

## Efecto de la aplicación de prostaglandina F2 $\alpha$ en las primeras horas posparto sobre las concentraciones séricas de calcio en vacas lecheras

**Eligio Gabriel Salgado Hernández<sup>a</sup>**

**Jan Bouda<sup>a</sup>**

**Adolfo Aparicio Cecilio A<sup>a</sup>**

**Jaroslav Doubek<sup>b</sup>**

**Francisco Hernany Velásquez Forero<sup>c\*</sup>**

<sup>a</sup> Departamento de Patología, Sección Patología Clínica, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. Universidad 3000, Col. Cd. Universitaria, 04510 México, D.F., México

<sup>b</sup> Department of Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Brno, Czech Republic

<sup>c</sup> Laboratorio de Metabolismo Mineral y Óseo, Hospital Infantil de México "Federico Gómez" Dr. Márquez 162, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06720, México, D.F., Mexico

**\* Autor para correspondencia:**  
Tel.: + 52 55 52289917 ext. 4408/3401

Correo electrónico:  
[fcovelfor@gmail.com](mailto:fcovelfor@gmail.com)

Recibido: 2014-04-02  
Aceptado: 2014-09-29  
Publicado: 2014-12-09

Información y declaraciones adicionales en la página 11

© Derechos de autor:  
Eligio Gabriel Salgado Hernández *et al.* 2014

acceso abierto 



Distribuido bajo una Licencia Creative Commons  
Atribución 4.0 Internacional (CC-BY 4.0)

### Resumen

La hipocalcemia subclínica ocurre con frecuencia en las vacas lecheras y las predispone a patologías reproductivas. La prostaglandina F2 $\alpha$  (PGF2 $\alpha$ ) mejora la salud uterina e incrementa la concentración de calcitriol en otras especies.

El objetivo fue evaluar el efecto de la administración de cloprostenol sódico, un análogo de PGF2 $\alpha$  sobre la concentración sérica de calcio, metabolitos de la vitamina D y variables reproductivas.

Se utilizaron 80 vacas Holstein multiparadas, las cuales se dividieron aleatoriamente en dos grupos. A las vacas del grupo 1 ( $n = 38$ ) se les administró 500  $\mu$ g de cloprostenol sódico vía IM en la primera hora posparto y una segunda aplicación 48 horas después. El grupo 2 fue el testigo ( $n = 42$ ). En 10 animales de cada grupo se tomaron muestras de sangre 1, 3, 12, 24 y 48 horas después del parto, y a los 7 días posparto. Se registró la incidencia de retención de placenta, metritis, endometritis y número de días abiertos.

Las concentraciones séricas de calcio (Ca), fósforo (P), magnesio (Mg), calcidiol y calcitriol se evaluaron mediante un análisis de varianza para un diseño de medidas repetidas. La concentración sérica de Ca aumentó al día 7 en los animales tratados con cloprostenol sódico, comparados con los animales del grupo testigo. El tratamiento con PGF $\alpha$  aumentó la concentración sérica de calcio al séptimo día posparto y redujo el número de días abiertos, lo que podría ser de utilidad para prevenir hipocalcemia subclínica y problemas reproductivos posparto.

**Palabras clave:** Prostaglandina F2 $\alpha$ ; Hipocalcemia subclínica; Calcitriol; Vaca lechera posparto.

### Introducción

La hipocalcemia subclínica (HS) se presenta en las vacas lecheras en las primeras 48 horas posparto, principalmente. La frecuencia aumenta en las vacas con mayor número de partos (Reinhardt *et al.*, 2011). Algunas vacas permanecen con HS por un periodo más largo (Salgado *et al.*, 2014a, b). Las vacas que presentan concentraciones séricas de calcio (Ca) mayores a 2.1 mmol/L también registran concen-

traciones más bajas de ácidos grasos libres (AGL). Esto indica que la hipocalcemia predispone a otros problemas de balance energético (Reinhardt *et al*, 2011). Las vacas con hipocalcemia subclínica, definida como una concentración sérica de Ca menor a 2.0 mmol/L en al menos una muestra dentro de los primeros 3 días posparto, presentan concentraciones más altas de  $\beta$ -hidroxibutirato (BHB) y de AGL después del parto, así como una mayor incidencia de metritis, menor tasa de preñez y un mayor intervalo parto-concepción (Martinez *et al*, 2012). La hipocalcemia subclínica, las altas concentraciones de BHB y AGL, así como la deficiencia de vitamina E, selenio y otros minerales disminuyen la capacidad del sistema inmune, el cual se requiere para una adecuada expulsión de la placenta (Kimura *et al*, 2006). La retención de la placenta incrementa el riesgo de metritis y endometritis, las cuales afectan de forma negativa diversos parámetros reproductivos (Curtis *et al*, 1983; Martinez *et al*, 2012).

La prostaglandina F2 alfa (PGF2 $\alpha$ ) juega un papel muy importante en el mecanismo de expulsión de la placenta después del parto. Las vacas que presentaron retención de placenta tuvieron una menor concentración de PGF2 $\alpha$  en los cotiledones en comparación con las vacas sin retención de placenta (Leidl *et al*, 1980). En el estudio de Wischral *et al* (2001), las concentraciones de PGF2 $\alpha$  y PGE1 aumentaron en la primera hora posparto en las vacas que no tuvieron retención de placenta. Por otro lado, las vacas que se trataron con inhibidores de la síntesis de prostaglandinas en las primeras horas posparto, retuvieron la placenta (Chassagne y Barnouin, 1993).

