



# Estrés y respuesta inflamatoria en vacas y sus terneros durante los períodos de periparto y neonatal

El período de periparto de la vaca lechera, así como el período neonatal de la ternera, se caracteriza por una combinación de múltiples tensiones que aumentan la susceptibilidad a la enfermedad y afectan negativamente la capacidad de los animales para superar la enfermedad y restablecer la homeostasis (Aleri *et al.*, 2016). De hecho, la capacidad del animal para producir una respuesta adecuada a los estímulos que pueden amenazar la homeostasis es esencial para su supervivencia.

La homeostasis está coordinada por factores metabólicos, incluido el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPA), una de las respuestas neuroendocrinas más importantes que se producen después de condiciones estresantes y que también regula la producción de cortisol (Arfuso *et al.*, 2021; Díez Fraile *et al.*, 2003). El cortisol, conocido como la hormona del estrés, impulsa el metabolismo que actúa sobre la lipólisis, la gluconeogénesis y la síntesis de glucógeno. Además, debido a sus efectos antiinflamatorios, también se la conoce como una hormona inmunosupresora (Elenkov y Chrousos, 2002). El eje HPA y el sistema inmunológico se comunican entre sí y trabajan en sinergia para mantener la homeostasis del animal (Arfuso *et al.*, 2021, 2022) pero esta relación varía según las condiciones fisiológicas del mismo. Durante el periparto, las vacas lecheras afrontan a una desregulación del sistema inmunológico y un aumento del estado inflamatorio

(Fiore *et al.*, 2017; Lopreiato *et al.*, 2020). Esto también puede afectar negativamente al ternero, comprometiendo una transición exitosa de la vida intrauterina a la extrauterina; de hecho, el ternero recién nacido tiene que pasar por procesos cruciales para adaptarse al entorno extrauterino, incluida la transición de la circulación fetal a la adulta, el inicio de la respiración pulmonar, el cambio del sistema digestivo, para la transición del sustento de nutrientes umbilical a la digestión de la leche mediante biberón o cubeta.

Este artículo resume los resultados del estudio realizado por Francesca Arfuso *et al.*, cuyo objetivo fue evidenciar los cambios dinámicos en la concentración de cortisol como marcador de estrés, la interleucina-6 (IL6) y la haptoglobina como marcadores de la respuesta inflamatoria, y las poblaciones de leucocitos como marcadores de los índices inmunitarios tanto de las vacas periparturientas como de los terneros recién nacidos. Además, el estudio evaluó la relación potencial entre el eje HPA, el estado inmunológico e inflamatorio tanto en vacas como en terneros en respuesta a los procesos dinámicos de adaptación fisiológica que caracterizan la transición del período preparto al período postparto de la vaca y el período neonatal.

En el estudio se consideraron 8 vacas Simmental (5 multíparas y 3 primíparas) durante el período de transición, y sus crías, 5 hembras y 3 machos. Se tomaron muestras de sangre en vacas a -21, 0, +1, +7 y +21 días después del parto. La sangre de los terneros se muestreó después del parto antes de la ingesta de calostro (0), a los 1, 7 y 15 días de edad. La concentración de cortisol, IL-6 y haptoglobina se detectó por técnica ELISA; los glóbulos blancos (WBC) se detectaron utilizando el sistema de hematología ADVIA 2120.

**Arfuso F., Minuti A., Liotta L., Giannetto C., Trevisi E., Piccione G. y Lopreiato V. 2022.**

Título original: Stress e risposta infiammatoria in bovine e loro vitelli durante il periparto e nel periodo neonatale. Publicado en [www.ruminantia.it](http://www.ruminantia.it) n. 4/2033

Los resultados recogidos en el presente estudio confirman que el parto representa el evento más estresante para las vacas, como lo demuestra la mayor concentración de cortisol encontrada durante esta fase en comparación con el período pre y posparto. Además, surgió una alta correlación positiva (Figura 1) entre los valores de cortisol medidos en vacas el día del parto y los detectados en terneros después del parto, pero antes de la ingesta de calostro (Figura 2), lo que sugiere que el cortisol se transfiere de la vaca al ternero recién nacido sólo a través de la placenta y no a través del calostro.

