



Universidad Nacional de Córdoba

Facultad de Ciencias Agropecuarias

Escuela para Graduados

Instituto de Reproducción Animal Córdoba (IRAC)

**EFFECTO DE LA APLICACIÓN DE PEGBOVIGRASTIM
SOBRE LOS TRASTORNOS REPRODUCTIVOS
POSTPARTO EN VACAS LECHERAS DE ALTA
PRODUCCION**

Jorge Luis Ureña González

Trabajo Final

Para optar al Grado Académico de
Especialista en Reproducción Bovina

Córdoba - 2020

INDICE

1. RESUMEN	3
1.1 PALABRAS CLAVES	3
2. INTRODUCCIÓN	4
2.1 DEFINICIÓN DE ENFERMEDADES REPRODUCTIVAS POSTPARTO	5
2.2 OBJETIVO GENERAL	8
2.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	8
3. MATERIALES Y MÉTODOS	9
3.1 MANEJO ALIMENTICIO	9
3.2 MANEJO REPRODUCTIVO DE LOS ANIMALES.....	9
3.3 CRITERIOS PARA LA ELECCIÓN DE LOS ANIMALES Y DOSIFICACIÓN DEL PEGBOVIGRASTIM.....	10
3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	10
4. RESULTADOS	11
4.1 EFECTOS DEL PEGBOVIGRASTIM SOBRE LA INCIDENCIA DE LAS ENFERMEDADES REPRODUCTIVAS POSTPARTO	11
4.2 EFECTO DEL PEGBOVIGRASTIM SOBRE LA INCIDENCIA DE ALGUNAS ENFERMEDADES POSTPARTO EVALUADAS.....	12
4.3 EFECTO DEL PEGBOVIGRASTIM SOBRE EL RENDIMIENTO REPRODUCTIVO.....	13
4.4 ANIMALES VENDIDOS Y MUERTOS DURANTE EL ESTUDIO	15
5. DISCUSIÓN	16
5.1 EFECTOS DEL PEGBOVIGRASTIM SOBRE LAS ENFERMEDADES REPRODUCTIVAS	16
5.2 EFECTOS DEL PEGBOVIGRASTIM SOBRE OTRAS ENFERMEDADES POSTPARTOS	17
5.3 PEGBOVIGRASTIM Y RENDIMIENTO REPRODUCTIVO	19
6. CONCLUSIONES	20
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21

1. RESUMEN

En este trabajo se evaluó la eficacia del factor estimulante de colonias de granulocitos bovino (Pegbovigrastim), sobre los trastornos reproductivos postpartos; así como algunas enfermedades clínicas frecuentes en el periparto y rendimiento reproductivo posterior en vacas lecheras de alta producción. Se utilizaron 643 vacas Holstein multíparas de dos a cinco años de edad, con una condición corporal de 3,25 a 3,75 (escala de 1 a 5) y a siete días de la fecha prevista de parto. Las vacas fueron divididas al azar en dos grupos: un grupo de estudio Pegbovigrastim (323) y un grupo control (320) que no recibió ningún placebo. Los animales del grupo tratamiento recibieron la primera inyección a los siete días de la fecha prevista de parto y una segunda 24 horas después del parto, designado Día 0. Las inyecciones fueron administradas vía subcutánea en la tabla del cuello. Las ocurrencias de enfermedades y mortalidad se registraron diariamente desde la segunda inyección hasta los 30 días postparto. La administración del factor estimulante de colonias de granulocitos no tuvo efecto sobre la incidencia de retención de membranas fetales. Las vacas tratadas presentaron un aumento de un 17,9% en la incidencia de metritis. Así mismo, las vacas en tratamiento tuvieron mayores probabilidades de presentar desplazamiento de abomaso, y de sufrir más de un episodio de enfermedad en el postparto en comparación con el grupo control. Adicionalmente, el tratamiento con Pegbovigrastim no afectó la tasa de preñez a los 150 días después del parto. A pesar, de que la inmunomodulación puede ser una terapia novedosa y representa un nuevo enfoque de manejo para la prevención de los trastornos inmunes en vacas lecheras periparto, en el presente estudio el uso del Pegbovigrastim no cumplió los objetivos esperados.

1.1 PALABRAS CLAVES

Polimorfonucleares, neutrófilos, linfocitos, Pegbovigrastim, retención de membranas fetales, metritis, postparto.

2. INTRODUCCIÓN

Las vacas lecheras, durante el periodo periparto, frecuentemente experimentan una disminución de la función inmune o inmunosupresión caracterizada por el deterioro de la función de los polimorfonucleares, neutrófilos y linfocitos iniciándose dos a tres semanas antes del parto, alcanzando un nadir o punto más bajo al momento del parto y recuperándose a las dos o cuatro semanas postparto (Kimura *et al.*, 2014; Canning *et al.*, 2017; McDougall *et al.*, 2017). Los neutrófilos son la principal línea celular de defensa de las vacas lecheras y juegan un rol fundamental en la defensa del útero, en la expulsión de las membranas fetales después del parto y de la glándula mamaria durante una infección bacteriana (LeBlanc 2007, Powell *et al.*, 2018; Zinicola *et al.*, 2018). Sin embargo, los neutrófilos de las vacas lecheras periparturientas tienen deterioradas varias de sus funciones principales, como son la actividad de la mieloperoxidasa y explosión oxidativa, fundamentales en la actividad antimicrobiana de los neutrófilos (Hassfurth *et al.*, 2015).

Está bien documentado, que esta inmunosupresión está asociada con un incremento en la incidencia de retención de membranas fetales, metritis y mastitis. Estas tres enfermedades siguen teniendo una alta incidencia como lo eran en las década de 1990, y contribuyen a deterioro del rendimiento reproductivo, disminución de la producción de leche, altos costos de tratamientos, aumento del riesgo de eliminación del rebaño al inicio de la lactancia y afectan, en cierto modo, el bienestar de los animales (Zinicola *et al.*, 2018).

