mayor cantidad de Met en el útero provocaba una mayor respuesta fagocítica de los neutrófilos ante un desafío con *E. coli* (Alharthi et al., 2017). Estos datos sugieren que los terneros habrían sido más capaces de producir una respuesta inmune si hubiesen sido desafiados por un patógeno *in vivo*. Claramente, estos interesantes resultados deberían ser estudiados en lo que se refiere a los mecanismos y a si los beneficios se extenderían a mejoras en longevidad, fertilidad y producción.

Tabla 1.- Resumen de algunos estudios evaluando la relación entre la nutrición y el desarrollo programado en vacas lecheras

| Objetivo | Principal respuesta biológica | Referencia |
|---|---|---|
| Evaluar el efecto de la suplementación materna con Met protegida durante los primeros 70 días de lactación sobre la transcripción genética de embriones bovinos pre-implantados | La suplementación con Met alteró la expresión de genes relacionados con el desarrollo embrionario (ej., VIM, IFI6, BCL2A1, and TBX15) y la respuesta inmune (ej., NKG7, TYROBP, SLAMF7, LCP1, y BLA-DQB) en embriones pre-implantados | Peñagaricano et al. 2013. PLoS One. 8(8):e72302. |
| Determinar si el estrés por calor de vacas lecheras durante las últimas 6 semanas de gestación tiene efectos sobre los terneros al destete | Las terneras de las vacas estresadas por el calor fueron más ligeras al nacer, tuvieron un mayor número de servicios por preñez y produjeron menos leche hasta la semana 35 de la primera lactación que las terneras de vacas enfriadas. | Monteiro et al. 2016. J. Dairy Sci. 99(10):8443-8450. |
| Identificar los efectos de la suplementación con un complejo de AA (AAC-Zn, Mn, Cu y Co) al final del gestación sobre el sistema inmune y el crecimiento del neonato | La expresión genética pro-inflamatoria en neutrófilos de terneros de vacas alimentadas con AAC fue más bajas que en los terneros control. Esos terneros también tuvieron una mayor altura a la cruz y pesaron más hasta las 7 semanas de edad | Jacometo et al. 2015. J. Dairy Sci. 98(11):7717-7729. |
| Determinar el efecto de la suplementación maternal con Met protegida al final de la gestación sobre marcadores sanguíneos y la transcripción genética del hígado en terneros recién nacidos | Los resultados indicaron que, en los terneros de vacas suplementadas con Met, el desarrollo de la gluconeogénesis y la oxidación de ácidos grasos en el hígado fue más rápida, positivo para la adaptación a las demandas metabólicas de la vida extrauterina | Jacometo et al. 2016. J. Dairy Sci. 99(8): 6753-6763. |

5.- PROTEÍNA METABOLIZABLE DURANTE EL PERIODO DE TRANSICIÓN

Las necesidades nutricionales de vacas secas aumentan a medida que el periodo de gestación progresa debido al crecimiento exponencial del feto al final de la gestación (NRC, 2001). En lo que se refiere a la vaca, situaciones como el aumento de glucocorticoides en sangre, la movilización de los lípidos o el tamaño del feto van a contribuir a una disminución del IMS voluntario antes del parto. En consecuencia, la disponibilidad de nutrientes para la vaca y el feto disminuyen (Ingvartsen and Andersen, 2000). Claramente, la cantidad de proteína y como consecuencia el flujo de MP al intestino procedente de la dieta y de la fermentación microbiana disminuyen a menudo debido a este menor IMS en la época cercana al parto. Por lo tanto, las vacas presentan una incapacidad en fase postparto de producir suficiente MP para satisfacer las necesidades de AA tanto para la glándula mamaria como para el resto de las funciones extra-mamarias, entre las que se incluye una importante demanda para la gluconeogénesis hepática. Esta incapacidad va a provocar una movilización activa del tejido proteico durante las dos primeras semanas de lactación (Bell et al., 2000; van der Drift et al., 2012). De hecho, Bell et al. (2000) estimaron que, durante la primera semana de lactación, las vacas están en balance negativo de MP de hasta 600 g/d, y por lo tanto, las vacas de alta producción movilizarán hasta 1,000 g de tejido proteico/d.

