

LA VITAMINA D EN LA SALUD Y EN LAS PATOLOGÍAS DEL BOVINO: UN ENFOQUE NO CLÁSICO

Georgina Tiraboschi¹ Carina Porporatto^{1 2} Luciana Paola Bohl^{1 2 1} Instituto Multidisciplinario de Investigaciones y Transferencia Agroalimentaria y Biotecnológica (IMITAB), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Universidad Nacional de Villa María (UNVM), Córdoba, Argentina. ² Instituto Académico Pedagógico de Ciencias Básicas y Aplicadas (IAPCByA), Universidad Nacional de Villa María (UNVM), Córdoba, Argentina.

Resumen

La vitamina D es una vitamina liposoluble de relevancia para el ganado lechero, que no solo interviene en la homeostasis del calcio y el metabolismo óseo, sino que además ha sido asociada a la modulación del sistema inmunológico y a la menor incidencia de ciertas patologías del bovino. Las últimas acciones del secoesteroide, referidas como no clásicas, son de más reciente descubrimiento y continúan en estudio. El objetivo de esta revisión bibliográfica fue presentar y analizar los roles de la vitamina D y sus metabolitos en la salud y en las patologías del bovino. Se incluyó una sección sobre los efectos inmunomoduladores y antibacterianos en la glándula mamaria bovina, donde se conoce que la vitamina y sus precursores disminuyen la invasión bacteriana y regulan la expresión de componentes de la respuesta inmunitaria innata. A los fines de contextualizar, también se describe el metabolismo de la vitamina D, la fuente y cuantificación de sus metabolitos en leche y plasma de bovinos, su papel en la nutrición y en la prevención de enfermedades, así como la toxicidad. En conclusión, el estudio de los efectos no clásicos de estos esteroides aporta evidencias que pueden ser utilizadas para diseñar terapias con compuestos naturales para ser aplicadas en animales productores de alimentos.

Palabras clave: vitamina D; bovinos; patologías; inmunomodulador; antimicrobiano

INTRODUCCIÓN

La vitamina D y sus metabolitos cumplen funciones múltiples en humanos y en otras especies animales, algunas muy conocidas y otras que actualmente están en estudio (Bikle, 2009; Nelson et al., 2012; Hodnik, 2020; Eder y Grundmann, 2022; Ismailova y White, 2022; Holick, 2023). El propósito de esta revisión bibliográfica es exponer y analizar los antecedentes acerca de los roles de la vitamina D en los bovinos. A los fines de contextualizar el estudio se presenta la química de la vitamina D, los niveles normales de los metabolitos en plasma y leche de bovinos y las fuentes de obtención.

Seguidamente se presentan las evidencias experimentales que la asocian con algunas patologías del ganado bovino, con énfasis en las acciones inmunomoduladoras y antibacterianas en la glándula mamaria. Los conocimientos de las acciones de compuestos naturales como la vitamina D en los bovinos podrían ser utilizados para diseñar tratamientos alternativos como también complementarios a los antibióticos para aplicar en animales de producción para contrarrestar la diseminación de resistencia a antimicrobianos por los patógenos y la presencia de residuos de antibióticos en carne y leche (Oliver y Murinda, 2012; Kurjogi et al., 2019; Qamar et al., 2023).

Metabolitos y Metabolismo de la Vitamina D

Hay dos vitámeros de la vitamina D, la D2 o ergocalciferol, proveniente de las plantas y la D3 o colecalciferol, sintetizada por el organismo o absorbida de una fuente de origen animal (Blanco A y Blanco G, 2016). Estas son biológicamente inactivas y requieren de dos hidroxilaciones para convertirse en la hormona activa, la 1,25-dihidroxitamina D (Jones et al., 2014). La 25-hidroxitamina D3 o 25-hidroxicolecalciferol (25(OH)D3) incluye a la vitamina D sintetizada por el organismo, la absorbida de una fuente de origen animal o la proveniente de un suplemento de colecalciferol (Ferrari et al., 2017). A diferencia de la vitamina D3, la D2 se incorpora con los alimentos (origen vegetal/fúngico) y con suplementos vitamínicos (Jäpelt et al., 2011; Ferrari et al., 2017).

Los efectos de los metabolitos de la vitamina D2 (vitamina D2, 25(OH)D2, 1,25(OH)2D2) no han sido ampliamente descritos a excepción de la regulación del balance de calcio. Horst y Reinhardt (1983) indicaron que los rumiantes distinguen entre las vitaminas D2 y la D3 administradas por vía oral, debido posiblemente a que los microorganismos del rumen prefieren y degradan la vitamina D2 o porque la absorción intestinal de D2 es menos eficiente. En este sentido, Yue et al. (2017) postularon que, dado que la vitamina D2 es una fuente de vitamina D en las vacas lecheras, se requiere investigar los efectos no clásicos de los metabolitos de la vitamina D2.

La síntesis endógena de vitamina D3 se produce en una reacción no enzimática, cuando el 7-dehidrocolesterol, precursor directo del colesterol, se expone a los rayos ultravioletas (UV) B. La actividad de la enzima 7-dehidrocolesterol reductasa (DHCR7) determina el nivel de su sustrato 7-dehidrocolesterol en las membranas eucariotas (Prabhu et al., 2016). El 7-dehidrocolesterol absorbe la energía de la radiación UV-B a través del doble enlace entre el carbono (C) 7 y el C8, lo que crea una molécula termodinámicamente inestable, la pre-vitamina D3, caracterizada por un anillo B abierto entre el C9 y el C10 (Holick, 1981). Con la catálisis térmica, la pre-vitamina D3 se isomeriza rápidamente en vitamina D3. La exposición continua a los rayos UV-B también convierte la pre-vitamina D3 en lumisterol, taquistero y otros fotoproductos de los cuales no se derivan compuestos con función endocrina (Holick et al., 1981).