El mecanismo por el cual las prostaglandinas evitan la retención placentaria y mejoran la salud uterina no se ha explicado totalmente. Se ha postulado que parte de ese mecanismo es un aumento en la contracción uterina. Sin embargo, se ha observado que la PGF2 $\alpha$  también aumenta la actividad fagocítica de los neutrófilos de la mucosa uterina e incrementa diversas citosinas que estimulan la función inmune (Lewis y Wulster-Radcliffe, 2006), pero este mecanismo aún no se comprende bien.

Welch (1997) describió un síndrome de hiperproducción de prostaglandina E en niños, quienes presentan hipercalciuria y mayor concentración sérica de calcitriol y de Ca. Estudios en ratas han mostrado que la administración de PGE2 incrementa la síntesis de calcitriol (Yamada *et al*, 1983). En conejos, tanto *in vitro* como *in vivo*, se ha demostrado que la administración de PGE1 también incrementa la síntesis de calcitriol (Velásquez-Forero *et al*, 2006). En cultivos de células renales de pollo, se ha observado que tanto la PGE1 como la PGF2 $\alpha$  incrementan la conversión de calcidiol en calcitriol (Treschel *et al*, 1980).

La deficiencia en la síntesis o acción del calcitriol se ha citado como una de las principales causas de la hipocalcemia en las vacas lecheras (Goff *et al*, 1989; Goff *et al*, 1991). En bovinos, hasta donde sabemos, no existe ningún estudio que explore el efecto de la PGF2 $\alpha$  en la síntesis de calcitriol. Es probable que esta prostaglandina incremente la concentración de calcitriol y este fenómeno tenga un efecto positivo en la concentración sérica de Ca en las primeras horas posparto en las vacas lecheras, lo que podría explicar, en parte, el mecanismo de acción de la PGF2 $\alpha$  sobre los parámetros reproductivos.

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la administración de PGF2 $\alpha$  en las primeras horas posparto en la concentración sérica de Ca, P, Mg, metabolitos de la vitamina D y parámetros reproductivos en vacas lecheras.

**Cuadro 1.** Ingredientes y composición química de las dietas de pre- y posparto

Ingrediente	Preparto	Posparto
Ensilado de maíz, %	72.2	42.1
Heno de alfalfa, %	2.4	8.5
Heno de avena, %	6.2	3.2
Maíz molido, %	13.2	15.5
Granos de destilería, %		5.5
Pasta de soya, %	3.5	8.1
Melaza de caña, %		4.8
Semilla de algodón, %	0.5	5.8
Pasta de canola, %		4.5
Premezcla vitamínica y mineral, %	2.0	2.0
Composición química		
Materia seca, %	49.0	48.5
PC, %	12.3	16.3
FDN, %	35.8	33.4
ENL, Mcal/Kg MS	1.44	1.52
Ca, %	0.73	0.93
P, %	0.34	0.33
Mg, %	0.29	0.34
K, %	1.25	1.41
Na, %	0.16	0.27
S, %	0.43	0.39
Cl, %	0.38	0.35
DBCA, meq/Kg MS	86.1	234

PC = proteína cruda, FDN = fibra detergente neutro, ENL = energía neta de lactación, DBAC = diferencia balance catión-anión usando la fórmula:  $(Na + K) - (Cl + 0.6 S)$  en miliequivalentes por Kg de materia seca.

## Material y métodos

Este trabajo se realizó en un rancho comercial de 3 200 vacas Holstein, con una producción promedio de 10 845 L por lactación, cerca de la ciudad de Torreón, Coahuila, México. Las vacas se alojaron en el mismo corral antes y después del parto, donde recibieron una dieta integral y agua *ad libitum* (**Cuadro 1**).

Ochenta vacas multíparas con una condición corporal (CC) de 3.25 a 3.5 al momento del parto, se seleccionaron y se agruparon de forma aleatoria en 2 grupos. Se excluyeron las vacas que presentaron distocia. A las vacas del grupo 1 ( $n = 38$ ) se les administró intramuscularmente el análogo sintético de PGF2 $\alpha$ , cloprostenol sódico, a una dosis de 500 ug (2 mL) a la primera hora y a las 48 horas posparto. La dosis y frecuencia de la aplicación se basaron en trabajos previos de **Ortega et al (2013)**. A las vacas del grupo 2 ( $n = 42$ ) no se les administró ningún tratamiento. Se tomaron muestras de sangre para obtener suero a través de la vena coccígea mediante tubos al vacío sin anticoagulante (Monoject ® Argtech, Inc., Manfield, Ma, USA) en 10 animales de cada grupo, antes de la aplicación de la PGF2 $\alpha$  y a las 3, 12, 24 y 48 horas después del parto y a los 7 d posparto.

Las muestras de sangre se centrifugaron a 1 200 g por 10 minutos en la primera hora después del muestreo. Las muestras de suero se conservaron en viales de plástico y se congelaron a -20 °C hasta su análisis. Se registró la incidencia de retención de placenta, metritis, endometritis y el número de días abiertos.

