



- SHAVER R.D. 2008. Pages 128-133 in Proc. 6th Mid-Atlantic Nutr. Conf., Timonium, MD.
- SNIFFEN y col. 2009. Proc. Cornell Nutr. Conf., Pg 148
- STAPLES, C.R. 2007. Proc. 44th Florida Dairy Production Conference. Gainesville, FL
- STROBEL, H.J., y J.B. RUSSELL. 1986. Journal of Dairy Science 69:2941-
- VAN NEVE, C.J.L y DEMEYER D.I. 1996. Repro-

duction Nutrition et Development, 36:53-63.

- VEIRA, D. M., y col. 1980. Journal of Animal Science 50:945-951.
- ZINN, R. A. Y col. 1995. Journal of Animal Science 73: 1239-1245.

LA NUTRICIÓN EN EL CONTROL DEL ESTRÉS EN BOVINOS

Rosa DE, Ventura MB, Fazzio LE, Testa JA, Mattioli GA¹.

Laboratorio de Nutrición Mineral. Fac. Cs. Veterinarias. La Plata Argentina

¹Correspondencia: mattioli@fcv.unlp.edu.ar

RESUMEN

Si bien el concepto subjetivo del fenómeno del estrés animal resulta familiar, no es menos cierto que también su uso generalmente es vago y superficial. Resulta adecuado puntualizar qué cambios orgánicos ocurren en situaciones de estrés, cómo afectan al animal y qué factores nutricionales podrían aliviar estas consecuencias. El factor común a todos los tipos de estrés es la acumulación de radicales libres, vale decir que deberíamos hablar de manera genérica de estrés oxidativo. Los radicales libres, denominados con mayor corrección especies reactivas, son productos tóxicos que se originan por la actividad metabólica celular. Por ende, cuanto mayor es la actividad metabólica, mayor la producción de radicales libres. Estos últimos son dañinos porque lesionan los tejidos del animal, y estas alteraciones oxidativas deben repararse para luego reiniciar procesos productivos, como crecer, gestar o producir leche. Otra fuente importante y permanente de radicales libres es el sistema inmune, no sólo porque posee alta actividad metabólica, sino además porque genera estos radicales para usarlos como arma química contra microorganismos. Cuando el organismo genera más radicales libres de los que puede inactivar, los propios generadores de radicales libres sufren fallas y se vuelven ineficientes, vale decir que la productividad del animal y su capacidad inmune comienzan a fallar. Los mecanismos de inactivación de radicales libres constituyen las defensas antioxidantes, muchas de las cuales son aportadas por la dieta. De este modo la nutrición se asocia con defensa contra el estrés, específicamente contra el estrés oxidativo. Los componentes de la dieta empleados en las defensas antioxidantes son vitaminas y

minerales. Entre las primeras es esencial la vitamina E, y después aquellas que la secundan, como las vitaminas A y C. Entre los minerales son importantes el cobre, el zinc, el manganeso y el selenio, entre otros. Cuando estas defensas no cubren la producción de radicales libres se genera estrés oxidativo, bajan los parámetros productivos, la capacidad inmune y finalmente la función reproductiva.

I. INTRODUCCIÓN

Si bien toda generalización provoca errores, la comprensión del concepto del estrés debe ser llevado a un terreno práctico y comprensible. Resulta claro que diferentes situaciones generan estrés, como por ejemplo un arreo, un manejo de manga, un cambio de dieta, un cambio de orden social, una intervención quirúrgica, y por supuesto la respuesta inmune para solucionar una enfermedad o la simple respuesta vacunal, entre otros factores. Cabe preguntarse entonces qué poseen en común todos estos factores estresantes. La respuesta es que todos ellos deben ser superados con gasto de energía. Por esta razón la propia actividad productiva, ya sea el crecimiento de los terneros, la producción de leche o la gestación son todos gastos de energía. Lamentablemente la generación de energía en los sistemas biológicos lleva irremediablemente a la formación de especies reactivas de oxígeno (ERO), llamadas vulgarmente radicales libres. Estas ERO son capaces de causar daño en los tejidos, llamado de manera genérica "daño oxidativo". Existen mecanismos para evitar el daño oxidativo, que en conjunto se denominan "defensas antioxidantes". En consecuencia, existe una formación inevitable de ERO pero también existen mecanismos de de-