En el contexto de la nutrición y del desarrollo programado, se ha demostrado que el mejorar la nutrición del ternero antes del destete puede resultar un factor ambiental crítico, con una influencia directa sobre la expresión de la capacidad genética del animal para la producción de leche (Soberon et al., 2012). El doblar el peso al nacimiento a los 60 días de edad mediante cambios en la concentración y el tiempo de suplementación de un lacto-reemplazante alto en proteína (28% CP) se correlacionó de forma significativa con el rendimiento en leche en primera lactación: por cada kilo de ganancia de peso antes del destete, las vacas produjeron de media 850 kg más de leche durante la primera lactación. Algunas de estas respuestas podrían ser debidas a un mayor desarrollo de la glándula mamaria, como se demostró en estudios comparando dietas con un lacto-reemplazante control (0,45 kg/d, 20% CP, 20% grasa) o lacto-reemplazantes “enriquecidos” (1,13 kg/d, 28% CP, 25% grasa) durante la fase de pre-destete (Geiger et al., 2016). Es obvio que esto representa una oportunidad única de mejorar la eficiencia productiva del vacuno de leche mediante la nutrición en el útero antes del parto. Harían falta, sin embargo, más investigaciones en las que se tratasen de definir los mecanismos y también explorar los papeles específicos de otros nutrientes esenciales que se sabe tienen también papeles funcionales, como las vitaminas del grupo B y los minerales.

6.- INTERÉS DE LA METIONINA PARA LAS VACAS EN TRANSICIÓN

McCarthy et al. (1968) plantearon la hipótesis de que la deficiencia de Met en los rumiantes podría limitar la síntesis de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en el

hígado, y ser así un factor causante de la cetosis. Años más tarde, se demostró que la velocidad de síntesis de las VLDL en el hígado era menor en los rumiantes que en los monogástricos (Pullen et al., 1990). Esta peculiaridad de los rumiantes es especialmente importante en el momento del parto, cuando se producen las adaptaciones homeostáticas. En el animal pueden conducir a un notable aumento de los ácidos grasos no esterificados en sangre (NEFA), que son recogidos por el hígado, aumentando así la susceptibilidad a la lipidosis hepática (Grummer, 1993). Algunos estudios posteriores han valorado el papel de la Met como un AA potencialmente limitante en la regulación del metabolismo de los ácidos grasos en el hígado. Debido a su extensiva degradación en el rumen, los primeros trabajos evaluando la Met utilizaron infusiones intravenosas o el “hidroxi-análogo” de la Met (Bertics and Grummer, 1999; McCarthy et al., 1968; Piepenbrink et al., 2004). El hidroxi-análogo tiene algo de protección frente al metabolismo en el rumen, pero existen en la actualidad otras tecnologías de protección que aseguran un mayor nivel de “by-pass” ruminal y una mayor biodisponibilidad intestinal (Berthiaume et al., 2006).

Grummer (1993) propuso que la utilización del tri-acil-glicerol (TAG) para la síntesis de VLDL después del parto es deficiente cuando el nivel de Met hepática es insuficiente. Trabajos más recientes han establecido una asociación entre niveles bajos de Met en sangre durante los primeros 14 días después del parto y la aparición de lipidosis hepática severa (Shibano y Kawamura, 2006). El trabajo de Dalbach et al. (2011) demostró que es posible aumentar la concentración de Met en sangre durante las primeras 2 semanas después del parto mediante la suplementación en la dieta con de Met protegida para el rumen. El ritmo metabólico hepático en vacas de alta producción casi se duplica después del parto (Reynolds et al., 2003), lo que podría explicar el aumento neto de incorporación de Met en el hígado. De hecho, aparte de la Histidina, la Met fue el único aminoácido cuya utilización neta en el hígado aumentó entre el pre- y el post-parto (Larsen y Kristensen, 2013). Distintos aspectos del metabolismo de la Met en el hígado, vía el metabolismo de grupos de un átomo de carbono-1 y el ciclo de la Met, han sido extensamente estudiados en monogástricos y hasta cierto punto en estudios clásicos con ovejas (Snoswell and Xue, 1987). En una investigación reciente, Zhou et al. (2017ab) proporcionaron la primera demostración de que la actividad de la Betaína-Homocisteína Metiltransferasa (BHMT), la Metionina Sintetasa (MTR), y la Cistatión Sintetasa (CBS) aumentan alrededor del parto y parecen responder a la provision de Met.