2.1 DEFINICIÓN DE ENFERMEDADES REPRODUCTIVAS POSTPARTO

Retención de membranas fetales

Se considera retención de membranas fetales, si la placenta permanece visible colgando de la vulva de la vaca a las 24 horas o más después del parto (McClary *et al.*, 2014).

La retención de membranas fetales es la incapacidad o fallo de expulsar la placenta dentro de las 24 horas después del parto; aunque muchos autores definen una retención a las 12 a 24 horas (Ruiz *et al.*, 2017; Zinicola *et al.*, 2018). La retención de membranas fetales es una enfermedad de la función inmune, con cambios en la función de neutrófilos y las concentraciones de interleucina 8 (IL8) dos semanas antes del parto (LeBlanc, 2007).

Si se produce una retención de placenta, las membranas son retenidas durante 7 días en promedio. La retención de membranas fetales ocurre entre un 4-18% de los partos, con un promedio de incidencia de un 8,6% (LeBlanc, 2007; Sheldon *et al.*, 2008). Factores de riesgo para que se produzca una retención de membranas fetales incluyen partos de mellizos, distocias, muerte fetal, partos inducidos, abortos, fiebre de leche, edad de las madres. Los tres eventos principales que involucran la expulsión normal de la Placenta son; maduración de la placenta asociada con los cambios endocrinos al final de gestación y alrededor del parto, contracción y colapso de las vellosidades con separación de la criptas y las contracciones uterinas con distorsión de los placentomas (Sheldon *et al.*, 2008).

Metritis

La metritis se caracteriza por un útero anormalmente agrandado y con descarga acuosa de color marrón-rojizo de olor fétido (Sheldon *et al.*, 2006; LeBlanc, 2007; Sheldon *et al.*, 2008). Una metritis ocurre dentro de los primeros 21 días postparto siendo más común dentro de los primeros 10 días postparto y está asociada con retención de membranas fetales, distocia, muerte fetal y partos de mellizos (Sheldon *et al.*, 2006; Sheldon *et al.*, 2008).

La metritis se clasifica en tres grados de severidad y se caracteriza por los signos de salud que provoca en el animal. Las vacas con metritis grado 1, son aquellas vacas que

presentan un útero anormalmente agrandado y con descarga uterina purulenta sin signos sistémicos de enfermedad. Los animales grados 2, son aquellas vacas con signos adicionales de enfermedad sistémica tales como; disminución de la producción de leche, aburrimiento, y fiebre mayor 39.5°C. Los animales grado 3 son las que presentan signos de toxemia tales como; inapetencia, extremidades frías, depresión y/o colapso, y las cuales tienen un pronóstico desfavorable (Sheldon *et al.*, 2008).

Otras enfermedades postparto evaluadas

Cetosis

Las vacas diagnosticadas con cetosis son aquellas que presentan cuerpos cetónicos elevados en la sangre mayores a 1,200 Milimoles por litro, o en leche u orina mayores a 100 Milimoles por litro en ausencia de otra enferma concurrente (McClary *et al.*, 2014; Zinicola *et al.*, 2018). El periodo de riesgo para la cetosis está relacionado con el periodo de transición y suele ser los primeros 30 días postparto, pero las pruebas se realizan durante las primeras o segunda semanas después del parto, cuando el riesgo es más alto. La cetosis se divide en clínica y subclínica, pero la forma clínica es más severa en la cual las vacas presentan signos clínicos tales como: disminución de la producción de leche y del apetito, o comportamiento anormal (McClary *et al.*, 2014).

Cojera

Las vacas que al caminar o estando paradas presentan algún grado de cojera o postura anormal de las patas, manos o caderas son considerada con cojera (McClary *et al.*, 2014; Zinicola *et al.*, 2018).

Desplazamiento de abomaso

Las vacas con cetosis clínica y que además presentan disminución del apetito y de la producción de leche se le realizaba un examen de rutina para diagnosticar desplazamiento de abomaso (DA). Este examen consiste en golpear con la mano abierta y utilizando un estetoscopio sobre las 9-12 costillas por encima y por debajo de una línea imaginaria que se extiende desde el codo a cada lado de la pared abdominal del animal. Una vaca es diagnosticada con desplazamiento de abomaso si se escucha un sonido de Ping característico. El DA puede ocurrir tanto, al lado derecho como izquierdo, pero rara vez se produce a la derecha (McClary *et al.*, 2014; Zinicola *et al.*, 2018).

Mastitis

Las mastitis clínicas son diagnosticadas visualmente por la observación de leche anormal de uno o más cuartos de ésta por los ordeñadores (McClary *et al.*, 2014; Ruiz *et al.*, 2017; Zinicola *et al.*, 2018).

La mastitis clínica se clasifica en leve, moderada o grave; según si la vaca muestra signos clínicos adicionales más allá de la leche anormal. La mastitis leve o severidad uno: Solo se presenta leche anormal a la observación. La mastitis moderada o severidad dos: Presenta leche anormal e inflamación de la ubre (hinchazón o enrojecimiento). La mastitis grave o severidad tres: Presenta leche anormal, inflamación de la ubre, y signos sistémicos como depresión, decaimiento y falta de apetito (McClary *et al.*, 2014; Ruiz *et al.*, 2017; Zinicola *et al.*, 2018).

En la búsqueda de nuevas opciones de tratamientos y programas de control de enfermedades en el ganado lechero, estudios recientes (Kimura *et al.*, 2014; Canning *et al.*, 2017; Hassfurth *et al.*, 2017; Ruiz *et al.*, 2017; Zinicola *et al.*, 2018) han demostrado que se pueden mejorar directamente las funciones de los polimorfonucleares inyectando el factor estimulante de colonias de granulocitos, o Pegbovigrastim, por vía subcutánea siete días antes de la fecha prevista del parto y a las 24 horas después del parto en vacas lecheras.

