

Mecanismos biológicos de la *programación fetal*

Paula Tríbulo

Instituto de Reproducción Animal Córdoba (IRAC), Argentina.

Ponencia presentada durante el 14 Simposio Internacional de Reproducción Animal.

Instituto Reproducción Animal Córdoba – IRAC- Argentina 2022



Las consecuencias negativas del estrés por calor ambiental en la productividad y el bienestar del ganado lechero son duraderas y parecen extenderse a lo largo de varias generaciones. Es bien reconocido que la exposición directa al estrés por calor en vacas lecheras lactantes afectará la salud animal, la fertilidad y la producción de leche. Sin embargo, existen consecuencias productivas negativas incluso cuando las vacas están expuestas a estrés por calor durante el período seco. Este período es un estado no lactante iniciado durante las últimas seis a ocho semanas de gestación y completado al parto (*es decir, el comienzo del próximo ciclo de lactancia*). Se ha demostrado previamente que las vacas expuestas al estrés por calor durante el período seco manifiestan una reducción en la producción de leche de 3 a 7,5 kg/d y experimentan mayor incidencia de trastornos de salud en la siguiente lactancia (*Tao et al., 2013*), en comparación con vacas enfriadas durante el período seco. El período seco coincide, además, con la gestación tardía, un período de rápido crecimiento fetal, donde el feto extrae nutrientes a través de la placenta para acumular el 60% de su peso al nacer (*Bauman et al., 1980*).

¿Qué nos hace pensar en que el estrés calórico materno puede afectar al feto en desarrollo? Por un lado, un feto en desarrollo no puede controlar su temperatura corporal independientemente de la madre, ni puede escapar a la influencia y los cambios en el entorno materno (*Laburn et al., 2000*). Es importante considerar que la termorregulación fetal en el útero está restringida a la producción de calor metabólico fetal y la transferencia de calor madre-hijo. El intercambio de calor fetal con la madre se produce en gran parte a través de la circulación fetal-placentaria, lo que explica aproximadamente el 85% de la pérdida de calor fetal total con el intercambio restante a través de las membranas fetales, líquido amniótico y la pared uterina (*Laburn et al., 2000; Asakura 2004*). Por lo tanto, las alteraciones en la temperatura de base materna pueden afectar la temperatura fetal. Sin embargo, la medida en que la

hipertermia fetal puede alterar el metabolismo y el desarrollo fetal requiere más investigación. Además, se ha reportado que las vacas estresadas por calor en el período seco tienen menor concentración sistémica de hormonas placentarias circulantes como sulfato de estrona y proteína B específica de la preñez que, sumada a la reducción del peso de la placenta, refleja un deterioro de la función placentaria (*Collier et al., 1982; Thompson et al., 2013*). Además, el estrés por calor reduce el flujo sanguíneo placentario (*Reynolds et al., 2006*) y la combinación de estos factores crea un entorno de restricción de nutrientes en el útero que limita el crecimiento fetal.

Asimismo, investigaciones emergentes del grupo de *Dr. Dahl* en la Universidad de Florida identificaron características morfológicas específicas de las placentas que diferían entre vacas estresadas por calor o enfriadas durante el período de secado con potencial afectación de la función placentaria y el crecimiento de los terneros (*Potadle et al., 2019*). Específicamente, este grupo reportó que las vacas expuestas al estrés por calor durante el período seco tuvieron una mayor incidencia de teratomas placentarios y una mayor relación peso de cotiledones/peso placentario en comparación con madres enfriadas, lo que puede explicar, al menos parcialmente, la reducción del peso al nacimiento observado en las hijas de vacas estresadas por calor. Contradictorio a resultados de otros grupos, estas madres estresadas por calor tenían un mayor peso placentario, peso de cotiledones, área de superficie cotiledónea, número de cotiledones y peso de la membrana.

Discrepancias entre los estudios que informan placentas más livianas versus más pesadas después del estrés por calor de la gestación tardía pueden ser atribuidas a diferencias entre diseños experimentales, potencial crecimiento compensatorio para contrarrestar el flujo reducido de sangre e hipoxia, o el gran número de anomalías placentarias en el presente estudio, que aumentaron el peso de la placenta pero inhibieron la entrega efectiva de nutrientes al ternero (*Collier et al., 1982; Reynolds et al., 2006; Thompson et*

al., 2013; Potadle et al., 2019). A continuación, revisaremos los resultados negativos específicos y los procesos fisiológicos que explican los efectos del estrés por calor en la gestación tardía en el ganado lechero.

Efecto del estrés calórico pre natal en el crecimiento pre y pos natal

Los terneros expuestos al estrés por calor al final de la gestación nacen con un peso promedio de 4.0 kg menos (9%) en comparación con los terneros nacidos de vacas a las que se les proporcionó reducción de calor durante el período seco. Las diferencias entre los pesos al nacer de los terneros estresados por calor y enfriados en el útero varían entre 0,6 kg y 13 kg ($p < 0,001$) (*Monteiro et al., 2016; do Amaral et al., 2009*). Las disparidades entre los estudios pueden atribuirse a la gravedad y duración del estrés por calor durante el final de la gestación, ligeras diferencias en la longitud de la gestación u otras discrepancias fisiológicas desconocidas, como la regulación genética y epigenética durante la concepción y la gestación. Sin embargo, hay consistencia entre los estudios en la observación de un peso al nacimiento reducido después del estrés por calor en el útero.

De hecho, el peso reducido al nacer de los terneros estresados por calor en el útero se atribuye a una combinación del efecto directo del estrés por calor sobre la hipertermia fetal y el deterioro de la placenta, discutida anteriormente, así como a una reducción en la duración de la gestación. Comparado con vacas provistas de enfriamiento por evaporación, las vacas estresadas por calor tienen una duración de gestación en promedio 2 d más corta. Durante la última semana de gestación, el feto bovino crece a un ritmo de 0,4 a 0,6 kg/día (*Muller et al., 1975*). Por lo tanto, esta menor duración de la gestación puede contribuir parcialmente a la reducción de peso fetal. Mientras que la disminución del peso al nacimiento de terneros gestados en vacas con estrés por calor es una consecuencia unánime entre

estudios experimentales; la reducción de la duración de la gestación es controvertida. Algunos estudios no encontraron diferencias en la duración de la gestación entre bovinos expuestos a estrés por calor o enfriamiento por evaporación (Monteiro et al., 2016; Tao et al., 2014; Dado-Senn et al., 2020). Esta discrepancia permite identificar que el menor peso al nacimiento no se debe exclusivamente a la reducción de tiempo del crecimiento en preñeces más cortas, sino que el estrés por calor al final de la gestación podría alterar diversos mecanismos fisiológicos que conducen a un menor peso al nacimiento de los terneros.