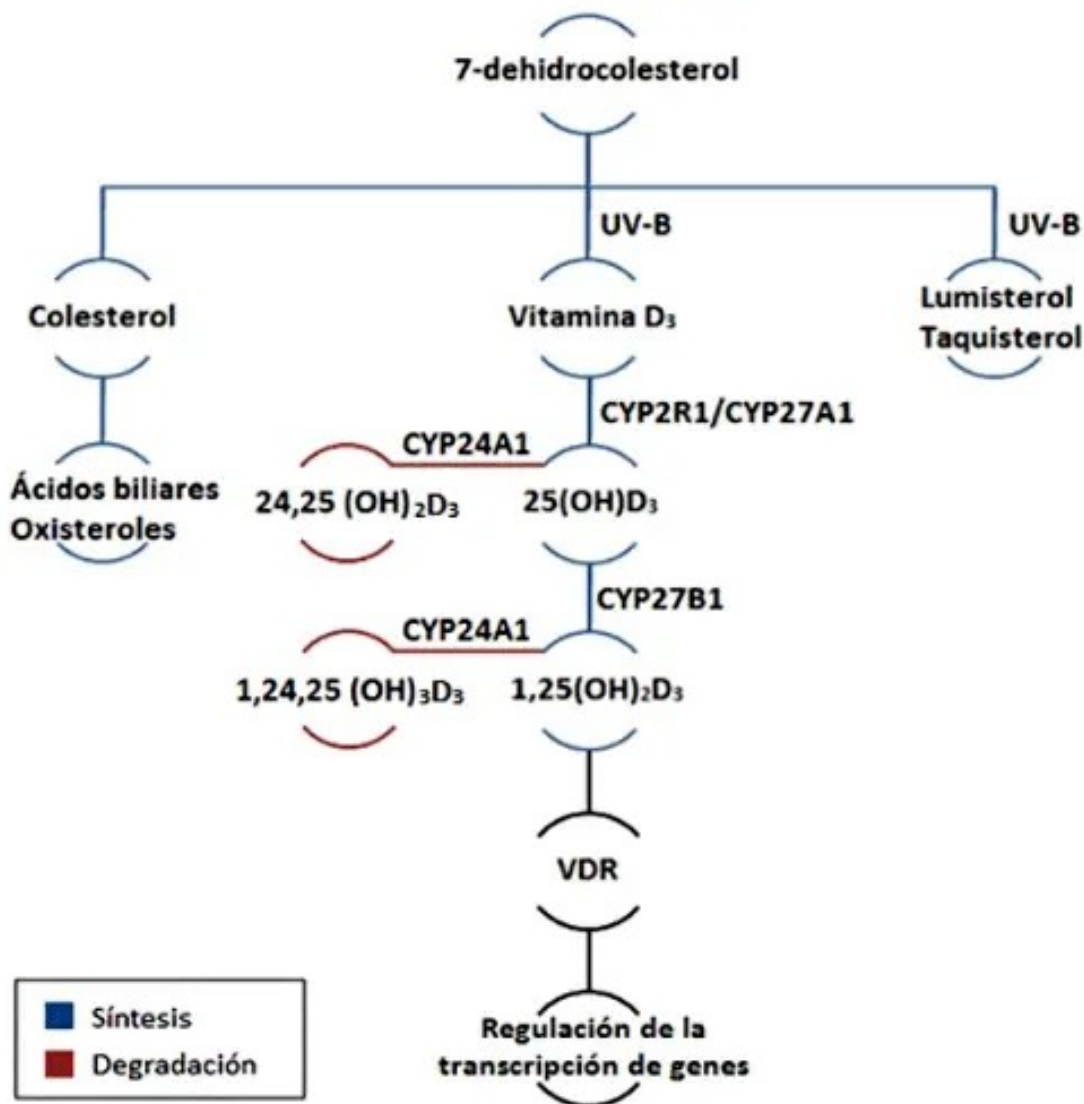
Después de la absorción intestinal y la síntesis en la piel, la vitamina D3 se transporta al hígado, donde sufre la primera hidroxilación por parte de las enzimas 25hidroxilasas (CYP2R1 y CYP27A1) que convierten la vitamina D3 en 25(OH)D3 (25hidroxivitamina D3 o calcidiol). La segunda hidroxilación tiene lugar en los túbulos proximales de los riñones para dar una forma activa de vitamina D llamada 1,25(OH)2D3 (1,25-dihidroxitamina D3 o calcitriol) (Makris et al., 2020). La hidroxilación de la 25(OH)D3 también puede tener lugar en otros tejidos y células, incluidos los huesos, la placenta, los queratinocitos, los macrófagos, los linfocitos T, las células epiteliales del colon, las células de los islotes del páncreas, y las células epiteliales de la glándula mamaria bovina, entre otros (Bikle 2009; Téllez-Pérez et al., 2012; Bouillon y Bikle, 2019). En estos sitios se expresa la enzima 1 α -hidroxilasa (CYP27B1), que media la hidroxilación adicional en la posición C1 (Michigami, 2017). El calcitriol producido en

tejidos extrarrenales actúa localmente (Michigami, 2017; Ismailova y White, 2022). La mayoría de los metabolitos de la vitamina D se unen a las proteínas de unión a la vitamina D (VDBP) o a las albúminas para viajar en el torrente sanguíneo (Herrmann et al., 2017). Por su parte, en el ergocalciferol ocurren las mismas transformaciones aquí descritas (Blanco A y Blanco G, 2016).

La molécula de 1,25(OH)₂D₃ resultante se une con gran afinidad al receptor nuclear de vitamina D (VDR), que es un factor de transcripción (Ramagopalan et al., 2010). Las enzimas 25-hidroxilasas y 1α-hidroxilasa, así como el VDR son componentes esenciales de la endocrinología de la vitamina D (Michigami, 2017).

La CYP24A1, otra enzima del citocromo P450 con actividad 24-hidroxilasa, inactiva tanto la 25(OH)D₃ como la 1,25(OH)₂D₃ (Jones et al., 2014; Makris et al., 2020). Esta enzima es inducida por el calcitriol en los tejidos blanco, intestino y riñones, para proporcionar un control de las concentraciones de 1,25(OH)₂D₃. Las células inmunitarias también tienen actividad CYP27B1 y CYP24A1 (Merriman et al., 2018). En la Figura 1 se esquematiza la síntesis de la vitamina D y el proceso de degradación de sus metabolitos.