De hecho, los signos de parto y el estrés fetal, para estimular los mecanismos de parto, activan el eje HPA y el sistema nervioso simpático, que a su vez estimulan la liberación de hormonas del estrés, incluidos los glucocorticoides y las catecolaminas. Así, la alta concentración de cortisol en la vaca de parto es predecible, y puede atribuirse a la secreción de cortisol fetal, a un estado de estrés del propio animal debido a la condición de parto a partir del eje HPA, así como al estrés asociado al inicio de la lactación (Alhussien *et al.*, 2021).

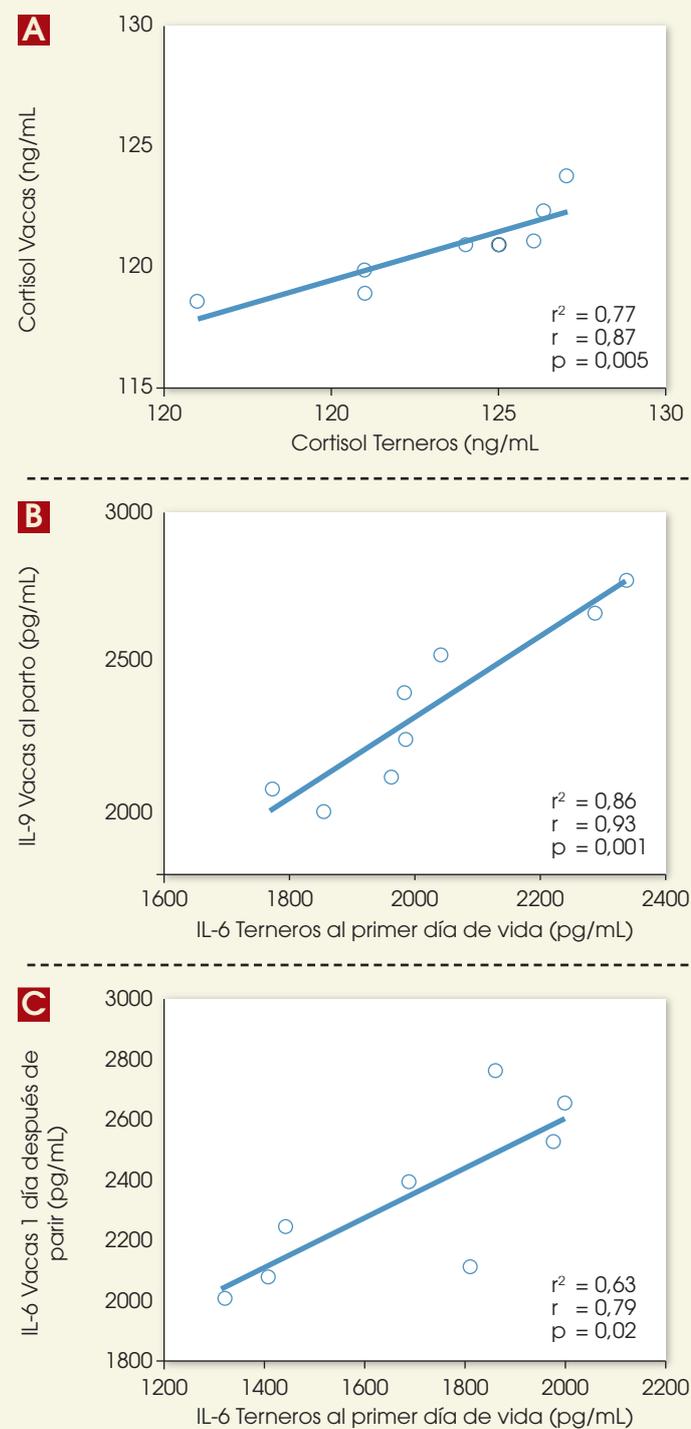
La respuesta al estrés agudo mediante la liberación de cortisol altera la función inmunitaria celular, inhibiendo la expresión de genes implicados en la activación de las células T y la producción de citocinas. La respuesta inflamatoria, que conduce a la liberación de un gran número de citocinas proinflamatorias como la IL-6, es beneficiosa porque atrae a las células inmunitarias circulantes para que se ocupen de la infección; sin embargo, las respuestas inflamatorias excesivas pueden causar daño a los tejidos y órganos. Por lo tanto, la expresión de mediadores inflamatorios y citocinas proinflamatorias debe estar estrictamente regulada durante una respuesta inflamatoria. En este sentido, se puede plantear la hipótesis de que el cortisol podría tener un efecto protector, modulando la respuesta inflamatoria durante el periparto en las vacas y, más concretamente, en torno al parto.