El estrés por calor al final de la gestación puede causar efectos de arrastre en el crecimiento y desarrollo de la progenie. Investigaciones de la Universidad de Florida informaron una ganancia de peso diaria (GPD) antes del destete más baja en terneros con estrés por calor en el útero comparado con terneros enfriados en el útero (Monteiro et al., 2016; Skibieli et al., 2017; Laporta et al., 2016; Dado-Senn et al., 2020). De hecho, Dado-Senn et al. (2020) evaluaron el impacto de la exposición al estrés por calor tanto prenatal como posnatal en la productividad de los terneros, incluido GPD, y encontraron que los terneros enfriados posnatalmente tenían un mayor consumo de materia seca que no se traducía en aumento de peso corporal mejorado. En cambio, GPD fue impulsada completamente por la reducción del estrés por calor prenatal por el cual los terneros estresados por calor en el útero pesaron 2,4 kg menos al nacer y 6,6 kg menos al destete con una disminución del 10% en GPD en comparación con terneros enfriados en el útero (Dado-Senn et al., 2020). Estos resultados sugieren que en el útero el estrés por calor ejerce una influencia fuerte y persistente sobre el aumento de peso corporal posnatal de las terneras. Más investigación es necesaria para determinar los mecanismos por los cuales el aumento de peso corporal desde el nacimiento hasta el destete persiste; algunas hipótesis incluyen alteraciones en las vías metabólicas a través de diferencias de desarrollo de ciertos órganos, perturbaciones endocrinas o

programación intrauterina de órganos y tejidos. Los pesos corporales en etapas más avanzadas de crecimiento de los terneros también diferían entre grupos de animales gestados o no bajo estrés por calor. En promedio, los terneros nacidos de madres estresadas por calor al final de la gestación pesaron 7,3 kg menos al destete en comparación con terneros nacidos de madres enfriadas. Hay menos informes determinando el efecto del estrés por calor en el útero sobre el peso corporal de la vaquillona después del destete (Monteiro et al., 2016b; Tao et al., 2012b). En un estudio retrospectivo de Monteiro et al. (2016b), el impacto del estrés por calor intrauterino en el peso corporal de la vaquilla persistió hasta el año de edad, de modo que las vaquillas estresadas por el calor en el útero tuvieron menor peso mensual hasta los 12 meses de edad en relación con las vaquillonas gestadas en madres enfriadas. En el momento del parto y a través de la primera lactancia, sin embargo, no hubo diferencias en el peso corporal entre los grupos (Tao et al., 2012b). Es necesario continuar investigando para determinar si la reducción de la ganancia de peso desde el nacimiento hasta el año de vida contribuye a la pérdida de productividad de los fetos estresados por calor en el útero de vacas lecheras.

Uno de los mecanismos directos por los cuales el estrés calórico prenatal programa a la cría para crecer menos en su vida pos natal, es a través de alteraciones metabólicas. El metabolismo de los terneros antes del destete se ve afectado por el estrés por calor al final de la gestación. La influencia del estrés por calor prenatal en el consumo de alimento es difícil de determinar, ya que los informes no muestran diferencias en consumo de alimento entre terneros estresados por calor en el útero y terneros enfriados (Monteiro et al., 2016; Dado-Senn et al., 2020). Aunque el consumo de alimento no difiere, Dado-Senn et al. (2020) encontraron que los terneros estresados por el calor antes del nacimiento requerían más instancias de alimentación por sonda esofágica para cumplir con los requisitos de ingesta mínima diaria, afectando el bienestar,

la salud y la nutrición (Dado-Senn et al., 2020; Brisville et al., 2013). Se ha postulado que el estrés por calor en el útero puede programar al ternero para que tenga un metabolismo alterado que podría reducir la motivación de alimentación.

Otros efectos del estrés por calor en el período prenatal incluyen, menores concentraciones plasmáticas de insulina, prolactina y factor de crecimiento similar a la insulina-I pero sin cambios en glucosa, ácidos grasos no esterificados (NEFA), o concentraciones plasmáticas de β -hidroxibutirato (BHBA) dentro de las 2 h posteriores al nacimiento (Guo et al., 2016). Después del consumo de calostro, los terneros nacidos de madres estresadas por calor tienen mayor insulina circulante en la primera semana de vida en relación con los nacidos de madres enfriadas (Tao et al., 2013). Además, se realizaron pruebas de tolerancia a la glucosa (GTT) y desafíos de insulina (IC) antes y después del destete en terneros expuestos a estrés por calor o enfriamiento al final de la gestación (Monteiro et al., 2016; Tao et al., 2014). Los terneros estresados por calor intrauterino tuvieron un metabolismo de glucosa más rápido después del GTT y una disminución más lenta de la concentración de insulina después de IC; después del destete, los terneros estresados por el calor intrauterino tuvieron una eliminación de glucosa más rápida durante GTT e IC. Resultados similares en el modelo ovino demuestran una elevada utilización de la glucosa, secreción de insulina inhibida y secreción de insulina estimulada por glucosa variable en cordeiros expuestos a estrés por calor en el útero (es decir, crecimiento intrauterino restringido; IUGR) (Camacho et al., 2017; Limesand et al., 2013; Yates et al., 2019). Mejora de la respuesta de insulina después del estrés calórico intrauterino podría ser indicativo de adaptaciones metabólicas para acumular energía en tejidos periféricos como el tejido adiposo y muscular y disminuir el crecimiento magro (Tao et al., 2013). Estas adaptaciones pueden contribuir a alteraciones en la ganancia de peso corporal hasta el año de edad, acelerando la adiposidad puberal con

LS

HACIENDA
EL CANEY



Referentes del
BRAHMAN ROJO *en*
Colombia y el mundo.



consecuencias sobre la producción de leche y el crecimiento mamario (Silva et al., 2002). Así, las respuestas adaptativas del metabolismo y, en última instancia la composición corporal, son consistentes con una menor productividad en la madurez.