Figura 1 Vitamina D₃, metabolitos y metabolismo. La síntesis endógena de vitamina D₃ se



produce cuando el precursor del colesterol, 7-dehidrocolesterol se expone a la radiación

UV-B. Esta reacción no enzimática produce pre-vitamina D₃ (no mostrada) que se isomeriza rápidamente a vitamina D₃. Sin embargo, con la exposición continua a los rayos UV-B, la mayor parte de la pre-vitamina D₃ se convierte en lumisterol y taquisterol que no tienen función endocrina conocida. Los ácidos biliares y los oxisteroles son otros derivados importantes del colesterol con funciones endocrinas. Independientemente de la fuente de obtención, las enzimas hidroxilasas (CYP2R1 y CYP27A1) convierten la vitamina D₃ en 25(OH)D₃ en el hígado y la CYP27B1 produce 1,25(OH)₂D₃ en los riñones (u otros sitios). La 1,25(OH)₂D₃ es el ligando de alta afinidad al receptor de vitamina D (VDR) nuclear. CYP24A1 cataliza reacciones de hidroxilación que conducen a la degradación tanto de 25(OH)D₃ y 1,25(OH)₂D₃. Fuente: elaboración propia.

La síntesis de vitamina D está regulada en múltiples niveles. Por ejemplo, mediante síntesis de productos inactivos sin función endocrina en la piel frente a una exposición excesiva a los rayos UV-B, a través de la regulación de la 1 α -hidroxilación en los riñones y también con la regulación de la expresión de CYP24A1 (Herrmann et al., 2017). El colecalciferol y 25(OH)D₃ se almacenan principalmente en los tejidos adiposo y muscular y en otros sitios como hígado, corazón, pulmones y plasma (Mawer et al., 1972). Por ejemplo, se ha descrito que el músculo esquelético es un sitio de almacenamiento activo para la vitamina D contribuyendo al mantenimiento de los niveles fisiológicos durante los periodos de baja exposición solar a los rayos UV-B (Girgis y Brennan-Speranza, 2021).

Niveles de Vitamina D

La disponibilidad o el estado de la vitamina D se puede determinar mediante la medición de la concentración de 25hidroxivitamina D en suero o plasma, ya que este metabolito es el depósito más importante en el organismo, con una vida media de dos a tres semanas (Nelson et al., 2016; Serrano Díaz et al., 2017). Las técnicas inmunológicas se han utilizado tradicionalmente para medir la vitamina D y sus metabolitos (Hollis y Napoli, 1985; Kasalová et al., 2015). Sin embargo, estas presentan varios problemas, siendo uno de los más relevantes la incapacidad de distinguir entre la 25(OH)D₂ y la 25(OH)D₃ debido a la reactividad cruzada de los anticuerpos (Kasalová et al., 2015). Actualmente, los métodos de detección más utilizados se basan en la cromatografía líquida acoplada a la espectrometría de masas o con detección ultravioleta porque ofrecen ventajas como sensibilidad, flexibilidad y especificidad, además de la posibilidad de distinguir entre las formas 25-hidroxiladas del cole-y el ergocalciferol (Zerwekh 2008; Gomez et al., 2015; Chin et al., 2018). Normalmente se requiere un pretratamiento de la muestra antes de la determinación analítica de las vitaminas y se utilizan estándares internos y externos (Kasalová et al., 2015). Las técnicas utilizadas para la determinación de la vitamina D en leche pueden ser inmunológicas (ensayo competitivo de unión a proteínas - CPBA-, inmunoensayo enzimático - EIA-, radioinmunoensayo - RIA-) (Kasalová et al., 2015) o no inmunológicas (cromatografía líquida de alto rendimiento - HPLC-, cromatografía líquida-espectrometría de masas - LC-MS-) (Gómez et al., 2015; Kasalová et al., 2015).

La información sobre la fuente principal de vitamina D en el ganado difiere según la bibliografía consultada. Webster (2020) indica que proviene de la provitamina ergosterol de las plantas verdes, que se convierte en ergocalciferol y vitamina D₂ por la luz UV.A esto se suma la síntesis de vitamina D a partir de provitaminas en el ganado que está al aire libre durante la luz del día. En contraste, Hymøller y Jensen (2010) postulan que la piel es la fuente principal de esta vitamina en el ganado en pastoreo. En relación a la síntesis cutánea, se ha reportado que los terneros con pelaje de colores más oscuros presentan

concentraciones séricas de 25(OH)D total y 25(OH)D₃ más bajas que los terneros con pelaje mixtos (Callaby et al., 2020).

Las necesidades de vitamina D del ganado son usualmente escasas porque su dieta es rica en calcio (Webster, 2020). Sin embargo, en los sistemas productivos donde el ganado se encuentra estabulado bajo techo y sin acceso a la luz solar, se requiere un suplemento de vitamina D, generalmente en forma de vitamina D₃ (Hidiroglou y Karpinski, 1989; Nelson et al., 2016). Por otro lado, el inicio de la lactancia altera drásticamente el metabolismo del calcio (Klein, 2014). Para ello, la aplicación inyectable de vitamina D o su inclusión en suplementos con alto contenido en fósforo antes del parto puede reducir el riesgo de la hipocalcemia puerperal (Webster, 2020).

La vitamina D actúa de forma endocrina para la homeostasis del calcio, pero también lo hace de forma intracrina y paracrina para las funciones no calcémicas (Hewison, 2010). Es así que es posible que los requisitos de vitamina D para la homeostasis del calcio y la función inmunitaria difieran y los suplementos dietarios o inyectables solo mantengan el equilibrio de calcio y sean insuficientes para la función inmunológica y/u otras (Nelson et al., 2012). Ante esto, se requiere determinar las concentraciones óptimas de vitamina D₃ necesarias para la función inmunológica y estudiar el efecto de las variables asociadas a la síntesis de la vitamina D₃ en la piel, como la exposición a la luz UV, los niveles de 7deshidrocolesterol y la pigmentación (Zempleni et al., 2007), sobre la inmunidad y la salud del ganado.