La retención de placenta se definió como la dificultad de eliminar la placenta en las primeras 24 horas posparto. La metritis se caracterizó por una secreción vaginal fétida de color rojo-café, con signos clínicos de enfermedad en los primeros 20 d posparto. La endometritis se definió como la presencia de secreción vaginal purulenta en los días 20 a 50 posparto. Todos los procedimientos se realizaron según los lineamientos establecidos por el Comité Institucional de Uso y Cuidados de los Animales de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia (FMVZ) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

### Análisis de suero sanguíneo

En las muestras de suero, se determinaron las concentraciones de Ca, P y Mg por un método de foticolorimetría (Randox, Crumlin, UK), en un analizador semiautomático (Selectra Junior, Vital ® Scientific, Spankere, Países Bajos) en el laboratorio de la sección de Patología Clínica del Departamento de Patología (FMVZ-UNAM). Las concentraciones de calcidiol y calcitriol se determinaron por radioinmunoanálisis con  $I^{125}$  (Diasorin, Stillwater, MN, USA), en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

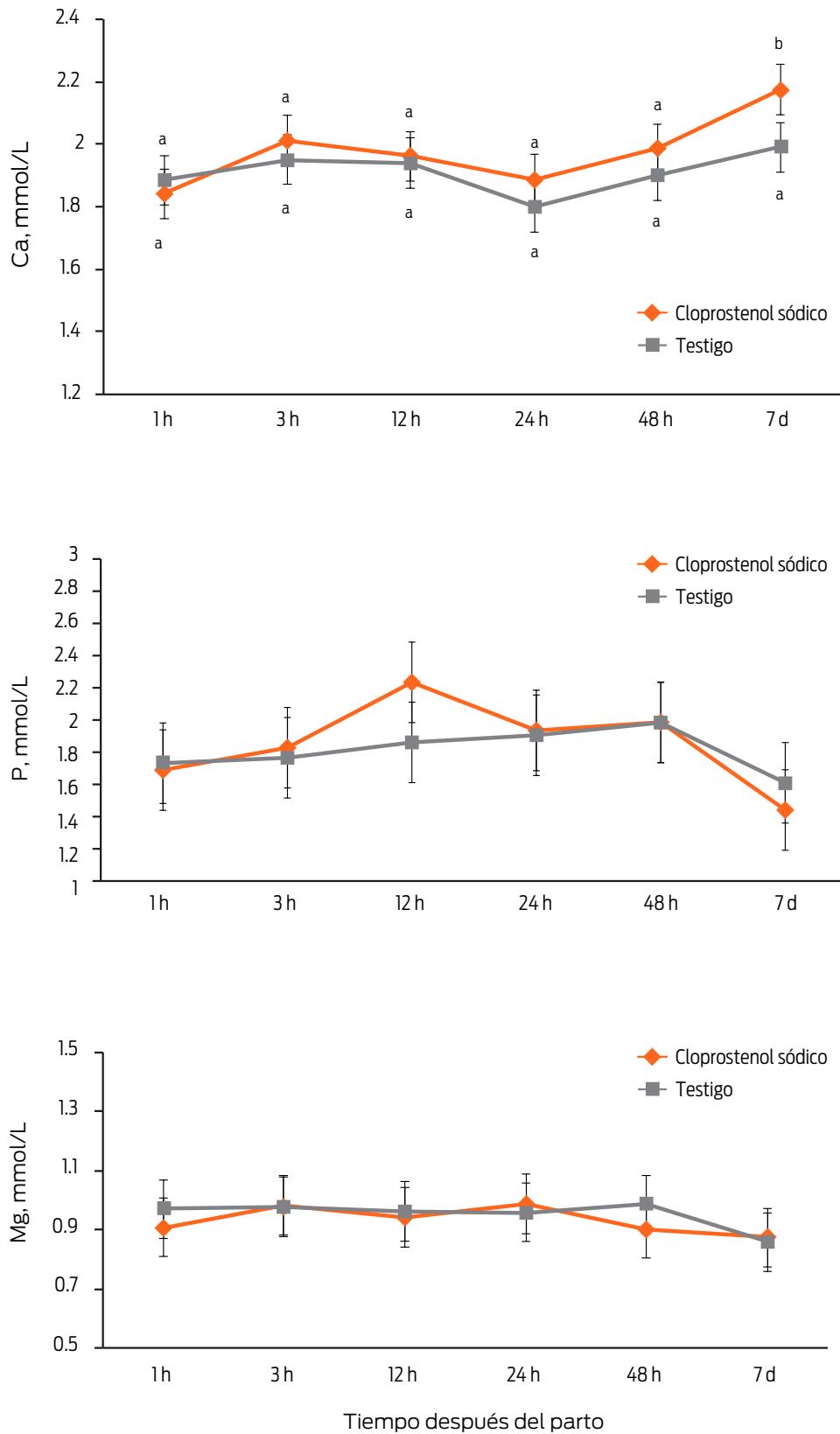
### Análisis estadístico

Los valores de las concentraciones séricas de Ca, P, Mg, calcidiol y calcitriol se evaluaron mediante un análisis de varianza para un diseño totalmente aleatorizado con mediciones repetidas, previa comprobación de homogeneidad de varianza y normalidad. El efecto del tratamiento fue el factor intersujetos y el tiempo de muestreo fue el factor de interacción intrasujetos. La diferencia entre medias se determinó utilizando una prueba *post hoc* mediante el ajuste de Bonferroni. El número de casos de hipocalcemia subclínica, retención de placenta, metritis y endometritis se evaluaron mediante una prueba de homogeneidad de proporciones por medio de la prueba exacta de Fisher de una cola, utilizando el programa estadístico SPSS versión 10.0 para Windows.