Uno de los mecanismos indirectos por los cuales el estrés calórico pre natal programa a la cría para crecer menos en su vida pos natal, es a través de alteraciones en el sistema inmune. El estrés por calor al final de la gestación afecta negativamente el estado inmunitario de las terneras lecheras, a través de la transferencia pasiva fallida de inmunoglobulinas (Ig), un proceso vital para la supervivencia neonatal. Diversos estudios de la Universidad de Florida demuestran que los terneros estresados por calor en el útero alimentados con calostro fresco o combinado congelado tienen concentraciones séricas de IgG más bajas a las 24 h después del nacimiento, y/o menor eficiencia aparente de absorción de IgG en comparación con terneros enfriados en el útero (Tao et al., 2012b; Laporta et al., 2016; Dado-Senn et al., 2020). El éxito de la transferencia inmune pasiva tiene un componente materno, basado en la cantidad de IgG en el calostro; y un componente de la descendencia basado en la capacidad de absorción de IgG (Quigley et al., 1998). El efecto del estrés calórico sobre la concentración de IgG en calostro es aún controvertido (Tao et al., 2012b; Monteiro et al., 2014; Dado-Senn et al., 2019, 2020; Nardone et al., 1997; Adin et al., 2009; Laporta et al., 2017). Sin embargo, cuando se estudió el componente de la descendencia en la transferencia inmune pasiva, se encontró que los terneros nacidos bajo estrés por calor en el útero tuvieron una menor eficiencia aparente de absorción de IgG en comparación con terneros enfriados en el útero (Monteiro et al., 2014). Estos datos respaldan aún más la idea de que la inmunidad pasiva alterada en la ternera expuesta al estrés por calor en la última etapa de la gestación, es causada por una absorción deficiente de IgG. Uno de los mecanismos por los cuales la capacidad de absorción se ve disminuida, es la alteración en el cierre del epitelio

intestinal. Un estudio de Ahmed et al. (2016) documentó que los terneros nacidos de madres estresadas por calor al final de la gestación tuvieron un aumento en la tasa de apoptosis de enterocitos yeyunales tanto antes como después de la ingestión de calostro, indicativo de cierre intestinal acelerado y alteración del sistema de transferencia inmunitaria pasiva (Ahmed et al., 2016).

Más allá de la transferencia inmunitaria pasiva, el estrés por calor al final de la gestación puede afectar la inmunidad mediada por células del ternero posnatal. Los terneros estresados por calor en el útero tenían menor proliferación de células mononucleares en sangre periférica en relación con terneros enfriados en el útero (Tao et al., 2012b). Además, el estrés calórico intrauterino al final de la gestación resulta en un aumento de la proliferación de leucocitos en sangre entera, evidenciado por un mayor porcentaje de neutrófilos y linfocitos a los 42 días de edad (Monteiro et al., 2014).

Otro indicador del efecto negativo que tiene el estrés calórico materno en la competencia inmune de la progenie es la tasa de supervivencia de esta. Por un lado, terneros sometidos a estrés por calor intrauterino tuvieron una tasa de mortinatos de alrededor del 4%, contra ausencia de mortinatos entre los terneros enfriados en el útero (Monteiro et al., 2016b; Almeida et al., 2019). Existen ventanas específicas del desarrollo en las que las hembras gestadas bajo estrés por calor experimentan menor posibilidades de supervivencia incluyendo el período pre puberal (Monteiro et al., 2016b), antes del primer servicio, (Almeida et al., 2019) y después de la primera lactancia (Monteiro et al., 2016b).

Por lo tanto, la reducción del estrés por calor en el útero representa una oportunidad importante para mejorar la vida útil del rodeo. Si bien las razones para abandonar el rodeo son diversas, gran parte del descarte se debe la salud de la vaquillona, reproducción y producción de leche. En primer lugar, los desafíos inmunitarios en la vida temprana en terneras que experimentaron estrés por calor en el útero contribuyen a la disfunción

inmunológica y al aumento de morbilidad. De hecho, las afecciones principales causales de muerte o descarte pre destete incluyen malformación, septicemia, ombligo infección, neumonía y retraso del crecimiento (Monteiro et al., 2016b). Además, un análisis retrospectivo de 5 años encontró que las hembras que experimentaron estrés por calor en el útero tuvieron mayor número de servicios por concepción y mayor edad a la primera preñez (Monteiro et al., 2016b).

En cuanto a ventanas más avanzadas de desarrollo, se ha reportado que las razones por las cuales las vaquillas abandonan el rebaño alrededor de la pubertad incluyen características genéticas, retraso del crecimiento, mastitis y ovarios infantiles, muchos de los cuales son indicativos de alteración del rendimiento reproductivo. Finalmente, aunque no se incluye en los análisis retrospectivos, es lógico postular que las hijas de madres estresadas por calor pueden ser eliminadas antes del rodeo debido a una reducción en el rendimiento productivo.

Efecto del estrés calórico pre natal en la producción de leche de la progenie

Se realizaron dos análisis retrospectivos durante un período de 5 años (2007-2011) y un período de 10 años (2008-2018) de estudios del mismo diseño experimental realizados en la Universidad de Florida para evaluar el impacto del estrés por calor durante la última etapa de la gestación en el desempeño de la progenie a través de múltiples generaciones y lactancias (Monteiro et al., 2016b; Almeida et al., 2019). Los animales de estos estudios fueron manejados de manera idéntica después del nacimiento y enfriado al parir. Las hijas de madres estresadas por calor producen menos leche a lo largo las primeras 35 semanas de producción en su primera (1,3 a 5,1 kg/d), segunda (1,9 kg/d) y tercera lactancia (6,7 kg/d) en comparación con las hijas de madres enfriadas (Monteiro et al., 2016b; Almeida et al., 2019; Skibieli et al., 2018). Asimismo, el estrés calórico materno resultó en menor contenido

de grasa, proteína y lactosa en la leche a lo largo de las lactancias de esas hembras gestadas sin enfriamiento materno. La disminución en la producción de leche no fue asociada al menor peso al nacimiento ni a duración de la gestación (Monteiro *et al.*, 2016b; Skibieli *et al.*, 2018).