La concentración fisiológica de 25(OH)D en plasma bovino es de 36.9 ± 7.1 ng/ml (McDermott et al., 1985). Sin embargo, Nelson et al. (2016) indicaron que puede llegar a 80 ng/ml en animales bajo una suplementación fuerte. A pesar de las variaciones, se ha establecido que concentraciones circulantes de 25(OH)D superiores a 20 ng/ml son adecuadas para la homeostasis del calcio (NRC, 2001). Respecto a los otros metabolitos, la concentración de vitamina D en plasma bovino es de 1.72 ± 0.67 ng/ml (Horst y Littledike, 1982) y la de 1,25(OH)₂D varía entre 5 a 20 pg/ml dependiendo de la preñez y la lactancia (Horst et al., 1994).

Holcombe et al. (2018) analizaron las concentraciones de vitamina D en el suero del ganado lechero sin encontrar asociación entre las concentraciones de 25(OH)D y la estación del año, la edad del animal y la paridad, pero encontraron una depleción significativa del metabolito en vacas en fase posparto en comparación a las que estaban en preparto tardío. Los autores lo atribuyeron al consumo de 25(OH)D para el funcionamiento del sistema inmunitario y la homeostasis de calcio en la lactancia temprana, momento en el cual incrementa la susceptibilidad a las enfermedades.

Yue et al. (2018) demostraron que la reposición a niveles fisiológicamente normales de 25-hidroxivitamina D en el plasma de vacas lecheras sanas que habían sufrido una depleción de vitamina D no afectaron los parámetros inmunológicos como leucocitos en sangre periférica, células somáticas en leche e inmunoglobulinas en plasma y leche, lo cual se opone al cúmulo de evidencia que existe sobre los roles de la vitamina D en el sistema inmunitario bovino (Nelson et al., 2012; Merriman et al., 2017, 2018; Ederly Grundmann, 2022). Respecto a la leche bovina, Weir et al. (2017) mencionaron que el estado de vitamina D de la vaca afecta el contenido de vitamina D de la leche, de allí que ciertos cambios en las prácticas ganaderas (ausencia de luz solar) o de las fuentes dietéticas de vitamina D pueden afectar el contenido de vitamina D de la leche producida.

La concentración de vitamina D en la leche es baja, requiriéndose de un método de separación selectivo y un método de detección altamente sensible (Kasalová et al., 2015). Algunos trabajos reportan concentraciones de vitamina D sin diferenciar entre las vitaminas D₂ y D₃, ni dan información sobre la inclusión o exclusión de los metabolitos de la vitamina D o sobre cómo se obtuvieron los datos (Schmid y Walther, 2013). Los

métodos analíticos modernos (HPLC, LC-MS, LCMS/MS - cromatografía líquida masa/masa) abrieron la posibilidad de diferenciar entre los metabolitos (Kasalová et al., 2015). En el Cuadro 1 se muestran las concentraciones de los metabolitos más importantes de la vitamina D3 en plasma y leche bovina.

Suplementación

La finalidad de la suplementación en el ganado lechero es proporcionar vitamina D3 para alcanzar una concentración sérica suficiente de 25-hidroxicolecalciferol para realizar procesos metabólicos múltiples. El empleo de sistemas de producción bajo confinamiento y la alimentación con piensos y subproductos ha aumentado la necesidad de suplementar la dieta de las vacas lecheras con vitamina D (Webster, 2020). Las concentraciones de 25-hidroxivitamina D en plasma de entre 20 y 50 ng/ml se consideran normales, y se ha establecido que niveles por debajo de 5 ng/ml son indicativos de deficiencia de vitamina D, en tanto que concentraciones de 200 a 300 ng/ml indicarían toxicidad (Nelson et al., 2016).

Tanto la vitamina D2 como la vitamina D3 se utilizan para suplementar las dietas. Sin embargo, se debe considerar que parte de la vitamina D de la dieta es degradada por las bacterias del rumen a metabolitos inactivos (Sommerfeldt et al., 1983; Gardner et al., 1988). Este inconveniente se puede evitar con el uso de inyectables, aunque la dosis máxima tolerable de vitamina D administrada por vía parenteral es al menos 100 veces menor que la dosis máxima tolerable por vía oral y las inyecciones repetidas pueden ser tóxicas (NRC, 2001). El colecalciferol se puede mezclar con el alimento del ganado en forma de polvo, añadir a los sustitutos de la leche para terneros (Commission Implementing Regulation, 2017) o administrarse por vía IM y SC en bovinos, ovinos, equinos, porcinos, conejos y pollos (EMA/MRL, 1998).

Cuadro 1 Niveles de metabolitos de la vitamina D en plasma y leche de ganado bovino

	Vitamina D ₃ (Colecalciferol)	25(OH)D ₃ (Calcidiol)	1,25(OH) ₂ D ₃ (Calcitriol)
Plasma	1.72 ± 0.67 ng/ml (Horst y Littledike, 1982) ^A	36.9 ± 7.1 ng/ml (Horst y Littledike, 1982) ^{A,B}	5-20 pg/ml (Horst et al., 1994) ^C
Leche	0.02-1.38 µg/l (Schmid y Walther, 2013)	0.042-0.5 µg/l (Schmid y Walther, 2013)	5.4 ± 1.2 pg/ml (Hollis et al., 1981) ^D

^A En vacas adultas (47-72 meses de edad) hembras no preñadas, fuera de lactancia y alojadas en corrales exteriores, suplementadas con vitamina D₃ según las recomendaciones del NRC

^B Nelson et al. (2016) reportaron un rango de 25(OH)D₃ entre 50-80 ng/mL en vacas suplementadas con vitamina D₃, evaluando las variaciones de 25(OH)D₃ en función etapas de lactancia, edad, sistemas de alojamiento y ubicación dentro de Estados Unidos

^C En vacas adultas no preñadas y fuera de lactancia. Al final de la preñez puede aumentar hasta 20-50 pg/ml. Durante el parto y el inicio de la lactancia se elevó a valores del 100 a >300 pg/ml

^D En vacas suplementadas con 4000 UI/d de colecalciferol. En animales suplementadas con 40 000 UI/día de colecalciferol la concentración de 1,25(OH)D₃ fue de 4.2 ± 0.5 pg/mL

Hibbs y Conrad (1983) concluyeron que vacas suplementadas con 50 a 70 UI de vitamina D/kg de peso corporal presentaban una mayor producción de leche, así como un mayor apetito en comparación con vacas sin suplemento de vitamina D o suplementadas con 120-140 o más UI/kg; esto último, posiblemente debido al comienzo de intoxicación por vitamina D. El NRC (2001) recomienda suplementar a vacas lecheras adultas con 70 UI/kg de vitamina D para obtener beneficios reproductivos, de salud y de producción láctea.