En cuanto a las citocinas inflamatorias, juegan papeles cruciales en la respuesta metabólica, inmune e inflamatoria en vacas en transición (Yoshioka *et al.*, 2002). De acuerdo con los resultados recogidos en este estudio, se observaron valores altos de IL-6 antes del parto, con una fuerte disminución en el momento del parto y permaneciendo más bajos hasta 21 días después del mismo. Esto podría deberse a que la placenta, el amnios y el miometrio son fuentes de IL-6 (Rice, 2001), lo que justifica los valores más altos de IL-6 encontrados antes del parto en comparación con el posparto. La concentración de IL-6 se redujo notablemente en el momento del parto y, aunque aún no se comprende por completo la razón, muchos investigadores han atribuido su disminución al gran aumento de  $17\beta$ -estradiol y cortisol que se produce en el parto (Goff y Horst, 1997; Rogers y Eastell, 2001).

Tres semanas antes del parto, cuando los valores de IL-6 eran altos, la concentración de haptoglobina era baja. Cabe destacar, aunque no de forma significativa, la relación negativa entre IL-6 y la haptoglobina encontrada en vacas durante el periparto, como lo sugiere el valor negativo del coeficiente de correlación (Figura 2). Por lo tanto, los valores elevados de IL-6 detectados durante el parto no sugerirían una mejora del estado inflamatorio, contrariamente a las hipótesis previas (Lopreato *et al.*, 2019), pero las mayores concentraciones de esta citocina podrían reflejar una gran funcionalidad de las células inmunes. Por lo tanto, podría plantearse la hipótesis de que el alto valor de

Figura 1.

- A) Relación entre la concentración de cortisol en sangre de las vacas al momento del parto (día del parto) y la concentración de cortisol en sangre de sus terneros después del nacimiento y antes de la ingestión de calostro.
- B) Relación entre la concentración de IL-6 en sangre de las vacas al momento del parto (día del parto) y la concentración de IL-6 en sangre de los terneros después del nacimiento y antes de la ingestión de calostro.
- C) Relación entre la concentración de IL-6 en sangre de vacas 1 día después del parto y la concentración de IL-6 en sangre de terneros después del nacimiento y antes de la ingestión de calostro.



IL-6 durante el periparto podría ser parte de la tendencia fisiológica de este período en particular, y que podría preparar para una respuesta inmune adecuada para hacer frente a momentos críticos como el parto. Esta hipótesis parece ser fortalecida

## Estrés y respuesta inflamatoria en vacas y sus terneros...

**Figura 2.**

- A)** Correlación de Pearson entre la concentración de cortisol y/o IL-6 y los niveles de haptoglobina, leucocitos circulantes totales, linfocitos, neutrófilos, monocitos, eosinófilos y basófilos de vacas rojas durante el período de transición (de -21 a +21 días de entrega). Un valor de  $P < 0,05$  indica una correlación estadísticamente significativa.
- B)** Correlación de Pearson entre la concentración de cortisol y/o IL-6 y los niveles de haptoglobina, leucocitos circulantes totales, linfocitos, neutrófilos, monocitos, eosinófilos y basófilos de terneros rojas durante el período neonatal (desde el nacimiento hasta los 15 días de vida). Un valor de  $P < 0,05$  indica una correlación estadísticamente significativa.