Aumentar el suministro de Met al hígado mediante la suplementación con fuentes protegidas para el rumen es especialmente importante para el animal, no sólo por el papel clave de la Met en la síntesis de proteína de la leche sino también para la producción de glutatión y taurina [antioxidantes intracelulares. (Atmaca, 2004)], y la provisión de grupos metilo (Finkelstein, 1990). Por tanto, aunque no es el único nutriente esencial con este rol, la Met es un ejemplo de un aminoácido con un papel funcional claro (Figura 1). Por ejemplo, al menos en no-rumiantes está demostrado que la provisión de grupos metilo es un aspecto importante de la utilización total de la Met en el hígado, ya que la metilación es una forma de regular la expresión genética, el funcionamiento de las proteínas y el

procesado del RNA. Una serie de estudios publicados recientemente con vacas lecheras ha confirmado el papel esencial de la Met, más allá de servir como fuente de AA en la síntesis de proteínas, a la hora de mantener unos consumos más estables durante la época del parto, reducir la inflamación y el estrés oxidativo, tener una mejor función inmune innata, permanecer más saludables y optimizar la producción de leche (Osorio et al., 2013; Zhou et al., 2017ab; Batistel et al., 2017). Es evidente que el papel funcional de otros nutrientes esenciales como las vitaminas del grupo B y los oligoelementos tiene aún que definirse en vacuno de carne y de leche. Investigación adicional en esta área será muy útil para intentar optimizar la eficiencia en la utilización de nutrientes en rumiantes.

7.- METIONINA PROTEGIDA Y RESPUESTAS EN PRODUCCIÓN

La proteína no degradable en el rumen (RUP) es alrededor del 50% del total de la MP y algunas publicaciones sugieren que un aumento en la RUP al final de la fase de gestación mejora los resultados productivos durante la lactación (Huyler et al., 1999). Así, la RUP es una importante fuente de AA esenciales (EAA), por ej., Met para los tejidos, y como ladrillos de construcción de enzimas y hormonas importantes en una serie de funciones metabólicas. Está claro que un perfil de AA adecuado de la RUP es esencial para garantizar una buena transición, tanto para la vaca como para el ternero aún no nacido. Se ha demostrado que Met y Lys en la MP son los aminoácidos más limitantes en numerosas raciones para vacas lecheras (NRC, 2001). De hecho, la Met es normalmente el primer aminoácido limitante, y ya sólo la suplementación con Met mejorará los resultados productivos en lactación de las vacas lecheras (Armentano et al., 1997; Rulquin and Delaby, 1997).

La suplementación con Met durante el periodo de periparto aumenta al tiempo el rendimiento, la proteína y la grasa de la leche después del parto (Ordway et al., 2009; Osorio et al., 2013). Estas respuestas son en parte debidas a la mayor disponibilidad de Met y también al flujo adicional de Met en el ciclo de la Met en el hígado, lo que aumenta la producción de compuestos tales como la Cys. Tal como la Met, la Cys es un AA azufrado, y ambas contribuyen con enlaces sulfuro durante la síntesis de proteína en la glándula mamaria (Pocius et al., 1981). Por lo que respecta a la producción de leche, trabajos realizados en nuestro laboratorio dando Met protegida han detectado una respuesta positiva a la hora de mantener consumos de materia seca constantes durante el preparto (últimos 21 días) y de aumentar los consumos, tanto en ritmo como en cantidad, durante los primeros 30 a 60 días después del destete (Tabla 2).

Las respuestas en producción de leche han sido similares a las obtenidas por otros grupos, mostrando los beneficios de la suplementación de Met protegida después del parto. (St-Pierre and Sylvester, 2005).