Por otro lado, la suplementación con 25(OH)D₃ tiene un margen de seguridad amplio, superior a 400 ng/ml en plasma (Celi et al., 2018; Tomkins et al., 2020).

La toxicidad por vitamina D se puede dar por una suplementación excesiva o como consecuencia de la ingestión de plantas calcinogénicas (con glucósidos de 1,25(OH)₂D₃o incluso una forma activa de la vitamina). Las plantas calcinogénicas más importantes y de presencia en territorio argentino son *Solanum malacoxylon* y *Nierembergia veitchii*. Los síntomas clínicos de la calcinosis (depósitos de calcio en tejidos extraesqueléticos) son emaciación, reducción de la ingesta de alimento, trastornos de la locomoción, aumento del pulso y de la frecuencia respiratoria, y reducción de la producción de leche, entre otros (Wasserman, 1975; Machado et al., 2020). En el examen post-mortem se observa extensa calcificación del endocardio, grandes vasos, pulmones, bronquiolos, riñones, abomaso, tendones y ligamentos (Littledike y Horst, 1980; Mello, 2003). Sin embargo, la hipercalcemia puede responder a múltiples causas como neoplasias, hiperparatiroidismo, micosis, osteoporosis, hipoadrenocorticismos, y nefropatía crónica, entre otras (Klein, 2014; Machado et al., 2020). Las elevaciones leves pero persistentes del calcio sérico (12 a 14 mg/dl) pueden causar cálculos renales, sangre en la orina y una micción dolorosa y frecuente, mientras que la hipercalcemia intensa (> 14 mg/dl) puede progresar hacia insuficiencia renal aguda debido a la mineralización del tejido renal (Klein, 2014).

Funciones Clásicas de la Vitamina D

La investigación sobre las funciones de la vitamina D en el ganado bovino ha estado orientada principalmente a comprender las funciones endocrinas en la regulación de la homeostasis del calcio, especialmente en lo que respecta a las intensas demandas de calcio al inicio de la lactancia (Nelson et al., 2012).

Los efectos más importantes de la vitamina D consisten en aumentar la absorción de calcio en el tracto gastrointestinal y estimular la síntesis de proteínas en las células de la mucosa que influyen sobre el movimiento de calcio (Klein, 2014). Asimismo, tiene efectos sobre el movimiento de los iones de calcio hacia el líquido extracelular y la resorción ósea, además de potenciar los efectos de la PTH en el metabolismo óseo del calcio. Otros órganos blancos de la vitamina D son los riñones, donde regula la absorción del calcio y el fósforo coordinadamente con otras hormonas y factores (Klein, 2014).

Hay una relación entre el sistema óseo, fuertemente influenciado por la vitamina D, y el metabolismo energético de las vacas, pudiendo interactuar con otros tejidos como el pancreático y el adiposo. Esta relación se lleva a cabo a través de la osteocalcina (OC), proteína no colágena producida por los osteoblastos durante la formación ósea. En circulación se encuentran tanto la OC totalmente carboxilada (cOC), biológicamente inactiva, como la descarboxilada (uOC) que es la forma activa (Mizokami et al., 2017). Durante la reabsorción ósea aumenta la porción uOC por acción de los osteoclastos, la cual regula los niveles de insulina en circulación. La insulina inhibe la formación de hueso y promueve su reabsorción y, por lo tanto, aumenta la liberación de uOC. También estimula la secreción de adiponectina por los adipocitos. Esta última aumenta el depósito óseo y la captación de glucosa. Las células adiposas también actúan sobre el metabolismo óseo a través de la leptina (hormona de la saciedad), que inhibe indirectamente la actividad de los osteoblastos y, por consiguiente, la producción de OC (Lean et al., 2014).

Funciones No Clásicas de la Vitamina D

La vitamina D ha sido asociada a la prevención de enfermedades y el bienestar del ganado lechero, indicando su importancia en el desarrollo del raquitismo, la osteomalacia, la hipocalcemia y enfermedades asociadas como, por ejemplo, la mastitis, metritis,

desplazamiento del abomaso, cetosis, retención de placenta y prolapso uterino (Hodnik et al., 2020). Dado que las vacas lecheras son propensas a diversas enfermedades infecciosas durante el periodo periparto, el funcionamiento óptimo del sistema inmunitario es crucial durante esta fase. Por ello los conocimientos acerca de la modulación del sistema inmunitario del bovino por la vitamina se exponen en la siguiente sección haciendo foco en la mastitis. Posteriormente, se resumen las evidencias que asocian la vitamina D con algunas patologías del bovino extraídas de estudios científicos, revisiones bibliográficas y libros de texto publicados en los últimos años. Se utilizó como criterio de inclusión que exista más de un trabajo sobre la temática.

Efectos Inmunomoduladores y Antimicrobianos de la Vitamina D en la Glándula Mamaria

Las células del sistema inmunitario pueden convertir la 25(OH)D₃ en 1,25(OH)₂D₃ de manera no regulada, y esta modula el sistema inmunitario innato y adaptativo de manera autocrina y paracrina. Se reconoce que la vitamina D influye en respuestas inmunitarias innatas y adaptativas en el ganado, al igual que en los seres humanos (Nelson et al., 2012). Sin embargo, el sistema inmunitario innato bovino presenta algunas diferencias respecto a los efectos de la 1,25(OH)₂D₃ en comparación al de los humanos (Nelson et al., 2012).

La glándula mamaria bovina cuenta con un amplio sistema de defensas contra los patógenos, que incluye desde las barreras físicas y la respuesta inespecífica temprana hasta las defensas celulares y humorales específicas (Riollet et al., 2000; Rainard, 2003; Sordillo, 2018). Aun así, algunos patógenos logran pasar ese sistema de defensa y producir patologías mamarias. La mastitis produce pérdidas económicas importantes debido al tratamiento, pérdidas en la producción, descarte temprano de animales y cambios en la calidad de la leche, entre otros (Halasa et al., 2007; Vanderhaeghen et al., 2015). La causa principal de mastitis es la infección intramamaria producida por bacterias *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus uberis*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus coagulasa negativo* (SCN) (Keane, 2019; Rossi et al., 2019). La resistencia innata y el estado inmunitario del huésped son factores importantes que influyen sobre la gravedad y la resolución de la infección intramamaria, donde la respuesta inmune del huésped varía dependiendo de la especie y cepa de la bacteria actuante (Keane, 2019).