fensa, y depende de cuál de los dos sea más importante son las consecuencias, y en el caso en que las ERO saturen la capacidad de las defensas se genera estrés oxidativo, vale decir un daño que debe repararse con más gasto de energía, y lamentablemente con nueva formación de ERO. Cuando el animal enfrena esta situación lo que hace es privilegiar las funciones más importantes y reparar el daño, desviando la energía que en condiciones no estresantes se usaban para producir carne, hueso o leche. Vale decir que la productividad del animal decrece.

El sistema inmune pasa a ser un actor importante en el estrés oxidativo, en parte porque gasta una gran cantidad de energía, generando ERO, pero además genera ERO como armas químicas dentro de sus células líticas, ya sean polimorfonucleares, linfocitos NK, macrófagos, etc. Por esta razón el sistema inmune es dependiente de buenas defensas antioxidantes, y cuando no llegan a evitar el estrés oxidativo el propio sistema inmune comienza a fallar. Una falla del sistema inmune hace que los tiempos de resolución y las lesiones propias de las infecciones aumenten, todo lo cual sólo puede ser reparado con mayor gasto energético; generando un círculo vicioso.

Hasta el momento se planteó cómo el estrés oxidativo causa entonces fallas en la productividad y también en el sistema inmune. Cuando el organismo analiza su medio interno y reconoce indicadores de balance energético negativo y de estrés oxidativo decide que se encuentra en situación de alarma (o estrés) y resigna las funciones reproductivas que inevitablemente complicarán más la situación. De este modo quedan planteadas las tres consecuencias subclínicas del estrés: menor producción, fallas inmunológicas y fallas reproductivas.

Varios de los factores que evitan el estrés oxidativo son aportados por la dieta. Los componentes de la dieta empleados en las defensas antioxidantes incluyen vitaminas y minerales. Entre las primeras es esencial la vitamina E, y después aquellas que la secundan, como las vitaminas A y C. Entre los minerales son importantes el cobre, el zinc, el manganeso y el selenio, entre otros. No debería entonces sorprender, que si bien la carencia de cualquiera de estas vitaminas o minerales posee una presentación clínica particular, con signos patognomónicos que las identifican, todas ellas están precedidas por consecuencias subclínicas idénticas, como fallas en la producción, en la inmunidad y en la capacidad reproductiva.

En los siguientes apartados se presentarán detalles sobre la generación del estrés oxidativo y

los componentes de la dieta que generan defensas antioxidantes.

II – ESTRÉS OXIDATIVO

El estrés oxidativo es un enemigo silencioso de los sistemas productivos. Sin ser necesariamente visible, sus efectos dañinos incluyen fallas inmunológicas, reproductivas y productivas. En este sentido es necesario conocer su origen, sus consecuencias y los mecanismos de control y prevención del mismo.