Estos datos ponen en evidencia que el estrés por calor materno al final de la gestación tiene un efecto duradero y permanente en el desarrollo y la función de la glándula mamaria de la progenie, reflejado por una menor producción de leche a lo largo de múltiples lactancias de hembras estresadas por calor en el periodo prenatal. Uno de los mecanismos directos por los cuales el estrés calórico pre natal programa a la cría hembra para producir menos leche en su vida pos natal, es a través de un desarrollo aberrante de la glándula mamaria. Este desarrollo deteriorado como consecuencia del estrés por calor en el útero está coordinado, en parte, por alteraciones en la microestructura del tejido mamario, procesos celulares y regulación epigenética (Skibieli *et al.*,

2018, 2018b). El grupo de Dra. Laporta determinó que estrés por calor en el útero puede alterar la estructura del tejido mamario y los procesos celulares en la glándula mamaria, a través de evaluaciones histológicas de biopsias tomadas de glándula mamaria de hembras gestadas bajo condiciones de estrés calórico o con sistema de enfriamiento, a los 21 y 42 días en leche de la primera lactancia (Skibieli *et al.*, 2018). El tejido mamario de hembras expuestas a estrés calórico intrauterino se caracteriza por tener alvéolos más pequeños compuestos por menos células epiteliales y una tasa más baja de proliferación de células epiteliales mamarias. Esto es indicativo de una capacidad secretora reducida debido a un desarrollo mamario aberrante, que persiste más de dos años después del insulto gestacional.

Más allá de la estructura celular, la exposición al estrés por calor gestacional puede afectar el fenotipo de la progenie a través de modificaciones epigenéticas, particularmente relacionadas con el desarrollo de células mamarías y la síntesis de leche (Singh *et al.*, 2012).

Además, se han identificado regulaciones epigenéticas (*metilación diferencial del ADN*) inducida por estrés por calor intrauterino de órganos metabólicos cuya participación en la síntesis de leche es crítica, como la glándula mamaria y el hígado (Skibieli *et al.*, 2018b).

Impacto del estrés por calor al final de la gestación en la termorregulación de la progenie

Mientras que el impacto del estrés por calor intrauterino en la termorregulación postnatal de la progenie ha sido estudiado en el modelo porcino (Johnson *et al.*, 2013, 2015), poca literatura ha abordado este fenómeno en el ganado lechero. Desde el nacimiento hasta los 28 días de edad, los terneros estresados por calor en el útero tienen una temperatura rectal más alta en relación con los terneros enfriados en el útero (Laporta *et al.*, 2017). En un estudio de Dado-Senn *et al.* (2020), terneros nacidos de madres estresadas



por calor o enfriadas durante la gestación tardía fueron expuestos a estrés por calor o enfriamiento postnatal por 56 d. Respuestas termorreguladoras (*respiración y frecuencia cardíaca; y temperatura rectal y de la piel*) revelaron notables interacciones prenatales y posnatales. Por ejemplo, en la tarde, los terneros expuestos al estrés por calor tanto prenatal como posnatal tenían la tasa de respiración más alta, mientras que los terneros prenatalmente estresados por el calor y luego posnatalmente enfriados tenían la tasa de respiración más baja durante todo el día (*Dado-Senn et al., 2020*). Además, los terneros continuamente estresados por el calor tenían temperaturas rectales elevadas por la tarde, congruentes con el modelo porcino (*Johnson et al., 2013*), y terneros expuestos al enfriamiento prenatal, el estrés por calor posnatal tuvo la frecuencia cardíaca más baja en comparación con otros grupos de tratamiento.

Estos datos sugieren que el estrés por calor pre natal conduce a una programación que prepara a la cría para el entorno posnatal. De todos modos, se requiere de más investigaciones para comprender si esta programación es en virtud de preparar a la cría para un ambiente pos natal similar u opuesto al experimentado en el útero; y para dilucidar los mecanismos por los cuales el calor programa diferentes órganos para promover la homeostasis térmica después del nacimiento.

Impacto del estrés por calor alrededor de la concepción en la progenie

Como discutimos anteriormente, el período periconcepcional es una ventana del desarrollo en la cual el embrión es particularmente susceptible modificaciones epigenéticas. De hecho, muchos embriones no sobreviven a un insulto de estrés, especialmente si ocurre antes del día 6 después de la fertilización (*Ealy et al., 1993; Sakatani et al., 2004*). Sin embargo, aún se desconoce qué sucede con los embriones que sobreviven al estrés por calor periconcepcional y eventualmente entran en el rodeo de ordeño. No conocemos

evidencias de los efectos duraderos mediados por el desarrollo evaluados entre dos años y medio a tres años y medio después de que el ovocito o el embrión están expuestos al estrés por calor. Investigaciones anteriores han demostrado la existencia de distintas consecuencias del ambiente periconcepcional en la descendencia de otras especies (*Steegers-Theunissen et al., 2009; Gould et al., 2018*), mientras que se sabe poco sobre este fenómeno en el ganado lechero.

Podríamos pensar en dos escenarios, uno en el cual el estrés por calor alrededor de la concepción estaría asociado con una producción alterada de leche, pero podría imaginar que esto se manifieste como un aumento o una disminución. Si el estrés por calor periconcepcional actuara como un factor de selección de los embriones más aptos, haciendo que sólo sobrevivan los mejores embriones, la producción de leche de individuos que habían estado estresados por calor alrededor el tiempo de concepción podría ser mayor que el promedio. Si, por el contrario, el estrés por calor periconcepcional causó cambios perjudiciales dentro del embrión en desarrollo, la producción de leche de las vacas expuestas sería más baja que la de los animales contemporáneos concebidos termoneutrales.