Tabla 2.- Resumen de las principales respuestas en producción de vacas suplementadas con Met protegida durante los periodos de transición y comienzo de lactación

| Item | Experimentos | | |
|--|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Osorio et al. (2013) | Zhou et al. (2017ab) | Batistel et al. (2017) |
| PB de la dieta, % | 15 (pre), 17.5 | 14.6 (pre), 17.3 | 15.7 (pre), 17.4 |
| Lys, % de MP | 6.1-6.6 | 6.2-6.6 | 6.3-6.5 |
| Lys, g en MP | 81 (pre), 112 (post) | 85 (pre), 148 (post) | 89 (pre), 156 (post) |
| Met, % de MP | 2.15-2.35 (1.8- | 2.3-2.4 (1.8-1.9) ² | 2.2-2.3 (1.7-1.8) ² |
| Met, g en MP | 29 (pre), 40 (post) | 33 (pre), 55 (post) | 32 (pre), 56 (post) |
| Respuesta media respecto a la dieta control¹ | | | |
| DMI, kg/d | | | |
| Preparto | +0.5 | +1.1 | +1.2 |
| Postparto | +2.1 | +2.0 | +1.6 |
| Rendimiento leche, kg/d | +3.4 | +3.8 | +4.3 |
| Leche corregida por Energía, kg/d | +3.9 | +4.1 | +4.6 |

¹Dieta a base de ensilado de maíz. La Met protegida se adicionó de -21 a 30 días en leche en Osorio et al. (2013) y Zhou et al. (2016) o hasta 60 días en leche en Batistel et al. (2017). ²Rango en la dieta control no suplementada. ³Cantidades en la dieta preparto (pre) o postparto (post).

8.- FUNCIONAMIENTO DEL HÍGADO DURANTE EL PERIODO DE TRANSICIÓN: RELACIÓN CON LA INFLAMACIÓN Y EL ESTRÉS OXIDATIVO

Durante la última década se confirmó que la vaca lechera en periparto atraviesa una fase de reducción de actividad en el hígado, ligada a un aumento de la inflamación y el estrés oxidativo (Bionaz et al., 2007. Trevisi et al., 2012). La bilirrubina, la glutámico-oxaloacética transaminasa (GOT), la γ -glutamyltransferasa (GGT), además de la albúmina y la paraoxonasa (PON) son biomarcadores hepáticos usados normalmente durante la época del parto. (Bertoni et al., 2008). Mientras que el hígado es responsable por la disminución de bilirrubina (Bertoni et al., 2008), valores altos de GOT y GGT indican daño celular hepático (por ej., lisis y necrosis).

La respuesta inflamatoria durante el periparto se caracteriza por una disminución de la producción de proteínas de fase aguda positivas (posAPP) como la haptoglobina y la and serum A amiloide sérica (SAA), y un descenso concomitante de producción de APP negativas (negAPP), como la albúmina (Bertoni et al., 2008). A nivel hepático, los desencadenantes conocidos de estas respuestas son las citoquinas pro-inflamatorias IL-6, IL-1, y TNF- (Kindt et al., 2007). Por otro lado, el estrés oxidativo está motivado por el desequilibrio entre la producción de metabolitos reactivos al oxígeno (ROM) y la capacidad neutralizadora de mecanismos antioxidantes en tejidos y sangre. Algunos de los antioxidantes celulares más conocidos incluyen el glutatión, la taurina, la superóxido dismutasa (SOD), y las vitaminas A y E (Bernabucci et al., 2005). Cuando el estrés

oxidativo ahoga la capacidad antioxidante celular, los ROM pueden inducir una respuesta inflamatoria que se controla mediante cambios en la expresión genética de reguladores de transcripción (por ej., STAT3, NFkB).

Tabla 3.- Resumen de beneficios adicionales de la alimentación con Met protegida durante los periodos de transición y principio de lactación.

| Biomarcador | Respuesta¹ | Función biológica |
|----------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|
| <i>Metabolismo</i> | | |
| Carnitina | ↑ (hígado) | β-oxidación de ácidos grasos |
| Colesterol | ↑↑ (plasma) | Metabolismo de las lipoproteínas |
| <i>Inflamación</i> | | |
| IL-1beta | ↓ (plasma) | Citoquina pro-inflamatoria |
| Haptoglobina | ↓↓ (plasma) | Señal inflamación |
| Albúmina | ↑↑ (plasma) | Respuesta fase aguda |
| <i>Estrés oxidativo</i> | | |
| Metabolitos reactivos al O (ROM) | ↔/↓ (plasma) | Peróxidos, superóxido, radicales OH |
| Glutacion | ↑↑ (hígado, sangre) | Antioxidantes |
| Taurina | ↔/↑ (plasma) | Antioxidantes |
| Capacidad antioxidante | ↔/↑ (plasma) | Antioxidantes totales en sangre |
| Paraoxonasa | ↑↑ (plasma) | Enzima antioxidante |

¹Relativa al control o una dieta suplementada con colina protegida (Osorio et al., 2013. Zhou et al., 2017ab; Sun et al., 2016. Batistel et al., 2017).