El estrés oxidativo existe porque el animal forma de manera permanente ciertas moléculas altamente reactivas, capaces de alterar la estructura celular y el funcionamiento del organismo. Las moléculas reactivas más importantes son las ERO, que se generan continuamente como producto del metabolismo celular. Esto demuestra que la generación de ERO es fisiológica, y representa un costo del metabolismo del animal, y este costo es el que aumentamos cuando incrementamos la producción. Otra situación de alta tasa metabólica es el estrés de adaptación, el cual sufren animales sometidos a manejos extremos, como castraciones, destetes, transporte, partos, cambios de ambiente, de alimentación o de grupo. Por otro lado, las respuestas inmunológicas generan gastos metabólicos con la consiguiente generación de ERO, pero además las células fagocíticas, como neutrófilos, macrófagos y linfocitos NK, matan por daño oxidativo, generando ERO para destruir a los gérmenes fagocitados. Esto explica cómo el elevado metabolismo de animales en alta producción, sometidos a estrés de manejo y a su vez a desafíos inmunológicos, generan ERO capaces de dañar al propio organismo, o al menos de bajar su producción y su eficacia reproductiva. Obsérvese que varios de estos factores se suman en sistemas como el destete e ingreso a feedlot, o el parto de la vaca lechera, aumentando el desafío oxidativo para el animal. Si los mecanismos de defensa antioxidante no logran neutralizar este desafío sobreviene el estrés oxidativo. El mismo es simplemente el daño que las ERO realizan esencialmente sobre el ADN, los fosfolípidos de las membranas plasmáticas y las proteínas que forman los tejidos o que los mantienen funcionando (enzimas). La reparación de este daño implica un gasto de energía, con la consiguiente formación de más ERO, iniciando un círculo vicioso que sólo encuentra salida centralizando el metabolismo del animal en reparar el daño y no en sostener los niveles productivos del animal. Por lo expuesto resulta evidente que es el propio sistema productivo el causante del estrés oxidati-



vo, estableciendo altos índices de producción, manejos extremos de los animales y desafíos inmunológicos por vacunación o hacinamiento. Debe resultar también evidente que es el propio sistema productivo el que debe reforzar las defensas antioxidantes para compensar el cuadro. Las defensas antioxidantes incluyen dos tipos de defensa, por un lado una sería de enzimas que convierten las ERO en compuestos no reactivos, como agua; y por otro lado compuestos antioxidantes no enzimáticos que se someten a ser oxidados antes que se dañen otros componentes celulares (Figura 1).

Las enzimas antioxidantes son proteínas unidas a minerales esenciales. Ambos son esenciales para su funcionamiento. Esto explica porqué tanto la falta de proteínas como de sus minerales causan igualmente la incapacidad de detener el daño oxidativo. Estas enzimas incluyen las superóxidodismutasas (SOD), encargadas de inactivar al O_2^\bullet , la ERO que genera el metabolismo celular. De esta existen una variedad dependiente de manganeso (Mn-SOD) y otra dependiente de cobre y zinc (Cu-Zn SOD). La inactivación de las ERO la completa la glutatión peroxidasa, dependiente de selenio (Se-GSHpx), que finalmente genera agua como producto final inactivo. Otra enzima vital es la ceruloplasmina, también dependiente de cobre (Cu-Cp), que impide que quede hierro libre y se genere el ión hidroxilo (OH^\bullet), el más dañino de las ERO. En resumen los mecanismos antioxidantes enzimáticos están sostenidos por una adecuada síntesis de las proteínas antioxidantes y por la oferta de los minerales a los que se acoplan.

Los antioxidantes no enzimáticos más importantes son las vitaminas liposolubles. Entre ellas se destaca la vitamina E, que se ubica dentro de las propias membranas de las células, y que se sacrifica para ser oxidada antes que otros compuestos celulares. Lamentablemente, una vez oxidada la vitamina E ya no es activa, y para volver a actuar debe ser regenerada por la vitamina A.

Como puede observarse, las proteínas que forman las enzimas, sus minerales constituyentes (Mn, Cu, Zn y Se), y las vitaminas A y E, representan un kit natural de defensa antioxidante. La carencia de cualquiera de ellos generará una falla en el sistema de defensa y el ataque oxidativo dañará al organismo. ¿Cuándo debería esperarse que exista carencia de alguno de estos factores? Por un lado los minerales citados suelen ser deficientes en los sistemas pastoriles de produc-

