

Programación fetal en bovinos impacto sobre caracteres de interés productivo

Autora: Med. Vet. Paula Noelia PRIETO – prieto.paula@inta.gob.ar

La programación fetal en mamíferos es definida como la respuesta a un desafío específico ocurrido durante un período de tiempo crítico (ventana) del desarrollo fetal, que altera la trayectoria del desarrollo cualitativamente, cuantitativamente o ambos, produciendo efectos persistentes en la vida del animal (Nathanielsz *et al.*, 2007, citado por Du *et al.*, 2009).

El concepto de la programación fetal se comenzó a acuñar con el análisis de la información surgida de estudios epidemiológicos en medicina humana que asociaban el bajo peso al nacer de los bebés y la mala nutrición de la madre a un aumento en la incidencia de ciertas enfermedades de dichos bebés siendo adultos. Entre las afecciones encontradas podemos nombrar los accidentes cerebro vasculares, enfermedades coronarias, diabetes e hipertensión (Barker *et al.*, 2002).

En la revisión de Wu *et al.* (2006) se menciona al "retraso del crecimiento intrauterino" (IUGR) como un crecimiento y desarrollo dañados del embrión y/o feto o sus órganos durante la preñez en animales mamíferos. La forma más práctica y sencilla de inferir en este aspecto es el peso fetal en relación a la edad gestacional y al peso al nacimiento.

En el área de la producción animal han sido documentados efectos naturales y ambientales (subnutrición, sobrealimentación, estrés calórico, enfermedades y toxinas) como inductores de retraso en el crecimiento fetal intrauterino (Wu *et al.*, 2006). Son relativamente recientes los estudios que vinculan la programación fetal y el desempeño productivo posterior al nacimiento. Estos estudios analizan sobre todo el efecto de la subnutrición tanto durante la gestación, y como en algunos casos, su efecto sobre la cría nacida de dicho vientre.

El crecimiento (incremento en el número y tamaño de las células o de un tejido) y desarrollo (cambios en la estructura y función de las células o tejidos) de los fetos es un evento biológico complejo influenciado por factores

Autora: Med. Vet. Paula Noelia PRIETO – **Programación fetal en bovinos impacto sobre caracteres de interés productivo.** –

Pág. 1

genéticos, epigenéticos, madurez materna, así como factores ambientales y otros (Gootwine, 2005). Estos factores afectan tanto el tamaño como la capacidad funcional de la placenta, el transporte de nutrientes y oxígeno desde la madre al feto, la disponibilidad de nutrientes fetales, el medio endócrino fetal y las vías metabólicas (Wu *et al.*, 2006)

La placenta juega un importante rol en la regulación del crecimiento fetal. El desarrollo de la vascularización de dicho órgano es crucial para el pasaje de nutrientes hacia el *conceptus*. En tal sentido, Vonnahme *et al.* (2007) llevaron a cabo una experiencia que consistía en someter a restricción alimentaria a vacas multíparas desde el día 30 al día 125 de gestación, seguida de una realimentación desde el día 125 a 250 de gestación. Dicha restricción no afectó el número de placentomas; pero el peso fetal sí tuvo una tendencia a ser menor y los pesos de las carúnculas y los cotiledones al día 125 gestación también fueron menores ($p < 0,05$) en las vacas restringidas con respecto al grupo control. Curiosamente, después de la realimentación del día 125 a 250 de la gestación, hubo grandes diferencias en las mediciones de vascularización capilar. En el cotiledón (porción fetal del placentoma) las variables indicadoras de vascularización capilar [área de densidad capilar (CAD), una medida relacionada con el flujo; densidad del número capilar (CND), una medida relacionada con la angiogénesis; y la densidad de la superficie capilar (CSD), una medida del intercambio de nutrientes] eran menores en los placentomas de las vacas restringidas en comparación con las vacas control, demostrando un cambio diferencial interesante en la estructura vascular cotiledonar.

La ecografía Doppler Color es una técnica no invasiva de medición *in vivo*, que se ha utilizado para medir el flujo de sangre (BF) e índices arteriales de resistencia de la arteria uterina media en el ganado bovino (Bollwein *et al.*, 2002; Panarace *et al.*, 2006). Camacho *et al.* (2014) condujeron una experiencia con el objetivo de evaluar el efecto de la restricción de nutrientes desde el día 30 al día 140 de gestación, seguida de una realimentación, midiendo BF y otros parámetros hemodinámicos uterinos. La hipótesis de que una restricción de nutrientes durante la gestación reduciría el BF tuvo que ser rechazada. El BF uterino total resultó similar en las vacas restringidas y en las

vacas control. A pesar de estos resultados, se debe destacar dos aspectos del trabajo.