El Pegbovigastim, estimula la producción y función de los polimorfonucleares en la sangre y, por lo tanto, puede disminuir la incidencia de algunas enfermedades asociadas al sistema inmune durante el periodo postparto en vacas lecheras.

2.2 OBJETIVO GENERAL

Evaluar los efectos de la aplicación del factor estimulante de colonias de granulocitos bovino Pegbovigastim en la prevención de los trastornos reproductivos postparto en vacas lecheras Holstein multíparas de alta producción.

2.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar el efecto del Pegbovigastim sobre la prevención de retención de membranas fetales y metritis.
- Evaluar la incidencia de desplazamiento de abomaso, cetosis, cojeras, y mastitis en el periodo posparto.
- Analizar la tasa de preñez a los 150 días después del parto.
- Verificar la tasa de mortalidad y eliminación del rebaño en los primeros 30 días postparto.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Este trabajo se llevó a cabo en los meses de Mayo a Septiembre del año 2018 utilizando una población de 643 animales pertenecientes a la Agrícola Ancali, ubicada en San Carlos de Puren, Ruta 5 sur, Los Ángeles Región del Bio Bio, Chile.

3.1 MANEJO ALIMENTICIO

Los animales parto recibieron una alimentación basada en una ración totalmente mezclada, caracterizada por ser baja en energía, alta en forraje y con balance catión-anión negativo.

La ración postparto consta de una cantidad parcialmente mezclada y suministro adicional de 2 kg diarios de alimento balanceado en las estaciones de ordeño robótica durante sus primeros 15 días de lactancia. La alimentación de los animales en producción está basada en una porción parcialmente mezclada, más el suministro de alimento balanceado de acuerdo a sus requerimientos y nivel de producción de leche de 43 litros.

3.2 MANEJO REPRODUCTIVO DE LOS ANIMALES

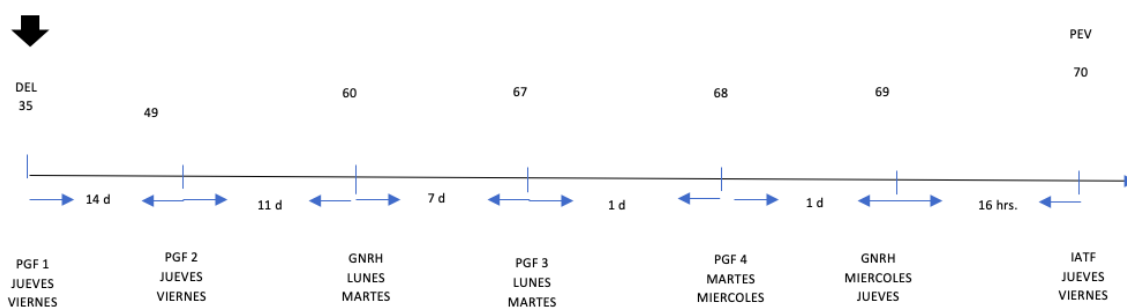


Figura 1: Protocolo PreynchOvsynch

Protocolo PreynchOvsynch utilizado y los días de la semana de su aplicación (Figura 1). Este protocolo es iniciado el día 35 postparto con la aplicación de la primera dosis de prostaglandina (PGF 1) y catorce días después se administra la segunda inyección de prostaglandina (PGF 2). Once días después se inicia el protocolo Ovsynch, con la

aplicación de la primera dosis de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GNRH), seguido siete días después de la tercera dosis de prostaglandina (PGF 3) y con una cuarta dosis de prostaglandina al día siguiente (PGF 4). Un día después de la aplicación de la última prostaglandina, se coloca la segunda GNRH y los animales reciben inseminación artificial tiempo fijo (IATF) desde las 16 horas del día siguiente.

3.3 CRITERIOS PARA LA ELECCIÓN DE LOS ANIMALES Y DOSIFICACIÓN DEL PEGBOVIGRASTIM

Fueron seleccionadas vacas multíparas (raza Holstein) entre dos a cinco años de edad aproximadamente, con una condición corporal de 3,25 a 3,75 (escala 1 a 5) y con un estado fisiológico de preñez entre 260 a 273 días. Además, las vacas tenían que presentar llenado de la ubre e hinchazón de la vulva característica de su estado de gestación. Los animales fueron asignados al azar a uno de dos grupos tratamiento: Pegbovigrastim (PEG; n=323) y control (CO; n=320). El grupo control no recibió ningún tratamiento placebo. A los siete días de la fecha prevista de parto, las vacas del grupo tratamiento recibieron la primera inyección subcutánea en la tabla del cuello que contiene 15 mg (2,7 ml) de Pegbovigrastim (Imrestor,™ Elanco Salud Animal). Así mismo, la segunda inyección de Pegbovigrastim fue administrada dentro de las 24 horas después del parto (designado Día 0). Las vacas de ambos grupos recibieron una marca de identificación con pintura en el lado izquierdo del lomo (PEG) o (CO), con marcadores fluorescentes (TELL TALL, Nueva Zelanda). La aplicación del Pegbovigrastim, el diagnóstico y los tratamientos de las enfermedades fueron realizados por el veterinario encargado de la sanidad y un equipo de enfermeros de ganado entrenados.

3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados de la incidencia de las enfermedades reproductivas postparto, las enfermedades clínicas adicionales evaluadas y la tasa de preñez a los 150 días después del parto, fueron comparados mediante un análisis de regresión logística (Di Rienzo *et al.*, 2019).