ción, donde el forraje "copia" las carencias del suelo. Los forrajes verdes suelen ser buena fuente de las vitaminas A y E, pero sus valores bajan mucho con la maduración del mismo. Los sistemas estabulados, que emplean usualmente granos y suplementos vitamínico-minerales, poseen mejores aportes de ambos insumos, pero coinciden con un alto nivel de estrés, ya sea de manejo, alimenticio, de orden social o bien inmunológico. Cuando un animal se somete a estrés, de cualquier tipo, se adapta generando mucha energía que emplea para enfrentar el desafío, sea un cambio de dieta, un transporte, una vacuna, etc. Esta energía sale de movilizar las reservas del animal, primero de azúcares, luego de grasa y finalmente de proteínas, manteniendo altos niveles de adrenalina y cortisol en sangre. Es aquí donde las proteínas se vuelven un bien escaso y limitante, aunque se aporten por dieta. Cuando el estrés se sostiene el sistema inmune comienza a fallar. Estas fallas son una expresión del desafío oxidativo aumentado, ya que el sistema inmune eleva el metabolismo junto con la temperatura corporal, y además usa las ERO para atacar los gérmenes invasores. Esta es la síntesis de la asociación entre el estrés y las fallas inmunes, que generan desde la muerte hasta la mala respuesta a vacunas o demoras en solucionar infecciones oportunistas que aprovechan la situación. Por lo expuesto, toda situación estresante que pueda evitarse debe ser tenida en cuenta, y finalmente asumir que la única fuente aceptable de desafío oxidativo es el que proviene del propio metabolismo del animal, pero que lleva a la producción de carne, leche o embriones. Si el sistema productivo es exigente hay que aumentar las defensas. De este modo la suplementación con vitaminas y minerales asociados a las defensas antioxidantes se expresa en menores pérdidas por muerte o enfermedad, o bien en mejores índices productivos.

Los resultados productivos más importantes de la suplementación con antioxidantes han sido en engordes a corral y en el período de transición de vacas lecheras. En encierres de animales para engorde debe tenerse en cuenta que el estrés comienza con el propio destete en el lugar de origen, sigue con el transporte y finaliza con un cambio de ambiente y dieta. En estos casos el momento ideal para suplementar es antes del transporte, reforzando con una dosis antes del encierre. Estas suplementaciones no reemplazan el aporte esencial de los mismos componentes por dieta, sino que simplemente cubren al an-

imal de manejos extremos y durante períodos donde el consumo de alimento no es adecuado. La suplementación de la dieta con núcleos vitamínico-minerales complementa la prevención. Los resultados a esperar incluyen mejores aumentos de peso durante los primeros 30 días de encierre y menor incidencia de enfermedades. Los primeros son más frecuentes en tropas bien preparadas que logran expresar su potencial de crecimiento, encontrándose diferencias de hasta 420 gramos diarios por 21 días. Cuando los animales llegan al feedlot en mal estado el desafío es su supervivencia, y la suplementación con antioxidantes inyectables buscará evitar síndromes de no adaptación o muertes. En sistemas de lechería se deben suplementar los animales en tres momentos: al secado, al ingreso al parto y al parto. Con este sistema, evitando las puestas puerperales y con adecuados suplementos vitamínico-minerales orales, se minimizan las enfermedades posparto, con reducción de infecciones uterinas y un mejor retorno a la ciclicidad reproductiva.

Recientemente se ha logrado mejorar en un 11% el porcentaje de preñez en sistemas en IATF con suplementaciones de antioxidantes inyectables. Estos resultados nuevamente son variables entre ensayos y se asocian al nivel de estrés de los animales y a la ocurrencia de carencias minerales o vitamínicas. Otras indicaciones del uso de antioxidantes inyectables es previo a transportes, durante destetes precoces o hiperprecoces, vacunaciones que requieran maximizar las respuesta inmune, y toda aquella situación de estrés de manejo, inmunológico o metabólico que según lo expuesto genere un desafío oxidativo.