1º. Lo laborioso de la metodología, ya que se realizaron 9 mediciones por cada lado (arteria uterina ipsilateral y contralateral) en 6 vacas por grupo, en nueve oportunidades. El tiempo de trabajo por animal es de 30 minutos e implica anestesia peridural.

2º. Es el primer experimento que asocia BF y restricción gestacional alimentaria en vacas de carne, utilizando ecodoppler, el cual permite examinar el mismo animal a medida que continua la gestación sin invasión quirúrgica o destrucción de la unidad experimental.

Por lo tanto, la alimentación materna repercute en el desarrollo del feto y puede producir complicaciones posnatales como ser: incremento de la mortalidad neonatal, disfunciones respiratorias e intestinales, lento crecimiento, incremento en la deposición grasa, diferencias en el diámetro de la fibra muscular, y menor calidad de la carne (Wu *et al.*, 2006).

Cambios nutricionales intrauterinos pueden producir alteraciones metabólicas en el futuro individuo. Se ha demostrado que en roedores, alteraciones nutricionales (por ejemplo, deficiencias de oxígeno a nivel de células β) en el ambiente intrauterino provocaban alteraciones en la estructura y función de los islotes pancreáticos fetales, lo cual a su vez, tiene un efecto a largo plazo y predispone a padecer intolerancia a la glucosa y diabetes en el adulto (Fowden y Hill, 2001).

Los rumiantes obtienen la glucosa principalmente a partir de fuentes no glucogénicas. Esta resistencia relativa a la insulina de los rumiantes comparada con otras especies torna más difícil realizar estudios que demuestren cambios en los islotes pancreáticos fetales bovinos. Murphy *et al.* (2000) reportan en vacas de leche que aquellas vacas de baja producción grasa en la leche tienen menores concentraciones basales de insulina y menor respuesta a los desafíos con glucosa. Sin embargo, no existen suficientes trabajos en este sentido en el ganado bovino de carne.

Du *et al.*, 2009 realizaron una revisión bibliográfica focalizada en la programación del desarrollo del músculo esquelético. En ella se describe el

desarrollo del músculo esquelético bovino mediante una primera onda de miogénesis entre el primer y segundo mes de gestación; y una segunda y más importante onda entre el segundo y séptimo u octavo mes. En el último mes de gestación se produce la hipertrofia de las fibras musculares. En cuanto a la adipogénesis en el feto, se inicia en la mitad de la gestación, incrementándose marcadamente hacia los 2 últimos meses de gestación, superponiéndose a la segunda onda miogénica anteriormente descrita.

Ya que el crecimiento muscular posnatal se debe principalmente a un aumento del tamaño de la fibra muscular y no al número de células musculares; y además dentro de la prioridad de partición de nutrientes es menos importante que otros órganos como el cerebro, corazón e hígado; el desarrollo muscular en la etapa fetal es particularmente vulnerable a las deficiencias nutricionales en la gestación (Zhu *et al.*, 2004).

Freetly *et al.* (2000) efectuaron una experiencia con el objetivo de evaluar los efectos sobre la tasa de preñez de la pérdida de peso vivo y condición corporal (CC, escala de 1 a 9) durante la gestación y en los primeros 28 días de posparto y la recuperación de la CC a 5,5 pre-servicio. Diseñaron tres tratamientos: HHH, manteniendo una CC de 5,5 desde el segundo trimestre de gestación hasta el inicio del servicio; LHH, pérdida de CC durante el segundo trimestre y recuperación de CC durante el tercer trimestre de gestación e igualando en CC y peso vivo al tratamiento HHH al inicio del servicio; LLH, pérdida de CC durante el segundo y tercer trimestre de la gestación y hasta el día 28 de lactancia (posparto) y recuperando CC y peso vivo e igualando al tratamiento HHH al inicio del servicio. Los autores no encontraron diferencias en las tasas de preñez entre grupos. Sin embargo, hubo diferencias significativas en el peso de los terneros al nacimiento y hasta los 28 días de edad desfavorable para el tratamiento LLH. Bajos planos nutricionales durante la gestación afectan tanto el tamaño como en el número de las fibras musculares (Du *et al.*, 2009)

Así mismo, la adipogénesis fetal se ve comprometida no solamente por restricciones en el consumo de la dieta total, sino también por deficiencias puntuales de ciertos nutrientes como la proteína. En un estudio en vaca de

carne, los novillos de hembras alimentadas al 70 % de los requerimientos proteicos totales recomendados en la gestación, tuvieron menor marmoleado y menor grasa subcutánea que aquellos hijos de madres alimentadas al 100 % (Du *et al.*, 2009).