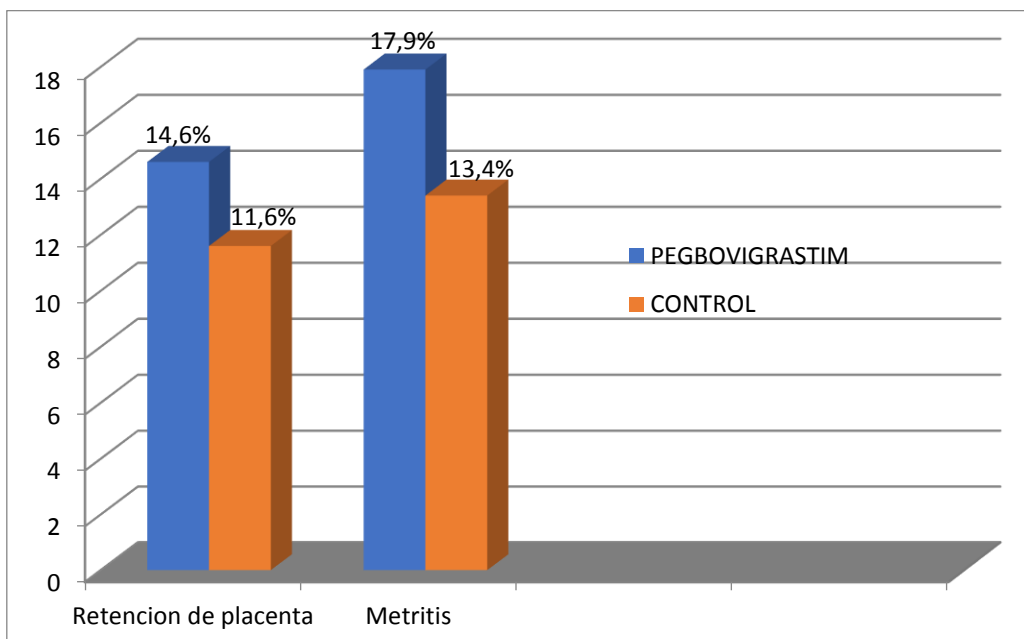
4. RESULTADOS

4.1 EFECTOS DEL PEGBOVIGRASTIM SOBRE LA INCIDENCIA DE LAS ENFERMEDADES REPRODUCTIVAS POSTPARTO

En la Tabla 1 expuesta a continuación, se encuentran los resultados de retención de membranas fetales y metritis, en donde se puede observar que no hay diferencias significativas para ambas variables ($P > 0,05$).

Tabla I. Incidencia de retención de membranas fetales y metritis en el grupo Pegbovigrastim y control.

	Pegbovigrastim	Control	Valor P
Metritis	58/323	43/320	0,116
RMF	48/323	36/320	0,261



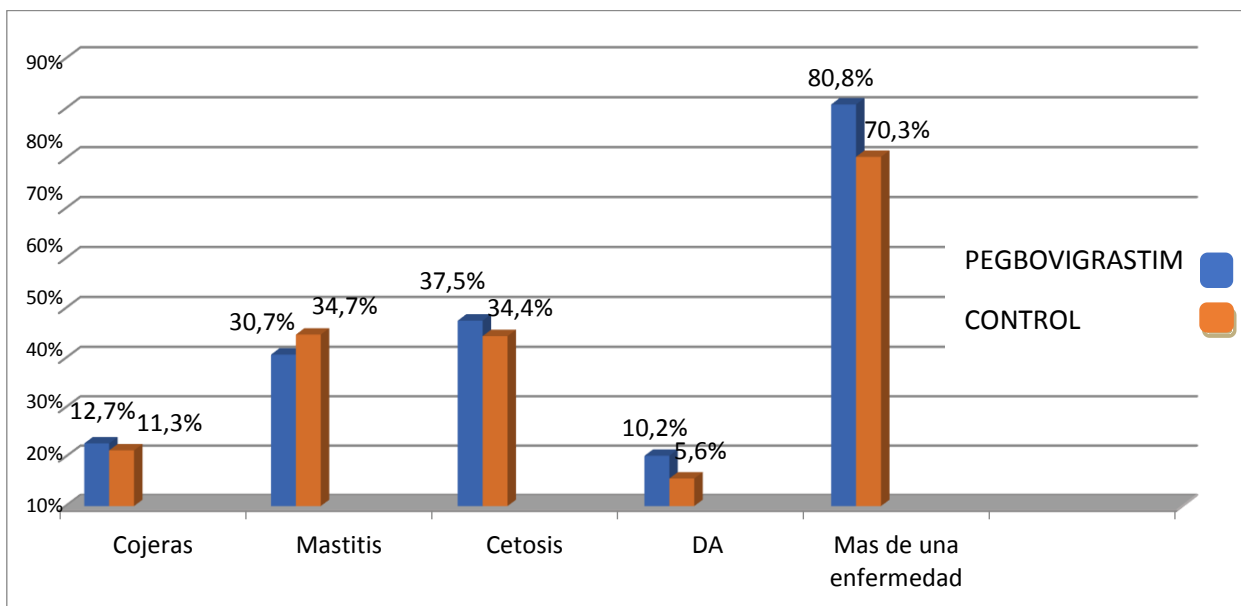
4.2 EFECTO DEL PEGBOVIGRASTIM SOBRE LA INCIDENCIA DE ALGUNAS ENFERMEDADES POSTPARTO EVALUADAS.

Las vacas del grupo tratamiento tuvieron mayores probabilidades de padecer una o más enfermedades clínicas durante el periodo postparto (80,8% vs. 73,8%) encontrando diferencias significativas entre ambos grupos ($P = 0,033$).