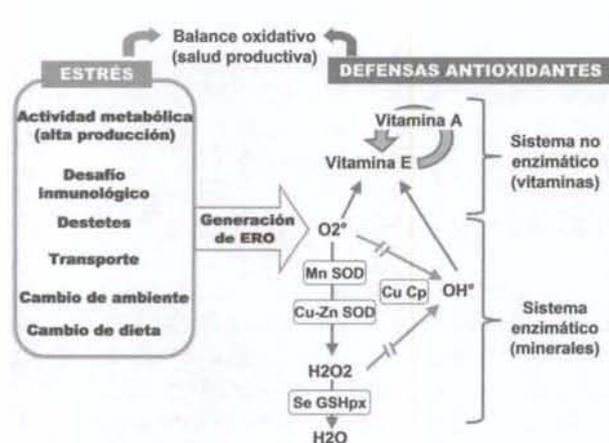


Figura 1: Representación esquemática de los factores que generan daño oxidativo y de las alternativas de defensa antioxidante.

III -FACTORES NUTRICIONALES QUE COLABORAN CON LAS DEFENSAS ANTIOXIDANTES

III-A) COBRE

La suplementación con cobre en situaciones de estrés posee buena fundamentación. Si bien la deficiencia de cobre provoca serias consecuencias productivas, como menores ganancias de peso en terneros, fallas reproductivas y hasta cuadros clínicos con emaciación, fracturas espontáneas y muerte, estos cuadros no ocurren por situaciones de estrés, sino más bien en sistemas productivos extensivos y luego de exposiciones prolongadas a la carencia. En casos de situaciones estresantes, como las planteadas para el producto propuesto, la suplementación con cobre ayudaría a evitar las consecuencias inmunológicas de su carencia.

Existen numerosas evidencias experimentales de que la actividad inmunitaria se encuentra comprometida durante la carencia de Cu, disminuyendo la resistencia a infecciones (Percival, 1998). En trabajos experimentales la hipocuprosis ha sido asociada en bovinos con una disminución en el número de linfocitos B circulantes, con menor producción de anticuerpos y con disfunciones de los neutrófilos que presentan menor actividad metabólica y baja capacidad fagocítica y microbiciada (Cerone et al., 1998; Boyne and Arthur, 1986; Gengelbach and Spears, 1998; Ward and Spears, 1999). Sin embargo, varios estudios en bovinos también han fallado en mostrar en forma consistente el efecto de la carencia sobre la inmunidad (Ward et al., 1997; Ward and Spears, 1999; Spears J.W, 2000). Posiblemente estas discrepancias se deban a que permanecen aún en estudio tanto los mecanismos involucrados en estas problemas como las consecuencias para el animal. Los primeros incluyen desde mecanismos inmunológicos, como la producción de interferón- γ , de interleukinas y de fibrinógeno entre otros, hasta aquellos relacionados con el rol antioxidante del Cu, como la actividad de la CuZnSOD y de la ceruloplasmina (Cp) (Arthington et al., 1995; Percival, 1998). Percival (1998) considera tan clara la asociación experimental entre la hipocuprosis y la menor respuesta inmunitaria que propone emplear la actividad de la CuZnSOD en leucocitos circulantes como un método sensible de evaluar el status de cobre en el animal.

III-B) ZINC

Debe tenerse en cuenta que las principales consecuencias del estrés en los animales incluyen una disminución del crecimiento, debido a



un menor consumo de alimento en ocasiones acompañado por una menor conversión alimenticia, y presentan además una mayor susceptibilidad a infecciones. Estas consecuencias son también propias de carencia de Zn, cuyos requerimientos aumentan en estados de estrés o adaptación (Underwood and Suttle, 1999).