<b>A</b>		<b>Período periparto</b>	<b>Cortisol (ng/mL)</b>	<b>IL-6 (pg/mL)</b>	<b>Haptoglobina (mg/mL)</b>	<b>WBC (<math>\times 10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	<b>Linfocitos (<math>\times 10^3/\text{L}</math>)</b>	<b>Neutrófilos (<math>\times 10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	<b>Monocitos (<math>\times 10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	<b>Eosinófilos (<math>\times 10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	<b>Basófilos (<math>\times 10^3/\mu\text{L}</math>)</b>
-21	Cortisol (ng/mL)			$r = -0,43$ $P = 0,43$	$r = 0,17$ $P = 0,68$	$r = -0,002$ $P = 0,99$	$r = 0,05$ $P = 0,90$	$r = -0,16$ $P = 0,71$	$r = -0,13$ $P = 0,76$	$r = -0,49$ $P = 0,22$	$r = -0,29$ $P = 0,49$
	IL-6 (pg/mL)		$r = 0,33$ $P = 0,43$		$r = -0,11$ $P = 0,80$	$r = -0,41$ $P = 0,31$	$r = 0,23$ $P = 0,58$	$r = 0,65$ $P = 0,08$	$r = 0,22$ $P = 0,60$	$r = 0,57$ $P = 0,14$	$r = -0,25$ $P = 0,55$
0	Cortisol (ng/mL)			$r = -0,79$ $P = 0,04$	$r = 0,61$ $P = 0,11$	$r = -0,73$ $P = 0,04$	$r = -0,25$ $P = 0,55$	$r = -0,46$ $P = 0,25$	$r = 0,13$ $P = 0,75$	$r = 0,09$ $P = 0,83$	$r = 0,61$ $P = 0,11$
	IL-6 (pg/mL)		$r = -0,79$ $P = 0,04$		$r = -0,39$ $P = 0,33$	$r = -0,72$ $P = 0,04$	$r = -0,23$ $P = 0,58$	$r = 0,77$ $P = 0,03$	$r = 0,78$ $P = 0,02$	$r = 0,22$ $P = 0,58$	$r = -0,39$ $P = 0,33$
+1	Cortisol (ng/mL)			$r = -0,80$ $P = 0,02$	$r = 0,30$ $P = 0,46$	$r = -0,74$ $P = 0,03$	$r = 0,54$ $P = 0,17$	$r = -0,68$ $P = 0,06$	$r = -0,33$ $P = 0,43$	$r = -0,03$ $P = 0,94$	$r = 0,44$ $P = 0,28$
	IL-6 (pg/mL)		$r = -0,80$ $P = 0,01$		$r = -0,24$ $P = 0,57$	$r = 0,75$ $P = 0,03$	$r = -0,40$ $P = 0,33$	$r = 0,84$ $P = 0,009$	$r = 0,83$ $P = 0,01$	$r = -0,13$ $P = 0,75$	$r = -0,60$ $P = 0,12$
+7	Cortisol (ng/mL)			$r = 0,18$ $P = 0,08$	$r = -0,29$ $P = 0,48$	$r = 0,01$ $P = 0,98$	$r = 0,05$ $P = 0,90$	$r = 0,03$ $P = 0,94$	$r = 0,22$ $P = 0,59$	$r = -0,007$ $P = 0,88$	$r = 0,26$ $P = 0,54$
	IL-6 (pg/mL)		$r = 0,18$ $P = 0,08$		$r = -0,05$ $P = 0,91$	$r = 0,18$ $P = 0,66$	$r = -0,20$ $P = 0,63$	$r = -0,04$ $P = 0,93$	$r = 0,14$ $P = 0,74$	$r = -0,25$ $P = 0,55$	$r = -0,20$ $P = 0,64$
+21	Cortisol (ng/mL)			$r = -0,50$ $P = 0,19$	$r = -0,21$ $P = 0,61$	$r = 0,13$ $P = 0,75$	$r = 0,14$ $P = 0,73$	$r = 0,21$ $P = 0,62$	$r = -0,08$ $P = 0,85$	$r = 0,20$ $P = 0,64$	$r = 0,06$ $P = 0,89$
	IL-6 (pg/mL)		$r = 0,50$ $P = 0,19$		$r = 0,49$ $P = 0,22$	$r = 0,51$ $P = 0,19$	$r = 0,44$ $P = 0,28$	$r = 0,38$ $P = 0,36$	$r = 0,25$ $P = 0,55$	$r = 0,13$ $P = 0,76$	$r = 0,66$ $P = 0,07$