Así mismo, las vacas tratadas con Pegbovigrastim tuvieron mayores probabilidades de ser diagnosticadas con desplazamiento de abomaso al inicio de la lactancia (10,2%) en comparación al grupo control (5,6%). Al comparar los dos grupos se encontró diferencia significativa ($P = 0,033$).

Con respecto a la mastitis clínica durante los primeros 30 días posparto, se observó que numéricamente el grupo control, tuvo mayores episodios de mastitis clínica en comparación al grupo tratamiento (34,4% vs. 30,7%). Sin embargo, esta diferencia no fue significativa ($P = 0,355$).

El tratamiento con Pegbovigrastim no demostró efecto sobre la presentación de cetosis y cojeras durante el periodo postparto y solo numéricamente se pudo evidenciar una mayor tendencia de casos en el grupo tratamiento para dos enfermedades (37,5%, 12,7%) en comparación con el grupo control (34,4%, 11,3%) respectivamente.



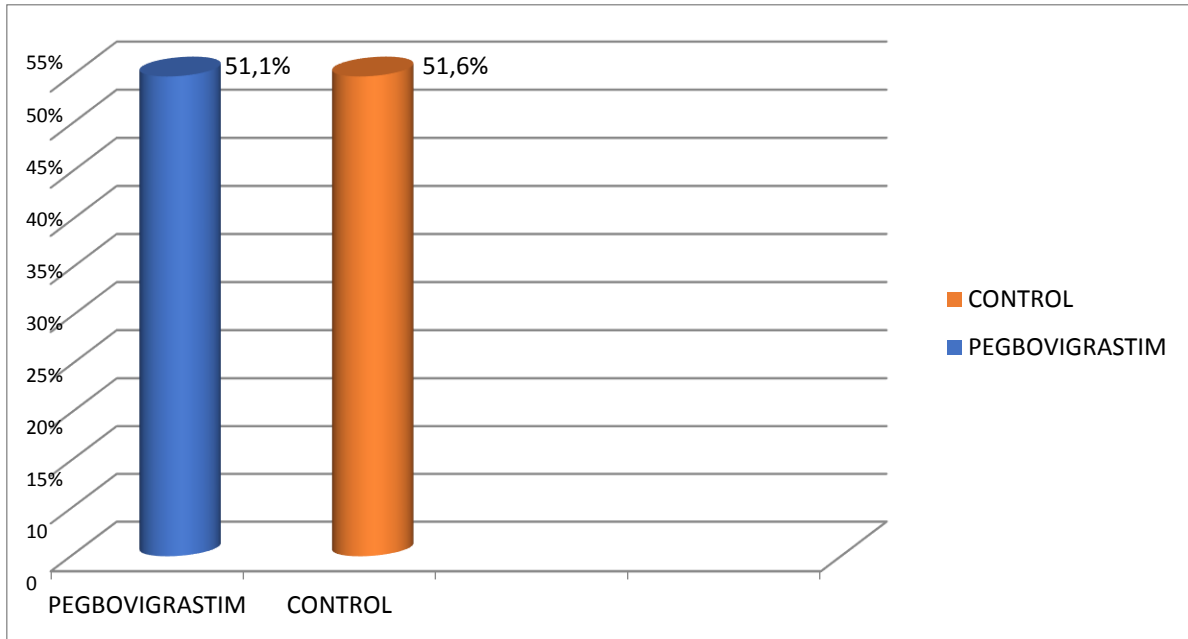
Gráficos II. Explica los porcentajes de las enfermedades clínicas adicionalmente evaluadas durante el postparto.

4.3 EFECTO DEL PEGBOVIGRASTIM SOBRE EL RENDIMIENTO REPRODUCTIVO

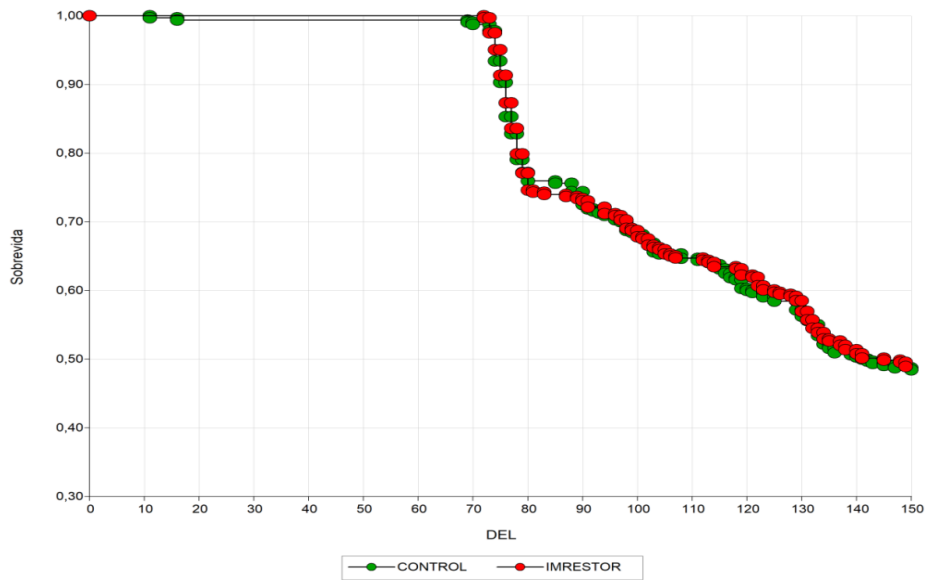
El tratamiento con Pegbovigrastim no tuvo efecto sobre el rendimiento reproductivo de los animales. Cuando se analizó la tasa de preñez a los 150 días después del parto, no se encontró diferencia significativa entre ambos grupos ($P=0,9033$).

Las vacas del grupo Pegbovigrastim, que padecieron una retención de membranas fetales o metritis se preñaron en promedio a los 131 días después del parto, y requirieron dos servicios para quedar preñadas. En cambio, las vacas del grupo control que tuvieron una retención de membranas fetales o una metritis se preñaron en promedio a los 110 días postparto y necesitaron 1,6 servicios para quedar preñadas.