El hecho de que la albúmina se clasifique como una negAPP implica que la producción hepática (el principal sitio de producción en el cuerpo) suele reducirse al comienzo de la inflamación (Bertoni et al., 2008). Las vacas con una función hepática sana postparto tienen concentraciones de albúmina de entre 33 y 35 g/L (Bionaz et al., 2007. Bertoni et al., 2008). En nuestros estudios con suplementación con Met protegida, hemos detectado respuestas uniformes en una serie de biomarcadores en plasma y tejido hepático, indicando que la Met ayuda a reducir la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo de las vacas (Tabla 3).

9.- RELACIÓN ENTRE MET PROTEGIDA, DMI Y SALUD

El estatus “inflamatorio” transitorio alrededor del parto parece ser un aspecto “normal” de las adaptaciones a la lactación (Bradford et al., 2015), con un impacto positivo o negativo según su intensidad en cada caso. Las vacas que llegan al periodo del parto con mayores (pero todavía subclínicos) niveles de citoquinas circulantes van a presentar un mayor nivel de inflamación y de estrés oxidativo, y una disminuida función hepática durante hasta 30 días en lactación, unido a un menor rendimiento en leche y un menor consumo postparto (Bertoni et al., 2008. Trevisi et al., 2012). Además de su papel esencial

en inmunidad, citoquinas (ILs), interferones (IFNs) y TNF- también ejercen efectos patofisiológicos. Esto conduce a lo que se conoce normalmente como “comportamiento enfermizo”, cuya primera manifestación es la saciedad. Similar a cómo reaccionan las vacas durante un estado inflamatorio cerca del parto, la reducción en DMI al destete es un ejemplo de este comportamiento. En ratones, se ha demostrado que estas citoquinas reducen el tamaño y la duración del alimento, disminuyen la frecuencia de alimentación y prolongan los periodos entre comidas (Plata-Salaman, 1995). Aún más, las citoquinas afectan directamente al hipotálamo. IL-1_α y IFN γ actúan directa y específicamente sobre las neuronas sensibles a la glucosa. En los sitios de “hambre” y “saciedad” del cerebro (Plata-Salaman, 1995). Así pues, el aumento del consumo observado al suplementar Met protegida puede explicarse en parte por una reducción de la inflamación, ya que directamente (a nivel hepático al atenuar la sobre-respuesta inmunitaria) e indirectamente (al reducir el estrés oxidativo) disminuyen las citoquinas pro-inflamatorias en circulación.

En resumen, los resultados obtenidos hasta la fecha indican que algunos aditivos nutricionales o nutrientes tienen un efecto inmunomodulador positivo en vacas lecheras, especialmente en periodos de estrés como la transición a la lactación. En nuestra opinión, la industria debería poner más énfasis en comprender mejor los mecanismos de acción con los que los aditivos y suplementos nutricionales ejercen un efecto biológico en el animal.

10.- REFERENCIAS

- ALHARTHI, A.S., BATISTEL, F., PARYS, C., HELMBRECHT, A. y LOOR, J.J. (2017) *J. Dairy Sci.* 110 (Abs.): 100.
- ALLEN, M.S. y PIANTONI, P. (2013) *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 29 (2): 279-297.
- ARMENTANO, L.E., BERTICS, S.J. y DUCHARME, G.A. (1997) *J. Dairy Sci* 80: 1194-1199.
- ASCHENBACH, J.R., KRISTENSEN, N.B., DONKIN, S.S., HAMMON, H.M. y PENNER, G.B. (2010) *IUBMB Life* 62 (12): 869-877.
- ATMACA, G. (2004) *Yonsei Med. J.* 45: 776-788.
- BATISTEL F., ARROYO, J.M., BELLINGERI, A., WANG, L., SAREMI, B., PARYS, C., TREVISI, E., CARDOSO, F.C. y LOOR, J.J. (2017) *J. Dairy Sci* 100 (9): 7455-7467.
- BELL, A.W., BURHANS W.S. y OVERTON, T.R. (2000) *Proc. Nutr. Soc.* 59: 119-126.
- BERNABUCCI, U., RONCHI, B., LACETERA, N. y NARDONE, A. (2005) *J. Dairy Sci* 88: 2017-2026.
- BERTHIAUME, R., THIVIERGE, M.C., PATTON, R.A., DUBREUIL, P., STEVENSON, M., MCBRIDE, B.W. y LAPIERRE, H. (2006) *J. Dairy Sci* 89: 1621-1634.
- BERTICS, S.J. y GRUMMER, R.R. (1999) *J. Dairy Sci* 82: 2731-2736.