<b>B</b>		<b>Período neonatal</b>	<b>Cortisol (ng/mL)</b>	<b>IL-6 (pg/mL)</b>	<b>Haptoglobina (mg/mL)</b>	<b>WBC (<math>\times 10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	<b>Linfocitos (<math>\times 10^3/\text{L}</math>)</b>	<b>Neutrófilos (<math>\times 10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	<b>Monocitos (<math>\times 10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	<b>Eosinófilos (<math>\times 10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	<b>Basófilos (<math>\times 10^3/\mu\text{L}</math>)</b>
0	Cortisol (ng/mL)			$r = -0,26$ $P = 0,53$	$r = -0,53$ $P = 0,18$	$r = -0,59$ $P = 0,13$	$r = -0,32$ $P = 0,44$	$r = -0,65$ $P = 0,08$	$r = -0,20$ $P = 0,63$	$r = 0,29$ $P = 0,49$	$r = -0,53$ $P = 0,75$
	IL-6 (pg/mL)		$r = -0,26$ $P = 0,53$		$r = 0,003$ $P = 0,99$	$r = -0,17$ $P = 0,68$	$r = 0,12$ $P = 0,77$	$r = 0,29$ $P = 0,57$	$r = 0,25$ $P = 0,54$	$r = 0,49$ $P = 0,21$	$r = 0,08$ $P = 0,85$
+1	Cortisol (ng/mL)			$r = -0,42$ $P = 0,30$	$r = -0,47$ $P = 0,23$	$r = -0,26$ $P = 0,54$	$r = -0,48$ $P = 0,23$	$r = -0,27$ $P = 0,51$	$r = -0,08$ $P = 0,85$	$r = 0,60$ $P = 0,11$	$r = -0,27$ $P = 0,52$
	IL-6 (pg/mL)		$r = -0,42$ $P = 0,30$		$r = 0,06$ $P = 0,88$	$r = -0,19$ $P = 0,66$	$r = 0,007$ $P = 0,99$	$r = 0,28$ $P = 0,51$	$r = 0,05$ $P = 0,91$	$r = -0,02$ $P = 0,97$	$r = 0,06$ $P = 0,88$
+7	Cortisol (ng/mL)			$r = -0,19$ $P = 0,65$	$r = 0,19$ $P = 0,64$	$r = -0,53$ $P = 0,17$	$r = -0,45$ $P = 0,26$	$r = -0,35$ $P = 0,39$	$r = -0,46$ $P = 0,25$	$r = 0,35$ $P = 0,39$	$r = 0,20$ $P = 0,64$
	IL-6 (pg/mL)		$r = -0,19$ $P = 0,65$		$r = -0,55$ $P = 0,16$	$r = 0,56$ $P = 0,15$	$r = -0,36$ $P = 0,38$	$r = 0,83$ $P = 0,01$	$r = 0,72$ $P = 0,04$	$r = 0,20$ $P = 0,63$	$r = 0,006$ $P = 0,99$
+15	Cortisol (ng/mL)			$r = -0,93$ $P = 0,0007$	$r = -0,72$ $P = 0,04$	$r = 0,37$ $P = 0,36$	$r = 0,53$ $P = 0,18$	$r = -0,93$ $P < 0,0007$	$r = -0,85$ $P = 0,008$	$r = -0,07$ $P = 0,87$	$r = 0,09$ $P = 0,83$
	IL-6 (pg/mL)		$r = -0,93$ $P = 0,0007$		$r = 0,74$ $P = 0,04$	$r = 0,28$ $P = 0,50$	$r = 0,42$ $P = 0,30$	$r = 0,80$ $P = 0,02$	$r = 0,80$ $P = 0,02$	$r = -0,13$ $P = 0,76$	$r = 0,04$ $P = 0,93$