Aunque la tasa de preñez se analizó a los 150 postparto, numéricamente se pudo observar que el 52,9% (108/204) de las vacas del grupo Pegbovigrastim se preñaron antes de los primeros 100 postparto y en cuanto al grupo control el 46,0% (98/213) se preñaron para esta misma fecha.



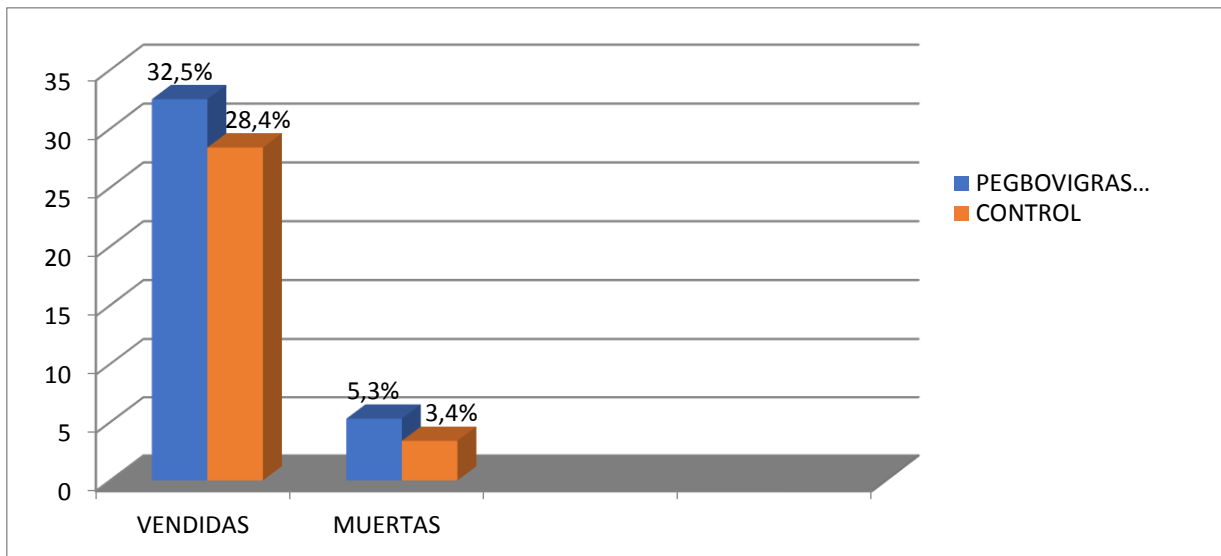
Graficos III. Indica los porcentajes de preñez a los 150 después del parto en ambos grupos.



Graficos IV. Curva de sobrevivida Kaplan Meier indica la distribución y velocidad de preñez de las vacas hasta los 150 postparto de ambos grupos de estudio.

4.4 ANIMALES VENDIDOS Y MUERTOS DURANTE EL ESTUDIO

Ciento cinco vacas del grupo Pegbovigrastim, junto con noventa y uno del grupo control fueron vendidas a lo largo de este trabajo, principalmente por fallas reproductivas. Las vacas que no se preñaron a los 250 días posparto o que habían recibido cinco serviciostambién fueron vendidas. Así mismo, diecisiete vacas del grupo tratamiento y once del grupo control murieron por diversas enfermedades durante los primeros 30 días después del parto.



Gráficos V. Representa los animales eliminados durante este estudio.

5. DISCUSIÓN

5.1 EFECTOS DEL PEGBOVIGRASTIM SOBRE LAS ENFERMEDADES REPRODUCTIVAS

El tratamiento con Pegbovigrastim no tuvo un efecto en la incidencia de retención de membranas fetales y el 14,6% de los animales tratados presentaron retención de membranas fetales en comparación con el (11,6%) en el grupo control.

De igual manera, el tratamiento no tuvo efecto importante sobre la incidencia de metritis, ya que las vacas tratadas tuvieron un aumento de un 17,9% en los casos de metritis, si se compara con el grupo control 13,4%. En conclusión en estos dos grupos no se encontraron diferencias significativas ($P= 0,116$) vs. ($P= 0,261$).

Los resultados de un estudio reciente (Ruiz *et al.*, 2017) reportaron una reducción de la incidencia de retención de membranas fetales de un 10% en vacas multíparas tratadas con Pegbovigrastim y las probabilidades de que las vacas tuvieran retención de placenta fueron 4,6% mayores para el grupo control que para el grupo tratamiento. En el presente estudio se evidencio a diferencia de Ruiz *et al.*, (2017) donde el tratamiento con Pegbovigrastim no tuvo efecto sobre la incidencia de retención de membranas fetales en vacas multíparas. Una posible explicación para esta falta de efecto positivo del Pegbovigrastim puede deberse a la suplementación intramuscular con vitamina E y selenio a toda vaca parto en este estudio, entre los días 260 a 265, manejo que según varios estudios disminuye la incidencia de retención de membranas fetales por sus efectos inmunoestimulante (Arechiga *et al.*, 1994; Spears *et al.*, 2007; Pontes *et al.*, 2014).