El número de días abiertos se analizó mediante una curva de supervivencia de Kaplan-Meier y la diferencia entre las curvas se analizó con la prueba de Log Rank en MedCalc (MedCalc, Version 13.2.0). Los efectos se consideraron significativos con un valor de  $P < 0.05$ .

### Resultados

La Figura 1 muestra las concentraciones de Ca, P y Mg obtenidas en los momentos de muestreo. Se observó una interacción tiempo x tratamiento para la concentración sérica de Ca, que aumentó al séptimo día posparto en las vacas tratadas con el análogo sintético de PGF2 $\alpha$ , comparado con las vacas testigo ( $P < 0.05$ ). El



**Figura 1.** Concentraciones séricas de Ca, P y Mg en vacas lecheras tratadas con 500 µg de cloprostenol sódico 1 y 48 horas posparto y testigo ( $n = 10$ ) (media  $\pm$  DE). La interacción tiempo x tratamiento fue significativa para la concentración de Ca ( $P < 0.05$ ). Medias con literales distintas en los grupos al mismo tiempo de muestreo son estadísticamente diferentes (ajuste por Bonferroni;  $P < 0.05$ ).

**Cuadro 2.** Porcentaje de casos de hipocalcemia subclínica (Ca sérico < 2 mmol/L) observados en vacas lecheras Holstein testigo vs tratadas con 500  $\mu$ g cloprostenol sódico a las 1 y 48 horas posparto

Grupo de vacas	Tiempo posparto					
	1 h	3 h	12 h	24 h	48 h	7 d
Testigo (n = 10)	8/10 (80%)	8/10 (80%)	7/10 (70%)	8/10 (80%)	8/10 (80%)	6/10 (60%)
Cloprostenol sódico (n = 10)	8/10 80%	4/10 (40%)	6/10 (60%)	6/10 (60%)	(4/10) 40%	1/10 (10%)
Valor de P	0.70	0.08	0.50	0.31	0.08	0.03

porcentaje de vacas con hipocalcemia subclínica se muestra en el **cuadro 2**. No se observó ningún caso de hipocalcemia clínica (paresia posparto).

Ni la aplicación de la PGF2 $\alpha$  ni el tiempo de muestreo afectaron las concentraciones de P, Mg (**Figura 1**) o calcidiol (**Figura 2**) ( $P > 0.05$ ).

No se encontraron diferencias entre el grupo tratado y el de testigo con respecto a la concentración de calcidiol (**Figura 2**). En la concentración sérica de calcitriol se encontró un efecto de interacción tiempo x tratamiento ( $P < 0.05$ ) (**Figura 2**). La concentración de calcitriol aumentó a las 48 horas y 7 d después del parto con respecto a la primera hora posparto en el grupo tratado con PGF2 $\alpha$ . En contraste, en el grupo testigo, la concentración sérica de calcitriol aumentó a las 24 y 48 horas después del parto con respecto al primer muestreo; sin embargo, a los 7 d posparto la concentración retornó a los valores previos ( $P < 0.05$ ) (**Figura 2**).

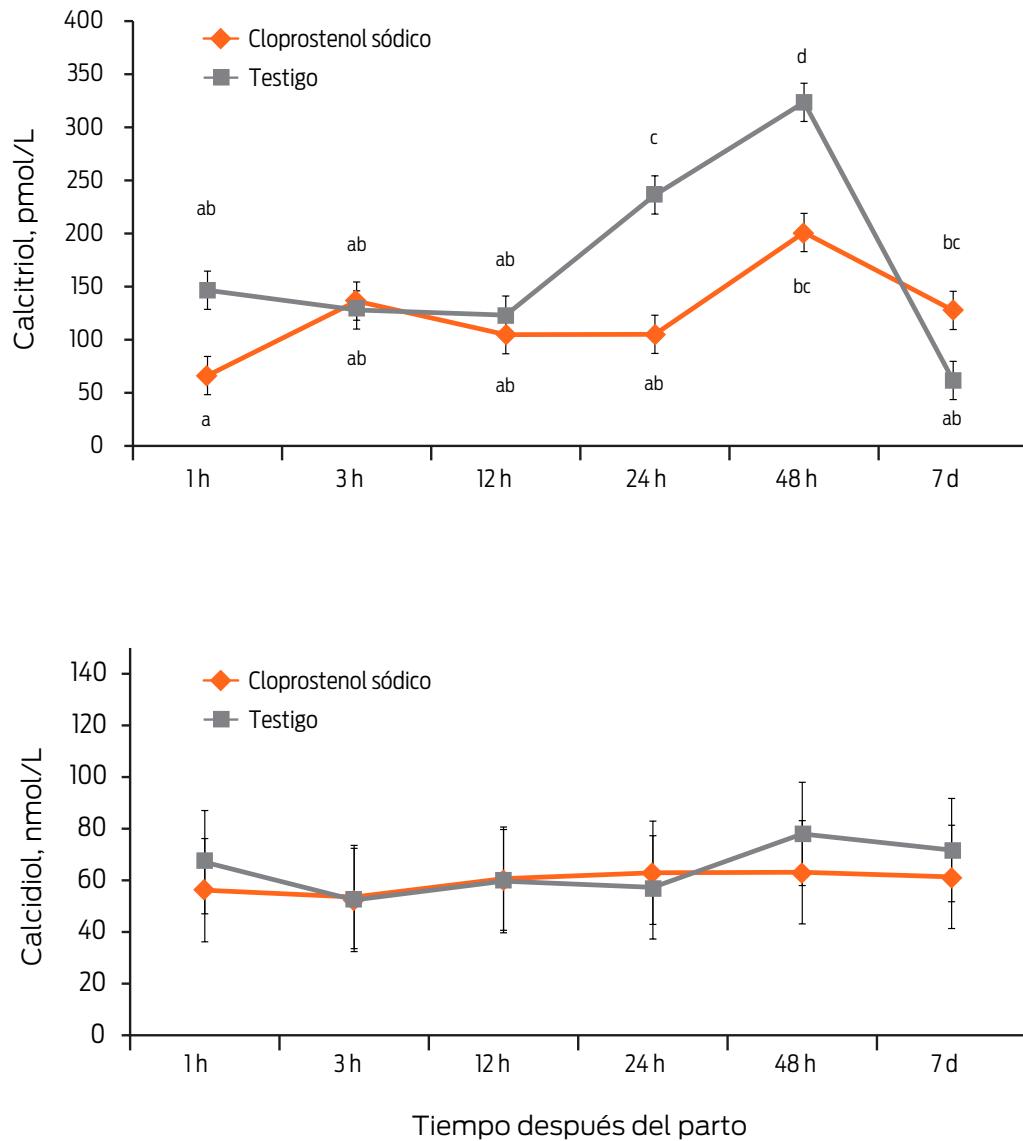
No hubo diferencia estadística entre los grupos para las variables retención de placenta ( $P = 0.15$ ), metritis ( $P = 0.15$ ) y endometritis ( $P = 0.8$ ) (**Figura 3**).