En un análisis retrospectivo de datos recopilados de Georgia, Florida y Texas, estados con condiciones de verano muy cálidos y húmedos; las vacas se clasificaron como concebidas en condiciones termo neutras o de estrés por calor (*si su fecha calculada de concepción fue durante diciembre, enero o febrero, o durante junio, julio o agosto; respectivamente*) (*Brown et al., 2015, 2016*) La primer evidencia del efecto perjudicial del estrés calórico alrededor de la concepción sobre la progenie fue el número de registros disponibles de cada estación, ya que había un menor número de vacas disponibles para incluir en el análisis en el grupo concebido bajo condiciones de estrés por calor (*n = 141,365 vs 94,440 para primíparas termoneutrales concebidas y estrés térmico concebidas, respectivamente; n = 46.624 frente a 28.841 para multíparas termoneutral-concebido y estrés por calor-concebido, respectivamente*).

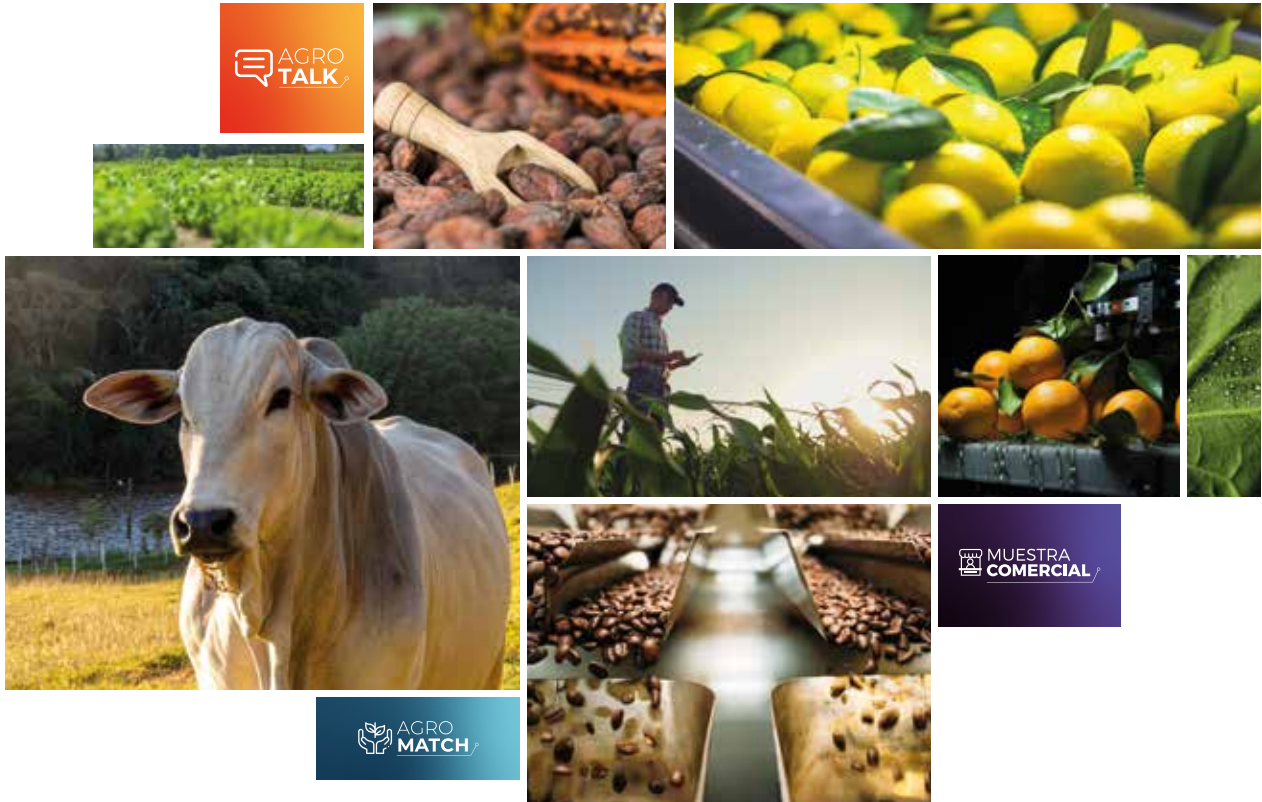
Los datos de producción de leche de estos registros revelan que las vacas concebidas bajo condiciones de estrés por calor consistentemente producen menos leche que las vacas concebidas en condiciones termo neutras (*Rhodes 2020*). Hubo escenarios excepcionales en los cuales no se mantuvo esta relación de producción de leche entre los grupos. Curiosamente, cada vez que se observó una ventaja para las vacas concebidas con estrés calórico fue para las vacas que paren en primavera. Aunque estos estudios no investigaron los mecanismos fisiológicos, los autores interpretan que los patrones generales observados entre estos dos estudios son un resultado directo del fenómeno de coincidencia/desigualdad que gobierna los resultados de programación del desarrollo (*Gluckman et al., 2004; Conradt et al., 2018; Godfrey et al., 2007*). Consideremos, por ejemplo, que las vacas que paren durante la primavera atraviesan el período de transición durante condiciones ambientales templadas y subsecuentemente alcanzan la máxima producción de leche a fines de la primavera o verano, bajo condiciones de estrés calórico.

Este es un ejemplo de “coincidencia”, donde el ambiente alrededor de la concepción coincide con el ambiente posnatal. Entonces, en términos generales, las vacas concebidas bajo condiciones de estrés calórico que paren en cualquier otra temporada representaría una “desigualdad” con su entorno posnatal en el momento del pico de producción de leche. Si este razonamiento es correcto, sugiere que el estrés por calor alrededor del tiempo de concepción puede mejorar la termotolerancia y, por lo tanto, ofrecer una ventaja para las vacas concebidas con estrés calórico durante los siguientes periodos de estrés por calor. Mecanismos fisiológicos que podrían explicar esta ventaja en la producción de leche probablemente esté relacionada con la capacidad de termorregular. Un ejemplo de tal mecanismo existe en los cerdos cuyas madres estuvieron expuestas a estrés calórico durante la gestación. Estas las crías tienen una proporción más baja de piel a peso corporal, lo que se cree para mejorar su capacidad de disipar

EXPO AGROFUTURO

23/25 OCT. 2024
CORFERIAS-BOGOTÁ

¡El sector agropecuario se reunirá en este epicentro de **conexiones, negocios y conocimiento!**



Reserva tu stand o participa
como visitante registrándote en
www.expoagrofuturo.com

@expoagrofuturo



Con el apoyo de:



Organizan:





el calor [59]. Adaptaciones similares podrían ocurrir en el ganado y darían lugar a una mayor termo tolerancia durante la edad adulta. Este es sólo un ejemplo que apoya la factibilidad de un resultado positivo resultante de la consistencia de un ambiente estresante pre y pos natal.