Con respecto, a la incidencia de metritis clínica dos estudios anteriores (Ruiz *et al.*, 2017; Zinicola *et al.*, 2018) reportaron que las vacas tratadas con Pegbovigrastim tuvieron un aumento en la incidencia de metritis de un 17,1% y 20% respectivamente, resultados que están acorde con el estudio actual, donde las vacas tratadas tuvieron un aumento de un 17,9% en la incidencia de metritis. Sin embargo, los resultados de Freich *et al.*, (2018) difieren de los nuestro, dado que ellos reportaron una disminución de un 43,3% en la

incidencia de metritis en vacas tratadas con Pegbovigastim. La diferencia con los resultados de Freich *et al.*, (2018) pueden deberse a que el estudio fue realizado con una pequeña población de vaquillas de primer parto. En cambio, en este trabajo sólo utilizamos vacas multíparas. El uso de cipionato de estradiol para el tratamiento de la retención placentaria, pudo haber influido en el incremento de la metritis en nuestro estudio. Según un estudio anterior Risco *et al.*, (2003) las vacas con retención de placenta tratadas con Cipionato de estradiol tuvieron un aumento de 42% en la incidencia de metritis.

Los resultados de tres estudios recientes (Ruiz *et al.*, 2017; Freich *et al.*, 2018; Zinicola *et al.*, 2018) reportaron que las vacas tratadas con Pegbovigastim tienen recuentos más altos de neutrófilos en la mucosa del tracto reproductivo, y una vez que las vacas experimentan una infección bacteriana; los neutrófilos podrían tener un aumento en la migración al sitio de infección, y en el caso de ser el útero esto puede conducir a signos exacerbados aparentes de metritis.

5.2 EFECTOS DEL PEGBOVIGRASTIM SOBRE OTRAS ENFERMEDADES POSTPARTOS

Las vacas tratadas con Pegbovigastim tuvieron mayores probabilidades de ser diagnosticadas con desplazamiento de abomaso; así mismo, tuvieron mayores probabilidades de sufrir una o más enfermedades clínicas durante el periodo postparto, además tuvieron una mayor tasa de mortalidad. Resultados similares a los reportados por (Zinicola *et al.*, 2018).

Una causa muy importante de desplazamiento de abomaso, es la cetosis clínica, y pudimos observar numéricamente mayores casos de cetosis clínica en el grupo tratamiento, lo que puede explicar la alta incidencia de desplazamiento de abomaso en este grupo. Así mismo, otra posible causa para que las vacas tratamiento sufrieran una o más enfermedades clínicas puede estar relacionada con el uso de dexametasona para el tratamiento de la cetosis clínica, lo cual está contraindicado junto con el factor estimulante de colonias de granulocitos bovino por ser un esteroide inmunosupresor.

Está bien documentado (Kimura *et al.*, 2014; McDougall *et al.*, 2017; Zinicola *et al.*, 2018) que el aumento de los niveles de NEFA y Betahidroxibutirato en suero durante la primera semana postparto está relacionado con el desplazamiento de abomaso. En ese mismo orden, estos tres autores reportaron que el tratamiento con Pegbovigrastim no afecta los niveles de estos dos metabolitos, sin embargo, Zinicola *et al.* (2018) reportaron que el tratamiento con pegbovigrstim causo disminución de los niveles de calcio plasmático de los animales. Los bajos niveles de calcio pueden estar relacionado con el desarrollo de desplazamiento de abomaso por disminuir el tono muscular.

En cuanto a la incidencia de la mastitis en los 30 días postparto, los reportes de cuatro estudios (Hassfurther *et al.*, 2017; Ruiz *et al.*, 2017; Canning *et al.*, 2017 y Powell *et al.*, 2018) mostraron una disminución entre un 25% y un 35% en la incidencia de mastitis clínica en las vacas tratadas con Pegbovigrastim. Estos resultados, difieren de los cuatro estudios anteriores, donde las vacas tratadas con Pegbovigrastim solo presentaron una tendencia numérica a una disminución de la incidencia de mastitis clínica en comparación con el grupo control.

Esta falta de efecto del Pegbovigrastim en la incidencia de mastitis clínica en este estudio, puede estar relacionada con el sistema de ordeño robotizado en vacas de alta producción, que provoca muchos ordeños incompletos y muchos casos diagnosticados como mastitis por los operadores son en realidad un acumulo de leche por falta de un vaciado completo de la glándula mamaria. Muchos casos diagnosticados como mastitis se resolvieron sin tratamiento, solo con ordeño completo durante este estudio.

Las vacas del grupo tratamiento tuvieron mayores episodio de cojeras, lo cual está acorde con el estudio de Zinicola *et al.*, (2018). La causa de este aumento en las cojeras se puede extrapolar de los efectos secundario de la inyección de Pegbovigrastim en humanos para el tratamiento de cáncer y SIDA, que provoca fuertes dolores óseos y musculo esqueléticos (Kimura *et al.*, 2014).

A pesar, que varios estudios anteriores (Canning *et al.*, 2017; Kimura *et al.*, 2014; McDougall *et al.*, 2017; Zinicola *et al.*, 2018) indican que el tratamiento con

Pegbovigrastrim no afecta los niveles de betahidroxibutirato en el inicio de lactancia, los animales tratados en este estudio presentaron numéricamente mayores números de casos de cetosis en comparación al grupo control.

5.3 PEGBOVIGRASTIM Y RENDIMIENTO REPRODUCTIVO

Cuando se analizó el rendimiento reproductivo posterior de los animales tratados, el Pegbovigrastrim no afectó la tasa de preñez a los 150 postparto, pero si se pudo observar una tendencia numérica a mayor preñez a los primeros 100 días postparto (52,9% vs. 46%) en las vacas tratamiento en comparación al control. Estos resultados son similares a los reportados por Ruiz *et al.* (2017) quienes reportaron que las vacas tratadas con Pegbovigrastrim tuvieron 5,8% mayores probabilidades de ser inseminadas en los primeros 100 días postparto. Así mismo, un estudio reciente (Canning *et al.*, 2017) informó que las vacas tratadas con Pegbovigrastrim tuvieron una disminución de un 52% en retornar al estro a los 80 días después del parto.