por la correlación positiva entre la concentración de IL-6 y los valores del número total de leucocitos, neutrófilos y monocitos durante el parto, cuando las vacas mostraron los valores más altos (Figura 2).

La concentración más baja de IL-6 se observó en el momento del parto y al día siguiente, mientras que los valores de haptoglobina aumentaron, lo que sugiere una respuesta de fase aguda. El aumento en la concentración de esta proteína de fase aguda positiva alrededor del período de parto podría estar influenciado por una susceptibilidad diferente de las vacas a la inflamación inducida por estrés durante el parto (Regassa y Noakes, 1999). Además, se sabe que los procesos fisiológicos que ocurren alrededor del momento del parto, incluido el aumento de la actividad miometrial, la involución uterina y la degeneración y regeneración del endometrio, son potentes inductores de las proteínas de fase aguda (Fleck y Myers, 1985) y pueden ser responsables de los valores más altos de haptoglobina encontrados en vacas al parto y al día siguiente de este.

El período neonatal también representa una fase crucial para la descendencia; de acuerdo con nuestros resultados, se encontró un efecto temporal sobre el cortisol, IL-6, haptoglobina, glóbulos blancos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos en terneros desde el nacimiento hasta los 15 días de edad. Como era de esperar, se observó un aumento de la concentración de cortisol al nacer, lo que confirma que la transición de la vida intrauterina a la extrauterina, representa un evento estresante para los terneros recién nacidos debido a los cambios drásticos en las condiciones ambientales. La concentración de cortisol mostró una correlación negativa con los valores de IL-6, haptoglobina, neutrófilos y monocitos, la cual se volvió significativa a los 15 días de edad.

Estos resultados vienen dados por el papel inmunosupresor del cortisol con efectos antiinflamatorios (Aleri *et al.*, 2016; Elenkov y Chrousos, 2002). La falta de correlación significativa entre el cortisol, los índices de inmunidad y la inflamación durante la primera semana de vida de los terneros podría sugerir que la relación entre el eje HPA, la inmunidad y el

estado inflamatorio no está completamente madura en el ternero recién nacido. Los valores de IL-6, leucocitos totales, linfocitos, monocitos y basófilos mostraron una tendencia creciente a partir de la ingesta de calostro, mientras que la haptoglobina siguió una tendencia opuesta.

El calostro, gracias a su contenido en anticuerpos y células inmunitarias, contribuye a la transferencia de inmunidad local y sistémica al ternero recién nacido (Chase, 2018). Aunque la función más importante del calostro es proporcionar anticuerpos al lactante con al menos 50 mg/ml de IgG total, también contiene nutrientes y compuestos bioactivos como factores de crecimiento, hormonas, citocinas y colesterol que interactúan o estimulan programas biológicos en el revestimiento de enterocitos nativos o inmaduros de los recién nacidos que causan la maduración intestinal (Osorio, 2020). Como informaron Osorio (2020) y Menge *et al.* (1998), los resultados de nuestro estudio sugieren que la IL-6 se transfirió a través del calostro, como lo demuestra la fuerte correlación positiva entre los valores de IL-6 obtenidos en el parto de las vacas y los obtenidos en terneros en el primer día de vida, después de la ingesta de calostro.