Para mejorar el marmoleado en el ganado de carne serían más eficaces las correcciones nutricionales en las etapas tempranas del desarrollo fetal, debido a la presencia de una gran cantidad de células totipotenciales en esta etapa en el músculo esquelético, que se van perdiendo a medida que avanza la gestación. La eficacia en el aumento del marmoleado es mayor en la etapa fetal temprana, que en la etapa neonatal, y esta última es mayor que en el destete (150 a 250 días de edad). Después de los 250 días de edad, las correcciones nutricionales que tengan por objetivo aumentar el número de adipocitos intramusculares (marmoleado), se vuelven menos eficaces debido al agotamiento de las células totipotenciales. Toda mejora en el marmoleado durante la recría y el engorde, se debe al aumento del tamaño de los adipocitos intramusculares existentes (Du *et al.*, 2010).

Adicionalmente, se ha demostrado que el incremento en la CC (condición corporal) antes del parto incrementa el peso vivo al nacimiento de los terneros (Spitzer *et al.*, 1995). Larson *et al.* (2009) reportaron una mayor CC preparto en el grupo de vacas que recibió suplementación proteica durante el final de la gestación vs las que no recibieron. Si bien el peso al nacimiento de los terneros de las vacas que recibieron suplementación sólo tuvo una tendencia a ser diferente con respecto al grupo no suplementado, esta diferencia sí resultó diferente estadísticamente al destete ($P = 0,02$) y a los 205 días de vida ($P < 0,001$). Esto indicaría un efecto de la suplementación proteica sobre la programación fetal de las madres restringidas, resultando en diferencias en eficiencia de crecimiento en los terneros, ya que el peso del ternero en mayo ya no es influenciado por el efecto materno.

Esta experiencia continuó hasta la etapa de novillo e interesantemente encontraron diferencias significativas ($P = 0,004$) en el marmoleado entre aquellos que eran hijos de madres que fueron suplementadas con proteína durante la gestación con respecto a los hijos de madres no suplementadas. El

aumento de proteína en la dieta promueve un incremento en la digestión y absorción de almidón en el intestino delgado, con el consecuente aumento de la concentración de insulina sanguínea (López *et al.*, 2001).

Tanto en nuestros países sudamericanos (Argentina, Uruguay) como en Australia, la proteína es la principal limitante en los sistemas extensivos de la ganadería de carne. En este sentido, Micke *et al.* (2010) efectuaron un ensayo en vaquillas de dos años con el objetivo de examinar los efectos del plano proteico durante el primer y segundo trimestre de la gestación sobre el desarrollo fetal, peso y morfometría de los terneros al nacimiento. Utilizaron un diseño 2 x 2 factorial. Los tratamientos nutricionales fueron los siguientes: HH (alta proteína en el primer y segundo trimestre de la gestación); HL (alta proteína en el primer trimestre y baja en el segundo); LH (baja proteína en el primer trimestre y alta en el segundo) y LL (baja proteína en el primer y segundo trimestre). Desde el final del segundo trimestre (día 180) hasta el final de la gestación todas las vaquillas fueron alimentadas con el mismo plano nutricional.

Estudios previos sobre desarrollo fetal bovino utilizaron diseños que implicaban la faena de la madre y recuperación del feto (Prior *et al.*, 1979); sin embargo, en el estudio de Micke *et al.* (2010) mediante ultrasonografía en tiempo real evaluaron el crecimiento de los fetos por tratamiento a través de mediciones de variables biométricas como ser la longitud cráneo caudal (CRL), el diámetro biparietal (BPD), longitud de cráneo (CNL), el diámetro de la cuenca ocular (ES), el perímetro torácico y el abdominal (AD y TD), el diámetro del cordón umbilical (UD) y el perímetro de la caña. Además, algunas de estas medidas más el peso vivo fueron registradas al nacimiento.

Sus resultados demostraron que el crecimiento fetal bovino es susceptible a la ingesta de proteína de la madre ya en el día 39 de gestación. La plasticidad del desarrollo del feto bovino permite que los retrasos en el crecimiento debidos a la restricción de proteína de la madre en el primer trimestre de la gestación pueden ser compensados por el aumento de la ingesta en el segundo trimestre. Sin embargo, a los niveles de intensidad aplicados, un aumento de la ingesta de proteína de la madre en el primer

trimestre no protege contra el retardo del crecimiento fetal en caso que la restricción de proteína de la madre sea en el segundo trimestre. En cuanto al peso al nacimiento, en esta ocasión los autores encontraron que éste era menor en los terneros nacidos de las vaquillas con baja ingesta de proteína en el segundo trimestre de gestación (Micke *et al.*, 2010).