El menor consumo de alimento y la menor conversión alimenticia son consecuencias sensibles de la carencia de Zn en todas las especies. Si bien el mecanismo exacto de la anorexia no resulta claro, sí es evidente que el Zn participa en procesos fisiológicos de importancia durante el consumo y aprovechamiento del alimento. Por un lado enzimas pancreáticas como las carboxipeptidasas A y B, la colagenasa y la leucina-aminopeptidasa son dependientes de Zn para actuar, de modo que su carencia afecta la digestibilidad del alimento. Además, los animales deficientes en Zn muestran a nivel intestinal alteraciones en la expresión génica de la colecistocinina (CCK), hormona digestiva que coordina la secreción biliar y pancreática y actúa como hormona reguladora del apetito. A nivel metabólico, la carencia de Zn inhibiría la expresión de la piruvato-cinasa, enzima esencial para la degradación de glucosa y punto de control de la insulina, afectando el metabolismo de los hidratos de carbono. Por otro lado, la división celular depende de las llamadas "Zn Finger Proteins", proteínas que fijan Zn y permiten la replicación del ADN. Chester (1992) resume la importancia del Zn sobre el crecimiento del animal indicando que actúa sobre la digestión, la glucólisis, la síntesis de ADN, y los metabolismos de los ácidos nucleicos y proteínas. Engle y col. (1997) encuentran una disminución en la conversión alimenticia del 50 % en sólo 21 días en vaquillonas de 200 kilos con una dieta con 17 ppm de Zn sobre base seca (MS). Estos animales recuperaron la conversión en sólo 14 días elevando el aporte de Zn a 40 ppm (MS).

Las consecuencias inmunológicas de la carencia de Zn se asocian a fallas en la Cu-Zn SOD, enzima que participa en la neutralización del ión superóxido, un radical libre responsable de daño oxidativo directo y como precursor del potente ión hidroxilo. Chirace y col. (1991) demostraron que novillos deficientes en Zn (31 ppm-MS) infectados con virus de la enfermedad respiratoria bovina (BRD) sufrían una disminución del consumo de alimento al tercer día del 50 %, contra sólo el 15 % en los animales sin carencia de Zn (90 ppm-MS). En esta experiencia los animales suplementados recuperaron el consumo 5 días antes y tuvieron menor temperatura rectal 7 y 12 días postinfección.

En otra experiencia Chirace y col (1991) encontraron diferencias entre los suplementados (89 ppm) y el control (35 ppm) en la recuperación del consumo de alimento a los 8 y 15 días postinfección con virus de IBR. En terneros estresados, Spears y col (1991) encontraron una tendencia a producir más anticuerpos contra IBR en los animales suplementados (51 ppm) que en los no suplementados (25 ppm), mientras que Blezinger y col. (1992) encuentran una semana postinfección con IBR una menor temperatura rectal en los no suplementados (42 ppm) que en los suplementados (71 ppm). En animales estresados por privación de agua y alimentos más inyecciones de ACTH, Nockels y col (1993) registran una menor retención de Zn.

Con respecto a la respuesta inmunitaria celular, la carencia de Zn disminuyó la respuesta a phytohemaglutinina (PHA) en vaquillonas con carencia (17 contra 40 ppm-MS) (Engle y col., 1997).

Trabajando con novillos estresados en adaptación, Galyean y col. (1995) disminuyó la morbilidad a una infección experimental de BRD del 22 al 11 % aumentando la concentración de Zn en la dieta de 35 a 70 ppm (MS). En un relevamiento a campo, Johnson y col. (1988) disminuyeron el número de tratamientos médicos a terneros aportando 360 mg de Zn como metionato.

Kincaid y col. (1997) proponen una concentración de 65 ppm de Zn (MS) en el alimento como valor umbral para evitar consecuencias inmunológicas por carencia de Zn, entre las cuales evaluó la blastogénesis linfocitaria estimulada por Con-A, PHA y PWN, la capacidad citotóxica, la producción de interleucina 2 linfocitaria y la capacidad fagocítica y lítica de los neutrófilos.

Galyean y col. (1999) en una revisión sobre las consecuencias inmunológicas de las carencias minerales resaltan la falta de trabajos que evalúen la interacción entre minerales suplementados para preservar la inmunidad.