Entre las citocinas suministradas a través del calostro, la IL-6 está asociada con una respuesta proinflamatoria y permite el reclutamiento y desarrollo de linfocitos neonatales en el intestino al mejorar la fagocitosis y el estallido oxidativo en los neutrófilos (Menge *et al.*, 1998).

De acuerdo con esta evidencia, los resultados recogidos aquí mostraron que en terneros recién nacidos, la IL-6 se correlacionó positivamente con neutrófilos y monocitos a los 7 y 15 días de edad, y con haptoglobina a los 15 días. Esto se debe a que la IL-6 está involucrada en la respuesta inmunitaria innata (un fuerte precursor de la respuesta proteica de fase aguda), lo que sugiere que estimula el inicio de la inflamación en los terneros recién nacidos. Sin embargo, al mismo tiempo, las citocinas antiinflamatorias también están presentes en el calostro, lo que ayuda a reducir las condiciones inflamatorias locales (den Hartog *et al.*, 2011). Esto es evidente en nuestros resultados, que muestran una tendencia decreciente de la concentración de haptoglobina en los terneros después de la ingesta de calostro (Figura 2). Esta tendencia parece indicar que, a diferencia de otras proteínas que abundan en el calostro, la haptoglobina no parece transferirse al torrente sanguíneo del ternero, como informaron Gruse *et al.* (2016) y Sadri *et al.* (2020).

De hecho, mientras que todos los componentes principales del sistema inmunitario adaptativo están completamente desarrollados un mes antes del na-

cimiento en el ternero (Chase, 2018), el sistema inmunitario innato en el recién nacido es inmaduro y se supone que la producción endógena de haptoglobina es baja como la síntesis hepática. de haptoglobina aún no está completamente desarrollada en terneros recién nacidos (Sadri *et al.*, 2020).

Los resultados recogidos en el presente estudio aportan nuevas hipótesis sobre los conocimientos actualmente disponibles sobre la adaptación fisiológica de las vacas durante el parto y de los terneros durante el inicio del período neonatal. En particular, este estudio sugiere que la función inmunológica durante la preñez en las vacas se encuentra en un estado activo en lugar de debilitado, y que el eje HPA puede desempeñar un papel importante en los ajustes inmunomoduladores que ocurren durante el período de transición en las vacas.

Los resultados también confirman que el período neonatal impone una respuesta adaptativa inmediata de la descendencia a la vida extrauterina, caracterizada por varios cambios fisiológicos. Aunque los terneros nacen con células completas y otros componentes que forman la base de la inmunidad innata y adaptativa, el metabolismo hepático, así como la interacción entre el eje HPA, la respuesta inmunitaria y la respuesta inflamatoria, no están completamente desarrollados al nacer.

Además, de acuerdo con el presente estudio, se puede afirmar que la IL-6 medida en vacas durante el parto puede afectar significativamente también a los terneros en las primeras 24 horas después del parto, debido a la transferencia de esta citocina a través del calostro. Por el contrario, aunque los niveles de cortisol en sangre medidos en vacas paridas influyen en los de los terneros al nacer, podemos suponer que el cortisol se transfiere de la vaca al ternero solo a través de la placenta, y no con el calostro.

Los lectores interesados en la bibliografía de este artículo pueden consultar en <https://www.ruminantia.it/stress-e-risposta-infiammatoria-in-bovine-e-loro-vitelli-durante-il-parto-e-nel-periodo-neonatale/?fbclid=IwAR3bRur23wBatEEOA3cyomj-3n7EeWLYPlqEoEVmXnpHTT-P9y2hEbRyn84>

## Recuerda Programa I-SA



Programa de recogida de información, con la colaboración de ganaderos y veterinarios, de las principales patologías para el control y mejora de la salud animal en la ganadería de vacuno lechero.

Se recogen datos sobre casos de cetosis, fiebre de la leche, desplazamiento de abomaso, abortos, metritis, retención de placenta, mamitis, neumonía y otras patologías.