En el bovino, el desarrollo de los testículos ocurre a partir del día 45 de gestación y los ovarios a partir de los 50 a 60 días de la misma. A medida que avanza y transcurre dicho proceso, ambos tejidos gonadales son susceptibles a condiciones subóptimas de nutrición materna. En tal sentido, Martin *et al.* (2007) condujeron un ensayo en vaquillas cuyas madres habían recibido suplementación proteica (SP) en el último trimestre de la gestación o no; combinado con el pastoreo durante el posparto temprano de un pastizal de especies templadas de buena calidad vs un heno de mediana o baja calidad (arreglo 2x2 factorial), sobre el subsecuente desempeño reproductivo y de crecimiento de las hijas. La combinación en las madres de la suplementación proteica con el pastoreo de mejor calidad en el posparto tendió a incrementar ($P = 0,07$) el peso vivo a los 205 días de vida de las vaquillas.

Aunque el máximo crecimiento fetal se produce durante el último tercio de la gestación (Eley *et al.*, 1978), en el estudio de Martin *et al.* (2007) la nutrición materna no afectó ni el peso promedio al nacimiento ni la fecha promedio de nacimiento, ni la edad a la pubertad de las vaquillas. A diferencia de estos autores, que trabajaron con vacas pluríparas (3 a 5 años), cuando las restricciones son efectuadas en vaquillas de primer servicio (consumo del 65 % de los requerimientos energéticos durante 100 días pre parto), el peso vivo al nacimiento de sus terneros se ve disminuído (Corah *et al.*, 1975).

Sin embargo, el peso preservicio y la tasa de preñez fue mayor en las vaquillas cuyas madres recibieron suplemento proteico, pero no hubo efecto en estas variables por la nutrición posparto. Pero hubo una mayor proporción ($P = 0,005$) de vaquillas de madres SP que parieron dentro de los primeros 21 días dentro de la estación de parto y el peso al segundo servicio fue mayor en las vaquillas de madres SP (Martin *et al.*, 2007).

En conclusión, el retraso del crecimiento intrauterino reduce la supervivencia neonatal tiene un efecto de retraso en el crecimiento postnatal permanente y en la eficiencia en la alimentación de las crías, todo lo cual afecta negativamente la composición corporal y la calidad de la carcasa, así como la vida reproductiva.

Existe evidencia que sugiere que tanto la placenta como el crecimiento fetal son vulnerables a la subnutrición durante la gestación, pero los efectos más notorios se producen cuando los disturbios ocurren durante el periodo de mayor crecimiento placentario.

Sigue existiendo la necesidad de generar nuevos conocimientos sobre los mecanismos que regulan tanto el crecimiento fetal como el placentario, y así establecer estrategias que prevengan el retraso del crecimiento intrauterino en los animales de interés productivo. Además, la comprensión de las múltiples funciones de los nutrientes en la metilación del ADN (que pueden influir en la estabilidad, viabilidad y expresión del genoma) tendrá un amplio impacto en la producción bovina.

El desarrollo de más experiencias que involucren el estudio del retraso del crecimiento intrauterino utilizando bovinos como unidad experimental servirá de base científica para el establecimiento de recomendaciones que mejoren los resultados de la empresa ganadera. Promover un ambiente uterino óptimo no solo asegurará el desarrollo fetal óptimo, sino que mejorará el rendimiento del crecimiento postnatal y reducirá el riesgo de aparición de enfermedades en los adultos.

BIBLIOGRAFÍA

Barker, D. J. P. 2002. Fetal programming of coronary heart disease. *TRENDS in Endocrinology & Metabolism*13: 364 – 368.

Bollwein, H.; Baumgartner, U. and Stolla, R. 2002. Transrectal Doppler sonography of uterine blood flow in cows during pregnancy. *Theriogenology* 57: 2053 – 2061.

Camacho, L. E.; Lemley, C. O.; Prezotto, L. D.; Bauer, M. L.; Freetly, H. C.; Swanson, K. C. and Vonnahme, K. A. 2014. Effects of maternal nutrient restriction followed by realimentation during midgestation on uterine blood flow in beef cows. *Theriogenology* 81: 1248–1256.