- BERTONI, G. y TREVISI, E. (2013) *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 29 (2): 413-431.
- BERTONI, G., TREVISI, E., HAN, X. y BIONAZ, M. (2008) *J. Dairy Sci* 91: 3300-3310.
- BIONAZ, M., TREVISI, E., CALAMARI, L., LIBRANDI, F., FERRARI, A. y BERTONI, G. (2007) *J. Dairy Sci* 90: 1740-1750.
- BRADFORD, B.J., YUAN, K., FARNEY, J.K., MAMEDOVA, L.K. y CARPENTER, A.J. (2015) *J. Dairy Sci* 98 (10): 6631-50.
- BURCIAGA-ROBLES, L.O. (2009) *Effects of bovine respiratory disease on immune response, animal performance, nitrogen balance, and blood and nutrient flux across total splanchnic in beef steers*. Ph.D. dissertation, Department of Animal Science, Oklahoma State Univ., Stillwater.
- DALBACH, K.F., LARSEN, M., RAUN, B.M. y KRISTENSEN, N.B. (2011) *J. Dairy Sci* 94: 3913-3927.
- DRACKLEY, J.K. (1999) *J. Dairy Sci* 82: 2259-2273.
- FINKELSTEIN, J.D. (1990) *J. Nutr. Biochem.* 1: 228-237.
- GARCIA M., ELSASSER, T.H., JUENGST, L., QU, Y., BEQUETTE, B.J. y MOYES, K.M. (2016) *J. Dairy Sci* 99: 3777-83.
- GEIGER, A.J., PARSONS, C.L. y AKERS, R.M. (2016) *J. Dairy Sci* 99 (9): 7642-53.
- GRUMMER, R.R. (1993) *J. Dairy Sci* 76: 3882-3896.
- HUYLER, M.T., KINCAID, R.L. y DOSTAL, D.F. (1999) *J. Dairy Sci* 82: 527-536.
- INGVARTSEN, K.L. y ANDERSEN, J.B. (2000) *J. Dairy Sci* 83: 1573-1597.
- JAFARI, A., EMMANUEL, D.G., CHRISTOPHERSON, R.J., THOMPSON, J.R., MURDOCH, G.K., WOODWAR, D.J., FIELD, C.J. y AMETAJ, B.N. (2006) *J. Dairy Sci* 89: 4660-8.
- KINDT, T.J., GOLDSBY, R.A., OSBORNE, B.A. y KUBY, J. (2007) *Kuby Immunology*. 6th ed. W.H. Freeman, New York.
- LARSEN, M., GALINDO, C., OUELLET, D.R., MAXIN, G., KRISTENSEN, N.B. y LAPIERRE, H. (2015) *J. Dairy Sci* 98 (11): 7944-7961.
- LARSEN, M. y KRISTENSEN, N.B. (2013) *Animal* 7: 1640-1650.
- LEE, Y., JEONG, L.S., CHOI, S. y HYEON, C. (2011) *J. Am. Chem. Soc.* 133: 19807-19815.
- LOOR, J.J., BERTONI, G., HOSSEINI, A., ROCHE, J.R. y TREVISI, E. (2013) *Anim. Prod. Sci.* 53: 931-953.
- MARTINOV, M.V., VITVITSKY, V.M., BANERJEE, R. y ATAULLAKHANOV, F.I. (2010) *Biochimica et biophysica acta.* 1804: 89-96.
- MCCARTHY, R.D., PORTER, G.A. y GRIEL, L.C. (1968) *J. Dairy Sci* 51: 459-462.
- MCNEIL, C.J., HOSKIN, S.O., BREMNER, D.M., HOLTROP, G. y LOBLEY, G.E. (2016) *Br. J. Nutr.* 116 (2): 211-22.
- NOLETO, P.G, SAUT, J.P. y SHELDON, M. (2017) *J. Dairy Sci* 100: 2207-2212.
- NRC (2001) *Nutrient Requirements of Dairy Cattle*. 7th ed. Natl. Acad. Press, Washington, DC.
- ORDWAY, R.S., BOUCHER, S.E., WHITEHOUSE, N.L., SCHWAB, C.G. y SLOAN, B.K. (2009) *J. Dairy Sci* 92: 5154-5166.