La efectividad de curación en casos crónicos después del tratamiento con antibióticos es baja y no existe una terapia efectiva para eliminar completamente la infección del cuarto mamario afectado (Barkema et al., 2006). *Staphylococcus aureus* tiene la particularidad de invadir y sobrevivir dentro de los fagocitos, incluidos los neutrófilos y los macrófagos (Gresham et al., 2000; Voyich et al., 2005). Este patógeno también puede establecerse en colonias (Atalla et al., 2011) y promover la formación de biofilm (Oliveira et al., 2006; Felipe et al., 2017) sin causar manifestaciones clínicas, lo cual se asocia con el fracaso del tratamiento con antibióticos (Keefe, 2012). Asimismo, se ha demostrado que el crecimiento en biofilm se encuentra asociado con evasión de la respuesta inmunitaria del huésped (Bohl et al., 2021), de allí que resulta relevante el diseño de terapias más eficientes que permitan modular la compleja interacción huésped biopelícula en la glándula mamaria bovina.

Existen algunas evidencias sobre el rol de los metabolitos de la vitamina D en el contexto de la mastitis bovina. Bandzaite et al. (2005) encontraron niveles séricos más bajos de 1,25(OH)₂D₃ en novillas con cría y en vacas con mastitis, lo cual lleva a reflexionar sobre si ello puede predisponer a la mastitis o es una consecuencia de ella. Téllez-Pérez et al. (2012) encontraron que el colecalciferol redujo la internalización de *S. aureus* y reguló

diferencialmente la expresión de péptidos antimicrobianos (PA) en células epiteliales mamarias bovinas (bMEC). Al respecto, Yue et al. (2017) reportaron que el pretratamiento de la línea de células epiteliales mamarias bovinas MAC-T con 25(OH)D₂ redujo la adhesión de *S. aureus*, mientras que el pretratamiento con 25(OH)D₃ inhibió la invasión de *S. aureus*. Por otro lado, resultados preliminares indican que el tratamiento con 1,25(OH)₂D₃ estimula la fagocitosis de especies de del género *Staphylococcus* formadoras de biofilm aisladas de animales con mastitis por macrófagos bovinos (BoMac) (Tiraboschi et al., 2022).

En relación al mecanismo de acción de la vitamina D se publicó que el colecalciferol y *S. aureus* inhibieron la expresión del ARN mensajero (ARNm) del receptor tipo Toll 2 (TLR2) en células bMEC, y el colecalciferol moduló la abundancia de TLR2 de la membrana diferencialmente (sin cambio con colecalciferol 50 nM y aumentada con 200 nM); asimismo, el colecalciferol disminuyó la expresión del ARNm del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la interleucina (IL)-1 β y aumentó la de la quimiocina ligando 5 (CCL5) o RANTES y la de IL-10, lo que sería un indicativo que el colecalciferol podría ser un modulador de la inmunidad innata eficaz en los tejidos de la glándula mamaria (Alva-Murillo et al., 2014). Asimismo, Frutis-Murillo et al. (2019) encontraron que el colecalciferol reguló la expresión de los genes de adherencia, así como los de internalización de las bacterias en las células fagocitarias no profesionales, lo que podría conducir al desarrollo de agentes para el control de los patógenos. Por otro lado, Wen et al. (2020) sugieren que el efecto antiinflamatorio del 1,25(OH)₂D₃ puede ser mediado por la atenuación del estrés del retículo endoplasmático y la respuesta inflamatoria inducida por el factor nuclear (NF)- κ B en las células MCF-7 (línea de células epiteliales mamarias humanas transformadas).

En un estudio in vivo se observó que el calcitriol aumentó la expresión de los genes del óxido nítrico sintasa (iNOS) y las β defensinas (DEFB4 y DEFB7), sumando evidencias del rol de la vitamina D en las funciones inmunológicas innatas del ganado bovino (Merriman et al., 2017). Además, el tratamiento intramamario con 25(OH)D₃ disminuyó el recuento de bacterias e indicadores de la gravedad de la mastitis (disminución de la temperatura rectal, del número de células somáticas y de los niveles de albúmina sérica bovina en leche y un aumento de la ingesta) en las vacas infectadas experimentalmente con *S. uberis* y retardó la pérdida de la producción de leche inducida por la infección (Lippolis et al., 2011; Merriman et al., 2018)

Nelson et al. (2010) encontraron la expresión de 1 α -hidroxilasa y 24-hidroxilasa aumentada en macrófagos bovinos en respuesta a la infección bacteriana con *S. uberis* in vivo, concluyendo que esta enzima proporciona 1,25(OH)₂D₃ para la regulación de genes sensibles a la vitamina D en el lugar de la infección. También observaron que la expresión de VDR en las células aisladas de la leche de la glándula mamaria infectada fue mayor que en las células de la glándula mamaria contralateral no infectada y en los leucocitos de la sangre periférica.

Los antecedentes detallados en esta sección dan cuenta del potencial que tiene la vitamina D y sus metabolitos en el contexto de las infecciones intramamarias producidas por bacterias en bovinos. Los resultados obtenidos en ensayos in vitro e in vivo; utilizando diferentes diseños experimentales, metabolitos de la vitamina D y vías de administración; indican que esta podría modular la inmunidad en la glándula mamaria del bovino. Los resultados publicados alientan a ampliar estos estudios con la finalidad de corroborar y utilizar el conocimiento en el diseño de terapias para la mastitis bovina nuevas y mejores.