Nutrición materna y programación fetal

El plano nutricional materno (Barker, 2004; Wu et al., 2006) es uno de los factores implicados en la programación, partición de nutrientes y en última instancia, el crecimiento, el desarrollo y la función de los principales sistemas de órganos fetales (Wallace, 1948; Wallace et al., 1999; Godfrey y Barker, 2000; Wu et al., 2006; Catón et al., 2007). La trayectoria de crecimiento prenatal es sensible directa e indirectamente a los componentes de la dieta materna desde las etapas de desarrollo embrionario temprano cuando los requisitos nutricionales para el crecimiento del embrión son insignificantes (Robinson et al., 1999). Esto es especialmente relevante porque los nacimientos prematuros y la restricción del crecimiento fetal están

asociados con mayor riesgo de mortalidad y morbilidad neonatal. Las crías que tienen restricción de crecimiento pre natal, no solo corren el riesgo de complicaciones posnatales en el parto, sino que también puede exhibir un crecimiento y desarrollo deficiente, con consecuencias significativas en edades más avanzadas (Barker et al., 1993; Godfrey y Barker, 2000; Barker, 2004; Wu, 2006).

Durante mucho tiempo se ha reconocido que el manejo nutricional durante la gestación es un componente importante de la producción bovina. La restricción del crecimiento fetal intrauterino (RCIU) es un problema que en especies de producción toma relevancia en ciertas circunstancias (Wu et al., 2006) y puede presentarse en numerosas formas de nutrición materna inadecuada.

El concepto de programación de desarrollo tiene sentido biológico considerando que un individuo sufre más hitos del desarrollo en el útero que en la vida postnatal. Durante la primera mitad de la gestación ocurre el máximo crecimiento y desarrollo de la placenta, junto con el proceso de vascularización de esta. El flujo sanguíneo hacia el útero aumenta progresivamente

a medida que avanza la gestación; y más específicamente, el intercambio de nutrientes y oxígeno en la interfaz materno-fetal es vital para un crecimiento y desarrollo fetal óptimo. La placenta del rumiante parece incapaz de extraer cantidades adicionales de nutrientes por unidad de sangre materna en respuesta a la demanda fetal; por lo tanto, aumentar el número de vasos sanguíneos en el sitio del intercambio materno:fetal es absolutamente necesario para optimizar el flujo sanguíneo y, por lo tanto, la transferencia de nutrientes.

Aunque los estudios iniciales sobre la hipótesis del fenotipo ahorrativo, descrito anteriormente, se centraron predominantemente en los efectos de la desnutrición materna, como una dieta baja en proteínas o calorías (Brawley et al., 2003; Hoet et al., 2000; LangleyEvans et al., 2001), estudios recientes han buscado investigar los efectos de la sobre nutrición materna. Una dieta materna rica en grasas refleja más los hábitos alimentarios de la sociedad occidental. Diferente de lo que ocurre en humanos, en los modelos animales hay una similitud en los resultados fenotípicos de la descendencia de madres expuestas

a desnutrición o sobrealimentación. Este fenotipo suele asociarse a crecimiento fetal inapropiado, mediado por el eje del factor de crecimiento de la insulina, seguido por el desarrollo de enfermedades metabólicas en etapas de la vida posnatal (*Larnkjaer et al., 2012; Setia et al., 2009; Chard, 1994*).

Efecto de la nutrición materna en el patrón de crecimiento fetal

La mayor parte del crecimiento del feto bovino (*y de otros rumiantes*) ocurre durante el último tercio de la gestación (*Ferrell et al., 1976; Prior y Laster, 1979*). Consecuentemente, a mitad de la gestación la absorción de nutrientes fetales se vuelve cuantitativamente importante como contribuyente de los requerimientos nutricionales de la madre (*Ferrell et al., 1983*). Por lo tanto, sólo ante una restricción nutricional severa durante la última mitad o el último tercio de la gestación

es que generalmente se observa una reducción de crecimiento fetal bovino. A pesar de que se pueden alterar las características de la placenta por la nutrición durante la preñez temprana y media sin afectar significativamente el tamaño fetal (*Rasby et al., 1990*) o peso al nacimiento (*Perry et al., 1999; 2002*); el desarrollo y crecimiento de los órganos vitales precede al desarrollo de los huesos, músculo y grasa.

Por lo tanto, la mayoría de los tejidos de la carcasa de maduración relativamente tardía se consideran, generalmente, más susceptible a los efectos de la nutrición materna durante las últimas etapas de la preñez cuando es probable que los impactos en el crecimiento fetal sean mayores. Efectos más sutiles en el desarrollo de órganos y tejidos debido a la nutrición materna durante etapas tempranas de la preñez pueden ocurrir, con consecuencias a largo plazo para la salud y el desempeño de la progenie (*Wu et al., 2006*).

Efecto de la nutrición materna en características productivas de la progenie

La restricción nutricional materna en bovinos puede alterar el desempeño del crecimiento de la progenie, en ausencia de diferencias en el peso al nacimiento (*Gardner et al., 2005; Ford et al., 2007*). Los cambios permanentes en el metabolismo posnatal inducido por perturbaciones en la nutrición materna pueden presentar un desafío significativo para los productores ya que las decisiones de manejo nutricional generalmente se basan en, por ejemplo, el peso corporal promedio de un determinado grupo de animales, lo que puede resultar en desnutrición de animales de peso corporal por debajo del promedio o sobrealimentación de animales más pesados que el promedio. Por lo tanto, la información con respecto a los factores que contribuyen



a la variación individual, tales como programación de desarrollo, tiene potencial para mejorar la eficiencia y rentabilidad de los programas de crianza.