III-C) MANGANESO

El Mn contribuye con las defensas antioxidantes formando parte de la MnSOD, que junto a la Cu-ZnSOD son las enzimas encargadas de inactivar los radicales superóxidos (Packer y col. 1995). La MnSOD es especialmente abundante en la mitocondria donde se utiliza el 60 % del O₂ y se generan continuamente iones superóxidos (Tizard, 1998). Por esta razón, un mayor estrés oxidativo por aporte de ácidos grasos poliinsaturados en la dieta (Malecki and Greger, 1996)



o por carencia de otros agentes antioxidantes como el Cu, el Se y la vitamina E (Masters et al., 1988) causa la disminución de la actividad MnSOD. Esta enzima no sólo sería importante en la defensa antioxidante sino que intervinería también en las respuestas inflamatorias, tal como lo sugiere la inducción que provoca la aplicación del Factor de necrosis Tumoral- α (Wong and Goeddel, 1988).

Independientemente de las consecuencias inmunitarias de la carencia de Mn, debe tenerse en cuenta que esta afecta también el normal desarrollo del ternero, causando desde menor desarrollo hasta malformaciones en el neonato cuando la madre consume dietas deficientes, con 16 a 17 ppm (MS) de Mn durante la gestación (Dyer et al., 1965).

III-D) SELENIO

El Se cumple funciones importantes en la defensa inmune del animal, participando de los mecanismos antioxidantes como cofactor de enzimas que inactivan las especies activas de oxígeno como las cuatro variedades de glutatión peroxidasa (GPX), la tioredoxin reductase intracelular, la selenoproteína P en plasma, y la selenoproteína W, en músculo y cerebro (Suttle, 2010). Droke y Loerch (1989) realizaron 5 pruebas suplementando con Se y vitamina E a novillos y en cuatro de ellos obtuvieron mayor respuesta de anticuerpos a la vacunación con P. haemolytica.

III-E) VITAMINA E

La suplementación con vitamina E parece tener un efecto beneficioso en animales en adaptación, mejorando su crecimiento y disminuyendo la morbilidad. Actuaría mejorando el funcionamiento del sistema inmune (Galyean et al, 1999). Secrist y col. (1997) ensayaron con suplementaciones orales crecientes de vitamina E (400 a 1600 UI /animal) y lograron aumentar la ganancia diaria de peso y la conversión alimenticia, mientras que tendió a disminuir la morbilidad (48 vs 55 %).

Spears y col (1986) disminuyeron la incidencia de diarreas y la mortalidad en terneros jóvenes aplicando vitamina E y Se. Ambos elementos mejoran la respuesta inmune humoral, pero los efectos aditivos son variables (Stabel and Spears, 1993; McPherson, 1994).

Mohamed y col (1996) demostraron en terneros búfalo un efecto aditivo entre la vitamina E y el Zn, mejorando la respuesta inmune.

III-F) VITAMINA A

Los carotenoides y el retinol son esenciales para una correcta respuesta inmune. Los carotenoides, independientemente de ser provitaminas A, poseen por si mismos efectos beneficiosos sobre la respuesta inmune del animal. Esto se debería a que poseen capacidad antioxidante, aunque nuevos descubrimientos los asocian con la regulación de la expresión génica, la angiogénesis y la apoptosis celular. La acción inmune de los carotenoides, independientemente de su rol como provitaminas A, queda evidenciado por los buenos resultados obtenidos con compuestos del grupo que no se convierten en Vit A, como lutein, canthaxanthin, lycopene y astaxanthin (Chew and Park, 2004). En el mismo sentido Walrand y col. (2005) recuperan la capacidad lítica de neutrófilos tanto con -C como con lycopene, siendo que este último carotenoide no es una provitamina A.

En ratones deficientes en retinol la respuesta inmune celular se altera, con menor actividad de linfocitos Th1 y de sus citocinas IL-5 e IL-10, y sobreexpresión de linfocitos Th2 y sobreproducción de IFN- γ , posiblemente por inhibición de la vía CD28 (Cantorna et al, 1994; 1996). Esto explicaría además la inhibición de la inmunidad humoral asociada a la hipovitaminosis A. Los linfocitos son las células inmunes que más elevan su concentración de -C cuando estos se suplementan vía oral en terneros (Chew et al, 1993). Linfocitos de vacas Holstein suplementadas con 300 a 600 mg de -C en el parto responden mejor a mitógenos (Michal et al, 1994). Este tratamiento también mejoró la capacidad lítica de los neutrófilos sanguíneos y mamarios (Chew, 1995).