Corah, L. R.; Dunn, T. G. and Kalthenbach, C. C. 1975. Influence of prepartum nutrition on the reproductive performance of beef females and the performance of their progeny. *J. Anim. Sci.* 41: 819–824.

Du, M.; Tong, J.; Zhao, J.; Underwood, K. R.; Zhu, M.; Ford, S. P. and Nathanielsz, P. W. 2009. Fetal programming of skeletal muscle development in ruminant animals. *J. Anim. Sci.* 88: E51-E60.

Du, M., X. Yan, J. F. Tong, J. Zhao, and M. J. Zhu. 2010. Maternal obesity, inflammation, and fetal skeletal muscle development. *Biol. Reprod* 82: 4 – 12.

Eley, R. M.; Thatcher, W. W.; Bazer, F. W.; Wilcox, C. J.; Becker, R. B.; Head, H. H. and Adkinson, R. W. 1978. Development of the conceptus in the bovine. *J. Dairy Sci.* 61: 467–473.

Fowden, A. L., and Hill, D. J. 2001. Intra-uterine programming of the endocrine pancreas. *Br. Med. Bull.* 60: 123–142.

Freetly, H. C.; Ferrell, C. L. and Jenkins, T. G. 2000. Timing of realimentation of mature cows that were feed-restricted during pregnancy influences calf birth weights and growth rates. *J. Anim. Sci.* 78: 2790–2796.

Gootwine, E. 2005. Variability in the rate of decline in birth weight as litter size increases in sheep. *Anim. Sci.* 81:393–398.

Larson, D. M.; Martin, J. L.; Adams, D. C. and Funston, R. N. 2009. Winter grazing system and supplementation during late gestation influence performance of beef cows and steer progeny. *J. Anim. Sci.* 87: 1147–1155

López, R.; Krehbiel, C. R.; Thomas, M. G.; Hallford, D. M.; Keisler, D. H.; Obeidat, B. S.; Hernandez, J. A.; Bryant, W. D.; Garcia, M. and Flores, R. 2001. Effect of increasing level dietary protein on serum concentrations of metabolic hormones and mammary development in Holstein heifers consuming a moderate energy diet. *J. Dairy Sci.* 84 (Suppl. 1): 161 - 168.

Martin, J. L.; Vonnahme, K. A.; Adams, D. C.; Lardy, G. P. and Funston, R. N. 2007. Effects of dam nutrition on growth and reproductive performance of heifer calves. *J. Anim. Sci.* 85: 841–847.

Micke, G. C.; Sullivan, T. M.; Soares Magalhaes, R. J.; Rolls, P. J.; S.T. Norman, S. T. and Perry, V. E. A. 2010. Heifer nutrition during early- and mid-pregnancy alters fetal growth trajectory and birth weight. *Animal Reproduction Science* 117: 1–10.

Murphy, M.; Arkerland, M. and Holtenius, K. 2000. Rumen fermentation in lactating cows selected for milk fat content fed two forage to concentrate ratios with hay or silage. *J. Dairy Sci.* (abstract) 83: 756–764.

Panarace, M.; Garnil, C.; Marfil, M.; Jauregui, G.; Lagioia, J.; Luther, E. and Medina, M. 2006. Transrectal Doppler sonography for evaluation of uterine blood flow throughout pregnancy in 13 cows. *Theriogenology* 66: 2113–2119.

Prior, R. L. and Laster, D. B. 1979. Development of the bovine fetus. *J. Anim. Sci.* 48: 1546 -1553.

Spitzer, J. C.; Morrison, D. G.; Wettemann, R. P. and Faulkner, L. C. 1995. Reproductive responses and calf birth and weaning weight as affected by

body condition at parturition and postpartum weight gain in primiparous beef cows. *J. Anim. Sci.* 73: 1251–1257.

Vonnahme, K. A.; Zhu, M. J.; Borowicz, P. P.; Geary, T. W.; Hess, B. W.; Reynolds, L. P.; Caton, J. S.; Means, W. J. and Ford, S. P. 2007. Effect of early gestational undernutrition on angiogenic factor expression and vascularity in the bovine placentome. *J. Anim. Sci.* 85: 2464–2472.

Wu, G.; Bazer, F. W.; Wallace, J. M. and Spencer, T. E. 2006. Board invited review. Intrauterine growth retardation: Implications for the animal sciences. *J. Anim. Sci.* 84: 2316–2337.

Zhu, M. J.; Ford, S. P.; Nathanielsz, P. W. and Du, M. 2004. Effect of maternal nutrient restriction in sheep on the development of fetal skeletal muscle. *Biol. Reprod.* (abstract) 71:1968–1973.