La media y la mediana de días abiertos fue de  $94.66 \pm 4.4$  y 98, respectivamente, en el grupo tratado con cloprostenol sódico, y de  $107.9 \pm 4.9$  y 100.5 en el grupo testigo. El análisis de supervivencia mostró una diferencia estadística entre los tratamientos ( $P = 0.02$ ; **Figura 4**).

## Discusión

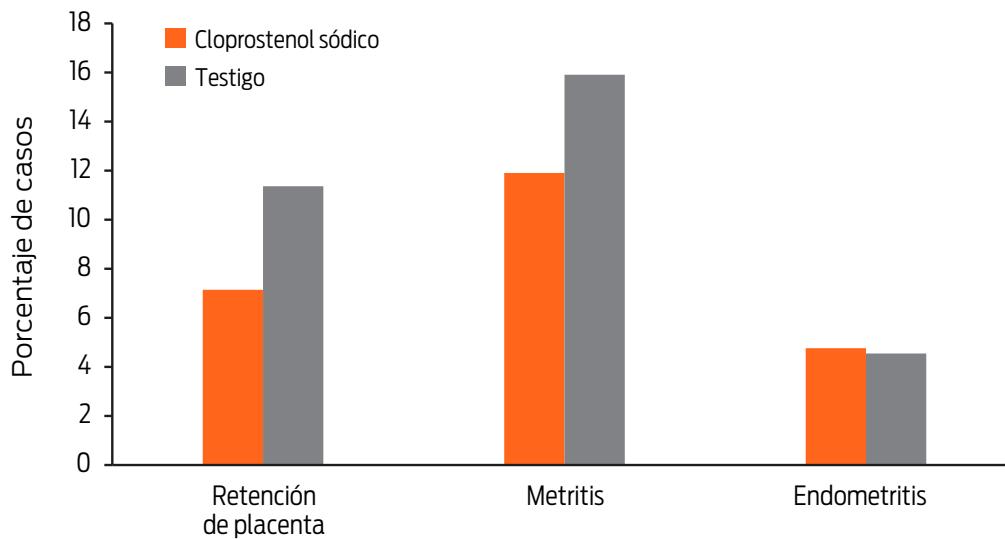
El incremento en las concentraciones de calcio en las vacas tratadas con PGF2 $\alpha$  es el resultado esperado con respecto a los experimentos realizados en ratas, conejos, pollos y en niños con el síndrome de hiperproducción de prostaglandina E. Hasta donde los autores saben, no existe ningún trabajo similar en bovinos con el cual se puedan comparar estos resultados.

En investigaciones realizadas en ratas con PGE2 (*Yamada et al*, 1983), en conejos con PGE1 (*Velásquez-Forero et al*, 2006) y en niños con síndrome de hiperproducción de PGE1, la síntesis de calcitriol y la excreción urinaria de Ca aumentaron, mientras que la concentración sérica de Ca permaneció estable. Por otro lado, las concentraciones de Ca aumentaron en un estudio *in vivo* cuando se empleó PGE1 en conejos (*Velásquez-Forero et al*, 2006). La discrepancia entre estos resultados quizás radica en las diferentes concentraciones y necesidades específicas de cada especie y la dosis y frecuencia de aplicación de la prostaglandina.