La investigación de los efectos nutricionales maternos en el crecimiento de la progenie es muy relevante económicamente para los productores ganaderos. En primer lugar, porque el peso al destete es un factor importante que afecta la rentabilidad del sistema productivo (Reed et al., 2006). Además, la desnutrición fetal ocurre con frecuencia en los sistemas de producción animal, lo que lleva a un crecimiento fetal reducido (Wu et al., 2006). Y finalmente, porque los requerimientos nutricionales de hembras preñadas para parir en primavera que se alimentan con forraje de baja calidad durante el último tercio de gestación, exceden el valor nutritivo del forraje pastoreado (NRC, 1996; Johnson et al., 1998; Cline et al., 2009; Lardy y Catón, 2010).

En un estudio realizado en la Universidad de Wyoming (Long et al., 2011) las vacas fueron asignadas a uno de tres grupos a partir de 45 días de preñez: Control (*alimentadas al 100 % de las recomendaciones del NRC*), Restringidas (*alimentado al 70 % del grupo control*) y R+AA (*alimentado al 70% del grupo control, pero con suplementación de aminoácidos para proporcionar el mismo nivel de proteínal aminoácidos que el grupo control*). Las vacas fueron alimentadas con sus dietas experimentales hasta los 185 días de gestación. Posteriormente, todos los grupos fueron alimentados con la dieta de control. Los terneros nacidos en cada grupo fueron alimentados y manejados como un solo grupo hasta el destete, a los 214 d. Desde el nacimiento, los terneros se criaron normalmente: terneros machos fueron castrados a los 2 meses de edad; destetado a los 210 d; y sometidos a acostumbamiento por 28 días antes de ingresar al corral de engorde durante 195 d. Los terneros fueron faenados y se determinaron las características de la canal.

Al final del período experimental, las vacas restringidas nutricionalmente sin suplementación de aminoácidos fueron alrededor de 40 kg más livianas con un punto menos de condición corporal que las vacas del

grupo control. No hubo efecto de la nutrición materna sobre el peso corporal de los terneros al nacer (36, 39, y 41 kg para Control, Tratamientos Restringido + AA y Restringido, respectivamente) o en la faena. Sin embargo, la composición corporal de los terneros se vio afectada por la dieta materna durante la gestación. La descendencia de vacas restringidas sin suplementación de aminoácidos tuvo menor rendimiento (3.42 vs. 3.03 y 3.01 para Restringido, Restringido + AA y Control, respectivamente). Las canales de res se clasifican numéricamente en una escala de 1 a 5 siendo 1 la calidad más alta y 5 la calidad más baja. Además, los hijos de vacas restringidas nutricionalmente durante los dos primeros tercios de la gestación presentaron adipocitos de mayor tamaño. Las diferencias en la composición de los adipocitos sugieren que el metabolismo de estos terneros fue alterado, lo cual podría explicar en parte, la menor calidad de la canal.

Asimismo, un estudio realizado en Nebraska evaluó los efectos de la nutrición materna sobre el crecimiento de los terneros (Martin et al., 2007). En este estudio de 3 años, las vacas fueron alimentadas con 0 o 0.45kg/d de un suplemento proteico en pastoreo al final de la gestación. Nacieron un total de 170 crías de vacas suplementadas y no suplementadas con similar peso al nacimiento. Sin embargo, el peso corporal a los 205 días fue mayor en los terneros nacidos de madres que recibieron suplemento proteico (226 vs. 218 kg). Además, las hijas de vacas suplementadas fueron más pesadas al momento del diagnóstico de preñez (400 vs. 386 kg), y tuvieron mayor tasa de preñez (93% vs 80%) al primer servicio que las hijas de las vacas no suplementadas.

Los estudios mencionados aquí, y otros (Maresca et al., 2019; Ramírez et al., 2020) ponen en evidencian que la nutrición materna tanto antes como después del parto afectan el crecimiento de los terneros hasta el destete (Perry et al., 1991; Beaty et al., 1994; Spitzer et al., 1995; Stalker et al., 2006), con mayores pesos al destete producidos a partir de vacas en un plano nutricional mejor.

En la mayoría de los estudios mencionados anteriormente, la descendencia se crio al pie de la madre hasta el destete. Por lo tanto, no es posible atribuir los resultados exclusivamente a la nutrición materna pre parto, ya que tanto la nutrición pre parto como el aporte de nutrientes posparto (*lactancia*), contribuyen al crecimiento posnatal y al desempeño de las crías. Algunos investigadores, sin embargo, (Greenwood et al., 1998, 2000; Caton et al., 2007; Swanson et al., 2008; Neville et al., 2010; Meyer et al., 2010b) sí han criado a la descendencia independiente de las influencias maternas posnatales, lo cual debería eliminar los efectos de confusión entre efecto del aporte de nutrientes materno prenatal y postnatal en el rendimiento de la progenie.

Efecto de la nutrición materna en la fisiología reproductiva de la progenie

El origen y la migración de las células germinales a las gónadas en desarrollo es igual en machos y hembras. Cuando las gónadas primordiales comienzan a diferenciarse como ovarios o testículos, las vías de desarrollo de las células germinales divergen, a la ovogénesis en las hembras o a la espermatogénesis en los machos. En un ovario recién especificado, las células germinales entran en la primera fase de la meiosis, la forma especial de la división celular exclusiva de las células germinales que les permite producir células haploides necesarias para la reproducción sexual. En el ovario fetal, la entrada en meiosis se ve como la primera indicación de que las células germinales se han embarcado en la ovogénesis. En un testículo recién diferenciado, las células germinales entran en un período de inactividad mitótica y permanecen en ese estado hasta la llegada a la pubertad cuando comienza la meiosis (Spiller et al., 2012). El momento del desarrollo del tracto reproductivo difiere entre especies y entre sexos; por lo tanto, el efecto de un insulto nutricional puede variar dependiendo de la especie, el momento en que se produce, y sobre el género fetal.