Los animales del grupo tratamiento experimentaron un mayor porcentaje de mortalidad, en comparación al grupo al control, y estos resultados concuerdan con los resultados de Zinicola *et al.*, (2018). Curiosamente, una de las principales causas de muertes en los animales de este estudio fue la metritis grado 3 y a las necropsias se encontró un útero lleno de material rojizo fétido. Adicionalmente, una mayor cantidad de vacas del grupo tratamiento fueron vendidas por fallas reproductivas durante este estudio.

6. CONCLUSIONES

En el presente estudio se pudo concluir, a diferencia de estudios previos, que el tratamiento con Pegbovigastim no tuvo efecto sobre la incidencia de ningunas de las enfermedades evaluadas en este estudio, ni sobre la tasa de preñez a los 150 días posparto. La administración de Pegbovigastim en este estudio demostró ser perjudicial para la salud de las vacas lecheras posparto, porque aumentó la incidencia de metritis, desplazamiento de abomaso, la probabilidad de padecer una o más enfermedades en el postparto y la mortalidad de los animales al inicio de lactancia.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arechiga B. F., Ortiz O., Hansen P. J. 1994. Effect of prepartum injection of vitamin E and selenium on postpartum reproductive function of dairy cattle. *Theriogenology*. 48: 1251-1258.
- Bradford B. J., Yuan K., Farney J. K., Mamedova L. K., Carpenter A. J. 2015. Invited review: Inflammation during the transition to lactation: new adventures with an old flame. *J. Dairy Sci.* 98: 6631- 6650).
- Canning P., Hassfurth R. L., Terhune T. N., Rogers K., Abbott S., Kolb D. 2017. Efficacy and clinical safety of Pegbovigrastim for preventing naturally occurring clinical mastitis in periparturient primiparous and multiparous cows on US commercial dairies. *J. Dairy Sci.* 100: 6504- 6515.
- Di Rienzo J.A., Casanoves F., Balzarini M.G., Gonzalez L., Tablada M., Robledo C.W. 2019. InfoStat versión 2019. Grupo InfoStat, F.C.A., Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. URL <http://www.infostat.com.ar>.
- Freich M., Zenker M., Passage O., Weber J. 2018. Reducing the incidence of acute puerperal metritis in primiparous cows by application of pebovigrastim in a Holstein dairy herd. *Veterinarni Medicina*. 63: 151- 160.
- Hassfurth R. L., Terhune T. N., Canning P.C. 2015. Efficacy of polyethyleneglycol-conjugated bovine granulocyte colony-stimulating factor for reducing the incidence of naturally occurring clinical mastitis in periparturient dairy cow and heifers. *A J Vet Res*. 76: 231- 238.
- Kimura K., Golf J. P., Canning P., Wang C., Roth J. A. 2014. Effect of recombinant bovine granulocyte colony- stimulating factor covalently bound to polyethylene

glycol injection on neutrophil number and function in periparturient dairy cow. *J. Dairy Sci.* 98: 4842- 4851.

- LeBlanc, S. 2007. A review postpartum uterine disease and dairy herd reproductive performance. *The veterinary Journal.* 176: 102- 114.
- LeBlanc S. J., Osawa T., Dubue J. 2011. Reproductive tract defense and disease in postpartum dairy cow. *Theriogenology.* 76: 1610- 1618.
- Mcclary D., Rapnicki P., Overton M. 2014. *The vital 90 Days and why It's important to a successful lactation.* Elanco Animal Health Greenfield, IN.
- McDougall S., Leblanc S. J., Heiser A. 2017. Effect of prepartum energy balance on neutrophil function following Pegbovigrastim treatment in periparturient cow. *Journal of Dairy Science.* 100: 7478- 7492.
- Powell E. J., Reinhardt T.A., Casas E., Lippolis J. D., 2018. The effect of pegylated granulocyte colony- stimulating factor treatment prior to experimental mastitis in lactating Holsteins. *J.Dairy Sci.* 18: 30543- 30545.
- Pontes G. C; Monteiro P. L., Prata A. B., Guardieiro M. M., Pinto D. A., Fernandes G.O., Wiltbank M.C., Santos J. E., Sartori R. 2014. Effect of injectable vitamin on incidence of retained fetal membranes and reproductive performance of dairy cows. *J.Dairy Sci.* 98: 1-13.
- Risco C., Hernandez J., 2003. Comparison of ceftiofur hydrochloride and estradiol cypionate for metritis prevention and reproductive performance in dairy cows affected with retained fetal membranes. *Theriogenology.* 60: 47- 58.
- Ruiz R., Tedeschi L. O., Sepulveda A. 2017. Investigation of the effect of Pegbovigrastim on some periparturient immune disorders and performance in Mexican dairy herds. *J. Dairy Sci.* 100: 3305- 3317.

- Spears J. W., Weiss W. P., 2007. Role of antioxidants and trace elements in health and immunity of transition dairy cows. *The veterinary journal* 70-76.
- Sheldon I. M., Lewis S. G., LeBlanc S., Gilbert R. O; 2006. Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology*. 65: 1516- 1530.
- Sheldon I. M., Williams J. E., Miller N. A., Nash M. D., Shan H 2008. Uterine diseases in cattle after parturition. *The Veterinary Journal*. 176: 115-121.
- Sabrina J., Carrier J., Pascottini O., LeBlanc J.S. 2018. The effect of Pegbovigrastim on circulating neutrophil count in dairy cattle. *Plos one/ URL* <https://doi.org/10.1371/journal.pone.01988701>.
- Zinicola M., Korzec H., Teixeira A. G., Ganda E. K., Bringhenti L., Tomazi A. C., Gilbert R.O., Bicalho R.C. 2018. Effects of Pegbovigrastim administration on periparturient diseases, milk production, and reproductive performance of Holstein cow. *J. Dairy Sci*. 101: 11199- 11217.