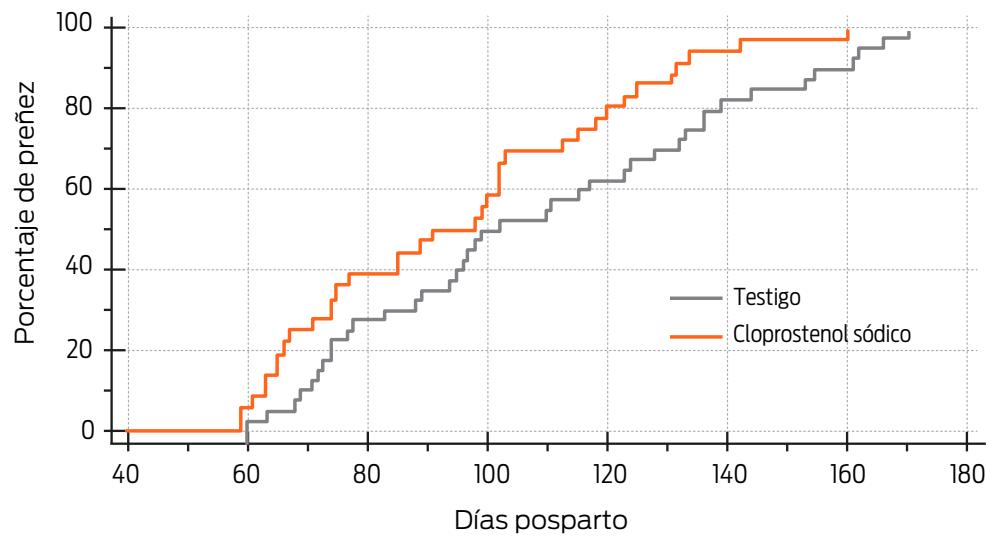


**Figura 2.** Concentraciones séricas de calcitriol y calcidiol en vacas lecheras tratadas con 500 µg de cloprostenol sódico a las 1 y 48 horas postparto ( $n = 10$ ) y testigo ( $n = 10$ ) (media  $\pm$  DE). La interacción tratamiento x tiempo fue significativa ( $P < 0.05$ ) para la concentración sérica de calcitriol. Medias con literales distintas son estadísticamente diferentes (ajuste por Bonferroni;  $P < 0.05$ ).

En este estudio, realizado con vacas con hipocalcemia subclínica, fue posible ver un aumento en las concentraciones séricas de Ca a los 7 d posparto en las vacas tratadas con PGF2 $\alpha$ . Como se muestra en el cuadro 2, el número de casos de hipocalcemia subclínica fue menor a los 7 d posparto en las vacas tratadas con PGF2 $\alpha$  que en las vacas del grupo testigo ( $P = 0.03$ ). A las 3 y 48 horas se observó una tendencia a un menor número de casos de hipocalcemia subclínica ( $P = 0.08$ ). Estos resultados respaldan el efecto positivo de la PGF2 $\alpha$  sobre las concentraciones séricas de Ca, aunque se requiere un mayor número de vacas y dosis más altas para una mejor evaluación. Las concentraciones de Ca sérico en las vacas tratadas con PGF2 $\alpha$  incrementaron al séptimo día posparto. Para obtener estas concentraciones de Ca en los primeros días posparto sería posible administrar la PGF2 $\alpha$  varios días previos al parto; sin embargo, esto incrementa el riesgo



**Figura 3.** Porcentaje de casos de retención de placenta, metritis y endometritis en vacas lecheras Holstein tratadas con 500 µg de cloprosteno sódico a las 1 y 48 horas posparto (n = 38) y testigo (n = 42).



**Figura 4.** Porcentaje acumulado de concepción en vacas lecheras tratadas con 500 µg de cloprosteno sódico a las 1 y 48 horas posparto (n = 38) y testigo (n = 42). Las curvas son significativamente diferentes ( $P = 0.02$ ), de acuerdo con la prueba de Log Rank.

de retención de placenta, por lo que lo indicado sería iniciar la administración de la PGF2 $\alpha$  solo después del parto.

Las concentraciones séricas de P y Mg se mantuvieron sin cambios durante todo el tiempo del muestreo entre los grupos. Este resultado es muy interesante, ya que, fisiológicamente, las concentraciones de P disminuyen cuando las concentraciones de Ca son bajas (Kojouri, 2003) y en este estudio las concentraciones de P no disminuyeron, a pesar de la hipocalcemia que presentaron las vacas. Este mecanismo se debe a que cuando hay hipocalcemia se estimula la producción de parathormona (PTH); esta ejerce un mecanismo de intercambio en el riñón,

mediante el cual se retiene Ca y se secreta P, lo que provoca la disminución de las concentraciones de P en la sangre, además de la secreción conjunta de ambos minerales hacia el calostro (Kojouri, 2003).

Recientemente se ha descrito la participación del factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF-23) como un importante regulador del metabolismo del P, de tal manera que cuando las concentraciones de P aumentan, la secreción de FGF-23 también aumenta. Esta molécula inhibe la síntesis de PTH y activa la enzima 1a hidroxilasa necesaria para la conversión de calcidiol en calcitriol (Shimada *et al*, 2004). A nivel de la glándula paratiroides, el aumento en la concentración de calcitriol también inhibe la síntesis de PTH, como lo demuestran Krajisnik *et al* (2007) en cultivos de células de paratiroides bovina, a nivel renal. Por el contrario, el FGF-23 inhibe la enzima 1a hidroxilasa y, como resultado, disminuye la producción de calcitriol (Fukumoto *et al*, 2002). En este estudio no se observó una disminución de las concentraciones de P; incluso se puede advertir que en el grupo tratado con cloprostenol sódico, las concentraciones de P aumentaron ligeramente a las 12 y 24 horas posparto. El mecanismo por el cual esto ocurre es difícil de explicar, debido a que la concentración de calcitriol fue más alta en el grupo testigo a las 12 y 48 horas posparto.

Las concentraciones de calcitriol aumentaron a las 24 y 48 horas en el grupo testigo; este resultado contrasta con lo esperado. En cultivos celulares de pollo con PGE1 y PGF2 $\alpha$ , se ha observado que las concentraciones de calcitriol aumentan (Treschel *et al*, 1980). En conejos, tanto *in vitro* como *in vivo*, la administración de PGE1 diariamente durante 20 días aumenta la conversión de calcidiol en calcitriol (Velásquez-Forero *et al*, 2006).