Evidencias que Asocian la Vitamina D con Patologías No Mamarias

Se ha establecido que la vitamina D puede prevenir el raquitismo, osteomalacia e hipocalcemia (Lean et al., 2014). El raquitismo se presenta en los terneros

caracterizándose por una osificación endocondral anormal y una formación ósea defectuosa, en tanto que la osteomalacia ocurre en el ganado vacuno adulto alterando al hueso durante la remodelación (Maxie, 2016). Ambas enfermedades causan deformidades de las extremidades, fracturas, y agrandamiento de las placas de crecimiento debido a la expansión del cartílago hipertrófico, entre otras (Thompson y Cook, 1987; Dittmer y Thompson, 2011). Las deficiencias dietéticas de vitamina D o fósforo son las causas más comunes de estos procesos, no así la disminución en la concentración extracelular de calcio, ya que esta se corrige rápidamente por la acción de la PTH y la vitamina D (Maxie, 2016).

El calostro de las vacas es rico en calcio (McGrath et al., 2016). La adaptación crítica durante los primeros días de la lactancia se lleva a cabo mediante la liberación de PTH para reducir las pérdidas de calcio en la orina, la reabsorción de calcio de los huesos y el aumento de la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ para mejorar el transporte intestinal activo de calcio (García, 2018), de modo que se desarrolla una hipocalcemia periparto en los animales que no pueden regular las demandas de calcio al inicio de la lactancia (Horst et al., 1997). Al respecto, se ha descrito que la administración de $25(\text{OH})\text{D}_3$ antes del parto ayudar a mantener la homeostasis del calcio periparto en las vacas lecheras (Wilkins et al., 2012).

Según trabajos de metaanálisis, la edad aumenta el riesgo de fiebre de la leche el 9% por lactancia (Lean et al., 2006; DeGaris y Lean, 2008), de modo que las vacas más viejas tienen mayor riesgo a desarrollar hipo-calcemia que las más jóvenes. Esto se ha asociado con una menor movilización de calcio del hueso (Van Mosel et al., 1993) y probablemente una menor concentración de VDRs en el intestino delgado y tejidos, lo cual implica menor capacidad de respuesta a la $1,25$ -dihidroxitamina D (Horst et al., 1990; Goff et al., 1991). Cabe mencionar que las vacas son más dependientes de la absorción intestinal que de la resorción ósea para mantener la homeostasis del calcio (DeGaris y Lean, 2008).

Las células del sistema inmunitario innato juegan un papel importante en la liberación de la placenta (Gunnink, 1984; Kimura et al., 2002). La hipocalcemia disminuye la motilidad uterina y la función de los neutrófilos, las cuales desempeñan un papel importante en el desprendimiento y la expulsión de la placenta. Por lo tanto, el aumento de las concentraciones séricas de calcio total durante el periodo crítico de 12 horas antes y después del parto debería disminuir su incidencia (Martinez et al., 2012). Hajikolaei et al. (2021) encontraron que la administración preparto de colecalciferol vía oral redujo notablemente la incidencia de retención de placenta en vacas con bajas concentraciones séricas de $25(\text{OH})\text{D}_3$ alimentadas con una dieta acidogénica.

Relacionado a ello, Martinez et al. (2018) evaluaron el efecto de la alimentación con calcidiol durante las últimas semanas de gestación obteniendo una menor incidencia de metritis, retención de placenta y enfermedades peripartales, debido a un incremento del porcentaje de neutrófilos. Además, el calcidiol favorece los mecanismos de defensa en el útero que previenen la metritis al mejorar la función de las células inmunitarias y estimular la producción de PA por los leucocitos (Nelson et al., 2012). También se observó que la administración subcutánea de calcitriol 6 horas después del parto redujo la incidencia de retención de placenta, metritis y morbilidad en vacas con una condición corporal (CC) mayor a 3.5 (escala 1-5), pero no se observaron cambios en vacas con $\text{CC} \leq 3.5$ al momento del parto (Vieira-Neto et al., 2021). En síntesis, hay evidencia sobre los efectos de los metabolitos de la vitamina D3 que indican una relación positiva en la prevención o mejor evolución de la retención de placenta y metritis en el ganado bovino.

Por otro lado, se reporta una menor concentración de vitamina D en vacas infectadas por *Mycobacterium avium* subespecie paratuberculosis en comparación con animales en una etapa subclínica y no infectados (Stabel et al., 2019). Además, esta patología es más común en bovinos de zonas con menor luz solar y, por lo tanto, con menores niveles de

vitamina D (Hodnik et al., 2020). Así mismo, Sorge et al. (2013) observaron una diferencia significativa en los niveles de vitamina D entre vacas que resultaron positivas y negativas para paratuberculosis a la prueba de ELISA, indicando que los niveles bajos de vitamina D podrían predisponer a la vaca a la infección por *M. avium* paratuberculosis. Esto debido a que en las últimas etapas de la enfermedad hay menor absorción de vitamina D en el intestino, y se utiliza más 25(OH)D con el fin de mantener niveles adecuados de 1,25(OH)2D para modular la respuesta inmune en el intestino de animales con esta patología.

Las vacas Jersey tienen niveles más bajos de VDRs intestinales en comparación con las vacas Holstein (Goff et al., 1995). Estos niveles bajos de VDRs intestinales alrededor del parto coincidieron con una mayor predisposición a la enfermedad de Johne o paratuberculosis poco después del parto, aumentando esta probabilidad con la edad del bovino (Goff et al., 1995). Aunque estas observaciones son sólo circunstanciales, evidencian una posible asociación entre la vitamina D y la paratuberculosis.

En el estudio de García-Barragán et al. (2018) se observó que el calcitriol aumentó la capacidad microbicida de los macrófagos en casos de tuberculosis bovina mediante el aumento de la fagocitosis, la inhibición del crecimiento intracelular de *Mycobacterium bovis* y la modulación de la producción de óxido nítrico (ON), un potente mecanismo antimicrobiano de los macrófagos activados. También hallaron que los macrófagos infectados o activados por LPS activan la vía de señalización de la vitamina D e inducen la expresión de la CYP27B1 y del VDR. Waters et al. (2001) coincidieron con García-Barragán et al. (2018) en cuanto a la modulación del ON por el calcitriol y además hallaron inhibición de la producción de interferón (IFN)- γ específico de *M. bovis* en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) infectadas con *M. bovis*, lo cual limitaría el daño tisular del huésped.