El Mundo del Campo TV E.U



El Mundo del Campo NO SE DETIENE SE TRANSFORMA

ENCUÉNTRENOS EN:

www.elmundodelcampo.tv



Y EN LA APP:

EL MUNDO DEL CAMPO

(Disponible en: Google Play /App Store)

DONDE ENCONTRARÁN:

- * Programas habituales (nuevos)
- * Programas anteriores (archivo)
- * Transmisiones en vivo
- * Votadas de corriente
- * **La Revista Genética Bovina Colombiana**
- * Nuestras redes sociales



@elmundodelcampo

CONTÁCTENOS:



+57 3142962618

Los animales de producción están, a menudo, expuestos a deficiencias nutricionales durante la gestación y la lactancia; los pequeños rumiantes se crían comúnmente en zonas marginales en las que el suministro de nutrientes puede ser escaso y el ganado lechero puede experimentar periodos de balance energético negativo al comienzo y en el pico de lactancia, que coincide con el momento de la inseminación y la gestación temprana.

Estudios en bovinos, encontraron que la restricción nutricional materna durante el primer trimestre de gestación afecta negativamente el desarrollo sexual de la descendencia femenina (Mossa *et al.*, 2013). En particular, las hijas de madres con restricción nutricional (0.6M para los primeros 110 días de gestación; primer tercio de gestación) mostraron menor número de folículos antrales, menor concentraciones de AMH y mayor concentraciones de FSH aunque tuvieron similares pesos al nacer, tasas de crecimiento posnatal (hasta las 95 semanas de edad), edad de llegada a la pubertad, metabolismo de la glucosa y las respuestas a estrés en comparación con la descendencia de madres en el grupo control (1.2M). Curiosamente, las terneras nacidas de madres con restricciones nutricionales también tenían una aorta agrandada y un aumento de la presión arterial en comparación con las del grupo control. Se desconoce si tales fenotipos fueron consecuencias directas de la desnutrición materna o si la función vascular comprometida disminuyó la reserva ovárica y la fertilidad potencial. Este estudio proporciona evidencia de un impacto negativo de la desnutrición materna en la capacidad reproductiva de la descendencia adulta, pero no investigó los mecanismos que medió el efecto de la desnutrición materna sobre la reserva ovárica en la descendencia. Sin embargo, un aumento en la concentración de testosterona materna se detectó durante la restricción dietética en un estudio realizado en la Universidad de Dublin (Mossa *et al.*, 2013).

Otro estudio realizado en bovinos proporciona evidencia del efecto negativo de la desnutrición temprana en el desarrollo gonadal femenino.

Vaquillonas nacidas de madres que recibieron una dieta baja en proteínas durante el primer trimestre seguida de una dieta alta en proteínas durante el segundo trimestre de preñez tenían folículos más pequeños y menos folículos primordiales y primarios y folículos antrales sanos en vida adulta (Sullivan *et al.*, 2009).

Estudios que investigan la desnutrición materna y la reproducción de la descendencia en bovinos son limitados, probablemente debido a los altos costos de tales ensayos afectados por la duración de la gestación en esta especie. De todos modos, los hallazgos reportados aquí coinciden en que la desnutrición materna durante el primer tercio de la gestación está inversamente asociada con varios marcadores de eficiencia reproductiva en la descendencia femenina.

Como se menciona anteriormente, el estudio de la sobre nutrición en animales domésticos ha recibido recientemente atención considerable, principalmente como modelo para humanos ya que la obesidad se ha convertido en una epidemia mundial y las dietas con altas concentraciones de grasa y/o azúcar son lamentablemente comunes en mujeres embarazadas. Sin embargo, el número de estudios que investigan el posible vínculo entre la sobre nutrición materna y la fertilidad en la descendencia es limitada.

En bovinos, un estudio informó que el aumento de la ingesta materna durante la gestación tardía no tuvo efecto sobre la edad de la pubertad o el número de folículos antrales de las crías hembras, pero una mayor proporción de terneras nacidas de madres alimentadas con una dieta alta en nutrientes durante el tercer trimestre parieron dentro de los primeros 21 días de su primera temporada de parto (Cushman *et al.*, 2014). Este estudio proporciona evidencia de un efecto positivo moderado de una dieta con altos niveles nutricionales durante el último tercio de la gestación sobre la eficiencia reproductiva en las crías hembras. Es importante destacar que el desarrollo de la reserva ovárica y la edad de llegada a la pubertad no se vieron afectados por la dieta materna, probablemente porque las dietas

diferenciales se impusieron durante la gestación tardía, cuando los folículos ya están formados.

En cuanto al efecto de la nutrición materna en la fisiología reproductiva de la descendencia macho, se ha reportado que los terneros prepúberes cuyas madres fueron alimentadas con una dieta baja en proteínas y en niveles de energía durante el primer y segundo trimestre de la gestación tuvieron aumento de las concentraciones de FSH prepuberal y del volumen testicular en comparación con terneros nacidos de madres alimentadas con una dieta rica en proteínas, lo que sugiere un efecto nocivo de dietas elevadas en proteínas y energía en el primer trimestre de gestación sobre el desarrollo reproductivo de los terneros (Sullivan *et al.*, 2010).

Estos estudios, aunque limitados en número, sugieren que en bovinos la alimentación materna, desde la subnutrición como la sobre alimentación, puede comprometer el potencial reproductivo de la descendencia tanto femenina como masculina.

Conclusiones

Los procesos epigenéticos y genéticos siempre actúan en concierto para regular la expresión génica y la fisiología de un organismo. La herencia transgeneracional mediada epigenéticamente es un proceso fisiológico normal. Sin embargo, la exposición a diferentes condiciones ambientales, durante ventanas críticas de desarrollo, puede resultar en la herencia de epimutaciones en la línea germinal con fenotipos alterados por dos o tres generaciones.

La creciente evidencia de programación fetal en bovinos impulsa la consideración a nivel productivo, para minimizar condiciones de manejo que promuevan un ambiente uterino subóptimo, y para aprovechar la oportunidad de programar fenotipos pos natales más eficientes. 6