Los resultados de este experimento no sostienen la hipótesis de que la PGF2 $\alpha$  incrementa la concentración de calcitriol sérico en vacas lecheras con la dosis y a la frecuencia utilizada. Se requiere mayor investigación con dosis más altas y mayor número de aplicaciones. Las concentraciones de calcidiol fueron similares en ambos grupos y en todos los tiempos de muestreo; esto indica que el tratamiento no tuvo ningún efecto en el metabolismo de este precursor del calcitriol.

No es posible comparar este resultado, ya que hasta donde es del conocimiento de los autores, no existen reportes en la literatura en los que se mencione algún efecto de la PGF2 $\alpha$  o PGE1 en la síntesis de calcidiol en bovinos u otras especies.

En los últimos años, se ha discutido sobre cuáles son las concentraciones séricas normales en humanos, aunque este valor aún no está bien definido. Las concentraciones de calcidiol en las vacas de este estudio fueron mayores que las concentraciones normales reportadas en humanos. Aunque no hay investigaciones que establezcan las concentraciones normales en bovinos, la alta exposición a la radiación solar en la región donde se realizó el presente estudio sugiere que las vacas no tienen deficiencia de calcidiol (Salgado *et al*, 2014a).

El aumento en la concentración de Ca y la no disminución de las concentraciones de P en las primeras horas posparto en las vacas tratadas con PGF2 $\alpha$  a pesar de que tuvieron menores concentraciones de calcitriol, podría explicarse también por un incremento en el número de receptores de vitamina D (RVD), los cuales, a su vez, elevarían la eficiencia de la acción del calcitriol para la absorción intestinal de Ca y P.

En humanos con hipercaliuria idiopática, se ha observado que los niveles de calcitriol son normales; sin embargo, existe una mayor absorción intestinal de Ca e hipercaliuria debido a una mayor expresión de RVD (Favus *et al*, 2004). Los

principales factores que estimulan la expresión de estos receptores son el Ca y el calcitriol (Carrillo-López *et al*, 2009), por lo que un ligero aumento en la concentración de calcitriol y Ca después de la aplicación de PGF2 $\alpha$  podría estimular la mayor eficacia en la acción del calcitriol. Se requiere diseñar estudios para ver si estos cambios suceden en vacas lecheras, lo que ayudaría a entender el mecanismo de acción y demostrar con mayor certeza la utilidad de esta medida de prevención de la hipocalcemia.

El número de casos de retención de placenta, metritis, endometritis y número de días abiertos no fue estadísticamente diferente entre los grupos, aunque numéricamente se advirtió, en todos los casos, un mejor comportamiento en las vacas del grupo tratado. Este resultado se podría deber al número de animales utilizados para este trabajo, ya que Ortega *et al* (2011), quien manejaron un mayor número de animales ( $n = 180$ ), sí encontraron diferencias estadísticas entre los animales tratados y los testigos.

El uso de PGF2 $\alpha$  en las primeras horas posparto es controversial, ya que tradicionalmente se ha pensado que su mecanismo de acción es a través de la lisis del cuerpo lúteo, lo que ocasiona una disminución de los niveles de progesterona (Lander-Chacin *et al*, 1990). Sin embargo, en los primeros días posparto no existe ningún cuerpo lúteo sobre el cual pudiese actuar la PGF2 $\alpha$ .

En un experimento realizado con ovejas intactas y ovariectomizadas y tratadas con progesterona exógena, se observó que la susceptibilidad uterina ante un desafío experimental con *Arcanobacterium pyogenes* y *E. coli* fue menor en las ovejas tratadas con PGF2 $\alpha$ , independientemente de la ausencia o presencia de progesterona, por lo que se cree que la PGF2 $\alpha$  tiene efectos inmunomoduladores directos (Lewis *et al*, 2006).

El aumento en las concentraciones de Ca provocado por la acción de la PGF2 $\alpha$  en conjunto con la acción directa de la PGF2 $\alpha$  podrían explicar, en parte, los efectos inmunes positivos y la prevención de metritis y retención de la placenta anotados en algunos estudios.

La administración de PGF2 $\alpha$  incrementó el número de vacas gestantes, lo cual elevó la curva acumulada de supervivencia. Ortega *et al* (2012) mostraron que la aplicación de cloprostenol sódico a las 12 y 48 horas posparto reduce la incidencia de la retención de la placenta, acorta el intervalo del parto al primer estro e incrementa la tasa de preñez al día 90 posparto. Estos resultados son similares a los de nuestro estudio. El mecanismo por el cual la PGF2 $\alpha$  tiene efectos positivos sobre la reproducción es difícil de explicar aún. Meléndez *et al* (2004) advierten que los parámetros reproductivos de vacas con metritis tratadas con PGF2 $\alpha$  mejoran: probablemente el efecto de la PGF2 $\alpha$  sobre el sistema inmune mejora la salud uterina y la fertilidad (Lewis *et al*, 2006).

## Conclusión

La administración de PGF2 $\alpha$  en la primera hora y a las 48 horas posparto incrementa la concentración de Ca, disminuye los casos de hipocalcemia subclínica al día 7 posparto y reduce el número de días abiertos en vacas lecheras. Asimismo, este tratamiento podría usarse para prevenir problemas reproductivos en vacas lecheras.