Asgharpour et al. (2020) observaron los efectos de la 1,25-dihidroxitamina D3 sobre los signos clínicos y las citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias en terneros con neumonía experimental concluyendo que la vitamina D3 moduló las respuestas inmunitarias innatas contra los patógenos mediante la activación del VDR. También redujo los niveles de las citoquinas proinflamatorias IL-1 β , IL-6, IL-8 y TNF- α y aumentó el nivel de la antiinflamatoria IL-10 24 horas después de la inyección de 1,25dihidroxicolecalciferol, mejorando de esta forma la sintomatología clínica. Por otra parte, Sacco et al. (2012) examinaron los efectos de 25-hidroxitamina D3 en terneros infectados experimentalmente con el virus respiratorio sincitial bovino (BRSV) encontrando que los niveles de expresión génica de citoquinas proinflamatorias (IFN- γ e IL-8) no se modificaron tras la activación de la vía de la vitamina D.

Nonnecke et al. (2014) encontraron una disminución del 51% de la concentración de 25(OH)D, a partir de la semana de la inoculación del virus, en terneros infectados experimentalmente con el virus de la diarrea bovina (BVDV). De acuerdo a los autores, esto puede deberse a que los terneros infectados con BVDV tenían anorexia, la disponibilidad de vitamina D en estos animales alimentados con sustitutos de leche se había reducido sustancialmente, así como una mayor conversión intracrina de 25(OH)D3 a 1,25(OH)2D3 por parte de las células inmunitarias debido a la expresión sostenida de CYP27B1.

En resumen, la vitamina D y sus metabolitos tienen un gran impacto en la patogenia de diversas enfermedades que afectan al ganado bovino (Figura 2), por lo cual resulta de utilidad considerar y mantener niveles adecuados de esta vitamina para promover el buen estado de salud de los animales. Hay coincidencia en varios estudios sobre los niveles bajos de 25(OH)D en animales enfermos, pero no queda claro si esta observación predispone o es una consecuencia de las patologías.

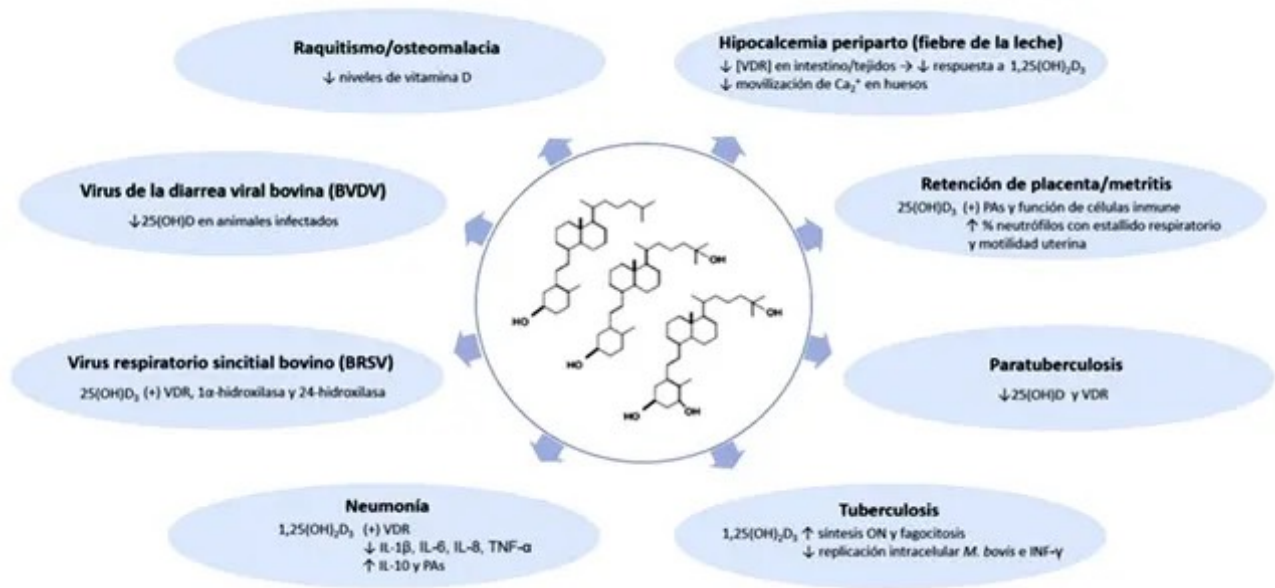


Figura 2 Evidencias que asocian a la vitamina D y sus metabolitos con patologías bovinas. Abreviaturas y simbología: (+): estimuló, (-): inhibió, (): aumentó, (): disminuyó, () a 1,25(OH)₂D₃: 1,25-dihidroxicolecalciferol, 25(OH)D₃: 25-hidroxicolecalciferol, INF-γ: interferón γ, IL-: interleucina-, ON: óxido nítrico, PA: péptidos antimicrobianos, TNF-α: factor de necrosis tumoral α, vitamina D₃: colecalciferol, VDR: receptor de vitamina D. Fuente: elaboración propia.

CONCLUSIONES

La función de la vitamina D en la homeostasis del calcio en las vacas lecheras se conoce desde hace muchos años. No obstante, considerando la existencia de los múltiples metabolitos circulantes en el organismo y los diversos modos de acción/regulación descritos hasta el momento, es de esperar que estos esteroides hayan sido involucrados en funciones diferentes a la regulación cálcica. Los estudios recientes han aportado indicios de que la vitamina D es importante para la función de las células inmunitarias en las vacas lecheras y, por lo tanto, podría ser útil en la prevención y el tratamiento de enfermedades infecciosas como la mastitis. Los mecanismos de acción del dihidroxicolecalciferol o sus precursores indican que disminuye la invasión bacteriana, modula la respuesta inflamatoria (reduciendo los niveles de citoquinas proinflamatorias y aumentando los de antiinflamatorias) y regula la expresión de otros componentes de la respuesta inmunitaria innata como ser receptores tipo Toll, iNOS y PA en estudios in vitro e in vivo relacionados con mastitis. Las investigaciones futuras pueden dar respuestas sobre el efecto causal de la vitamina D en las enfermedades del ganado lechero y su uso en la terapéutica.

Fuente.

https://www.engormix.com/lecheria/vitaminas-vaca-lechera/vitamina-salud-patologias-bovino_a53283/

Clic Fuente



MÁS ARTÍCULOS