Desde el punto de vista reproductivo, la Vit A y sus precursores resultan esenciales. El retinol colabora en la maduración citoplasmática de ovocito, mientras que el -C aporta capacidad antioxidante. El desarrollo folicular, del embrión y del feto bovino es afectado por el estatus de Vit A y de sus precursores. En la maduración citoplasmática del ovocito, el ácido retinoico estimula la expresión de receptores para gonadotrofinas, midkine, ciclooxigenasa y ON sintetasa en las células del cúmulus (Ikeda, 2005), mientras que reduce la expresión del factor de necrosis tumoral del ovocito, mejorando su competencia y la calidad de los embriones obtenidos (Deb et al, 2011).



BIBLIOGRAFÍA

- Engle et al, 1997. *J. Anim. Sci* 75: 3074-3081.
- Blezinger et al, 1992. *J. Anim. Sci.* 70 (suppl. 1) 301 (Abstr).
- Boyne and Arthur, 1986. *Research in Veterinary Science* 41: 417-419.
- Cantorna et al, 1994. *J Immunol.* 1994; 152(4):1515-22.
- Cerone et a, 1998. *Vet. Res. Commun.* 22: 47-57.
- Chester, 1992. *Nutritions Reviews* 50: 217-223.
- Chew and Park. *J. Nutr.* 2004; 134: 257S-261S,
- Chew et al, 1993. *J Anim Sci.* 1993; 71(3):730-9.
- Chew, 1993. *J Dairy Sci.* 1993; 76: 2804-2811.
- Chew, 1995. *J. Nutr.* 1995; 125: 1804S-1808S.
- Chirase et al, 1991. *J. Anim. Sci.* 69: 4137-4145.
- Deb et al, 2011. *J Anim Sci.* 2011; 89(9):2759-67.
- Droke and Loerch, 1989. *J Anim Sci.* 67(5):1350-9.
- Dyer and Rojas, 1965. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 147: 1393-1396.
- Engle et al, 1997. *J. Anim. Sci* 75: 3074-3081.
- Galyean et al, 1995. *Prof. Anim, Sci.* 11: 139-148.
- Galyean et al, 1999. *J. Anim. Sci.* 7: 1120-1134.
- Gengelbach and Spears, 1998. *J. Dairy Sci.* 81: 3286-3292.
- Johnson et al, 1998. *J. Dairy Sci.* 80: 1381-1388.
- MacPherson, 1994. Nottingham University Press, Nottingham, UK.
- Malecki and Greger, 1996. *Journal of Nutrition* 126: 27-33.
- Masters et al, 1988. *Australian J. Vet. Research.* 39: 517-524.
- Michal et al, 1994. *J Dairy Sci.* 1994; 77:1408-1421
- Nockels et al, 1993. *J Anim Sci.* 71: 2539-2545.
- Packer, 1995. MCBU, Birkhauser. pp: 1-14.
- Percival, 1998. *Am. J. Clin. Nutr.* 67 (suppl): 1064s-1068s.
- Spears et al, 1991. *J Am Vet Med Assoc.* 1991 Dec 15;199(12):1731-3.
- Spears, 2000. *Proc. Nutr. Soc.* 59 (4): 587-594.
- Stabel and Spears, 1993. *Human Nutrition.* Vol 8: 336-356. New york, USA.
- Tizard, 1998. *Inmunología Veterinaria.* 5ta edición. Editorial Interamericana.
- Underwood and Suttle, 1999. *The Mineral Nutrition of Livestock.* 3rd ed.
- Walrand et al, 2005. *Eur J Nutr.* 2005; 44:114-120.
- Ward and Spears, 1999. *J. Anim. Sci.* 77 (1): 230-237.
- Wong and Goeddel, 1988. *Science* 242: 941-944.