- OSORIO, J.S., JI, P., DRACKLEY, J.K., LUCHINI, D. y LOOR, J.J. (2013) *J. Dairy Sci* 96: 6248-6263.
- PATTON, R.A., HRISTOV, A.N. y LAPIERRE, H. (2014) *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 30 (3): 599-621.
- PIEPENBRINK, M.S., MARR, A.L., WALDRON, M.R., BUTLER, W.R., OVERTON, T.R., VAZQUEZ-ANON, M. y HOLT, M.D. (2004) *J. Dairy Sci* 87: 1071-1084.
- PLATA-SALAMAN, C.R. (1995) *Nutrition* 11: 674-677.
- POCIUS, P.A., CLARK, J.H. y BAUMRUCKER, C.R. (1981) *J. Dairy Sci* 64: 1551-1554.
- PULLEN, D.L., LIESMAN, J.S. y EMERY, R.S. (1990) *J. Anim. Sci.* 68: 1395-1399.
- REYNOLDS, C.K., AIKMAN, P.C., LUPOLI, B., HUMPHRIES, D.J. y BEEVER, D.E. (2003) *J. Dairy Sci* 86: 1201-1217.
- ROCHE, J.R., FRIGGENS, N.C., KAY, J.K., FISHER, M.W., STAFFORD, K.J. y BERRY, D.P. (2009) *J. Dairy Sci* 92 (12): 5769-5801.
- ROCHE, J.R., KAY, J.K., FRIGGENS, N.C., LOOR, J.J. y BERRY, D.P. (2013) *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 29 (2): 323-336.
- RULQUIN, H. y DELABY, L. (1997) *J. Dairy Sci* 80:2513-2522.
- SHIBANO, K. y KAWAMURA, S. (2006) *J. Vet. Med. Sci.* 68: 393-396.
- SNOSWELL, A.M. y XUE, G.P. (1987) *B, Comparative biochemistry* 88: 383-394.
- SOBERON F., RAFFRENATO, E., EVERETT, R.W. y VAN AMBURGH, M.E. (2012) *J. Dairy Sci* 95(2): 783-93.
- SORDILLO, L.M. (2016) *J. Dairy Sci* 99 (6): 4967-82.
- ST-PIERRE, N.R. y SYLVESTER, J.T. (2005) *J. Dairy Sci* 88: 2487-2497.
- SUN, F., CAO, Y., CAI, C., LI, S., YU, C. y YAO, J. (2016) *PLoS One.* 11 (8): e0160659.
- TREVISI, E., AMADORI, M., COGROSSI, S., RAZZUOLI, E. y BERTONI, G. (2012) *Res. Vet. Sci.* 93: 695-704.
- VAN DER DRIFT, S.G., HOUWELING, M., SCHONEWILLE, J.T., TIELENS, A.G. y JORRITSMA, R. (2012) *J. Dairy Sci* 95: 4911-4920.
- ZEBELI, Q., GHAREEB, K., HUMER, E., METZLER-ZEBELI, B.U. y BESENFELDER, U. (2015) *Res. Vet. Sci.* 103: 126-136.
- ZHOU, Z., BULGARI, O., VAILATI-RIBONI, M., TREVISI, E., BALLOU, M.A., CARDOSO, F.C., LUCHINI, D.N. y LOOR, J.J. (2017a) *J. Dairy Sci* 99 (11): 8956-8969.
- ZHOU, Z., GARROW, T.A., DONG, X., LUCHINI, D.N. y LOOR, J.J. (2017) *J. Nutr.* 147(1): 11-19.
- ZHOU, Z., VAILATI-RIBONI, M., TREVISI, E., DRACKLEY, J.K., LUCHINI, D.N. y LOOR, J.J. (2017c) *J. Dairy Sci* 99 (11): 8716-8732