## Financiamiento

Este estudio estuvo financiado por la Universidad Nacional Autónoma de México, proyecto de investigación PAPIIT IN216409.

## Agradecimientos

Los autores agradecen al Prof. Jesse P. Goff D.V.M., PhD, de la Universidad Estatal de Iowa, por la revisión de este manuscrito.

## Conflictos de interés

Los autores estipulan que no tienen conflictos de interés.

## Contribución de los autores

Elvio Gabriel Salgado Hernández: Diseñó el experimento; realizó el trabajo de campo y los análisis de laboratorio y estadísticos; interpretó los resultados, y preparó el manuscrito.

Jan Bouda: Diseñó el experimento; realizó los análisis de laboratorio y estadísticos; interpretó los resultados, y preparó el manuscrito.

Adolfo Aparicio Cecilio A.: Diseñó el experimento, realizó el trabajo de campo y revisó el manuscrito.

Jaroslav Doubek: Diseñó el experimento, interpretó los resultados y revisó el manuscrito.

Francisco Hernany Velásquez Forero: Diseñó el experimento, analizó e interpretó los resultados de los metabolitos de la vitamina D y revisó el manuscrito.

## Referencias

- 1) Carrillo-López N, Fernández-Martin JL, Cannata-Andía JB. 2009. Papel del calcio, calcitriol y sus receptores en la regulación de la paratiroides. *Nefrología*. 29 (2): 103-108.
- 2) Chassagne M, Barnouin J. 1993. The effect of inhibition of prostaglandin F2 alpha synthesis on placental expulsion in the ewe. *Canadian Journal of Veterinary Research*. 57 (2): 95-98.
- 3) Curtis CR, Erb HN, Sniffen CJ, Smith RD, Powers PA, Smith MC, White ME, Hillman RB, Pearson EJ. 1983. Association of parturient hypocalcemia with eight periparturient disorders in Holstein cows. *Journal of American Veterinary Medical Association*. 183 (5): 559-561.
- 4) Favus MJ, Karnauskas AJ, Parks JH, Coe LF. 2004. Peripheral blood monocyte vitamin D receptor levels are elevated in patients with idiopathic hypercalcioria. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 89 (10): 4937-4943.
- 5) Fukumoto S, Yamashita T. 2002. Fibroblast growth factor-23 is the phosphaturic factor in tumor-induced osteomalacia and may be phosphatonin. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 11 (4): 385-389.
- 6) Goff JP, Reinhardt TA, Horst RL. 1989. Recurring hypocalcemia of bovine parturient paresis is associated with failure to produce 1,25 dihydroxyvitamin D. *Endocrinology*, 125 (1): 49-53.
- 7) Goff JP, Reinhardt TA, Horst RL. 1991. Enzymes and factors and action in normal controlling vitamin D metabolism and milk fever cows. *Journal of Dairy Science*. 74 (12): 4022-4032.

- 8) Kimura K, Reinhardt TA, Goff JP. 2006. Parturition and hypocalcemia blunts calcium signals in immune cells of dairy cattle. *Journal of Dairy Science*. 89 (7): 2588-2595.
- 9) Kojouri GHA. 2003. Parturient paresis and its relationship with hypophosphatemia (abstract). *Acta Veterinaria Scandinavica, Supplementum*. 98: 303.
- 10) Krajisnik T, Bjorklund P, Marsell R, Ljunggren O, Akerstrom G, Jonsson JB, Westin G, Larsson TE. 2007. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1alpha-hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *Journal of Endocrinology*. 195 (1): 125-131.
- 11) Lander-Chacin MF, Hansen PJ, Drost M. 1990. Effects of stage of the estrous cycle and steroid treatment on uterine immunoglobulin content and polymorphonuclear leukocytes in cattle. *Theriogenology*. 34(6): 1169-1184.
- 12) Leidl W, Hegner D, Rockel P. 1980. Investigation on the PGF2 $\alpha$  concentration in the maternal and fetal cotyledons of cows with and without retained fetal membranes. *Zentralblatt für Veterinärmedizin: Reihe A*. 27 (9-10): 691-696.
- 13) Leonhardt A, Timmermanns G, Roth B, Seyberth HW. 1992. Calcium homeostasis and hypercalciuria in hyperprostaglandin E syndrome. *Journal of Pediatrics*. 120 (4): 546-554.
- 14) Lewis GS, Wulster-Radcliffe MC. 2006. Prostaglandin F2 $\alpha$  upregulates uterine immune defenses in the presence of the immunosuppressive steroid progesterone. *American Journal of Reproductive Immunology*. 56 (2): 102-111.
- 15) Martinez, N, Risco CA, Lima FS, Bisinotto RS, Greco LF, Ribeiro ES, Maunsell F, Galvao K, Santos JEP. 2012. Evaluation of peripartal calcium status, energetic profile and neutrophil function in dairy cows at low or high risk of developing uterine disease. *Journal of Dairy Science*. 95 (12): 7158-7172.
- 16) Melendez P, McHale J, Bartolome, J, Archbald, LF, Donovan GA. 2004. Uterine involution and fertility of holstein cows subsequent to early postpartum PGF2 $\alpha$  treatment for acute puerperal metritis. *Journal of Dairy Science*. 87:3238-3246.
- 17) Ortega OA, Lopez OR, Mapes G, Ortiz GO, Hernández-Cerón J. 2012. Patologías uterinas y fertilidad de vacas lecheras tratadas con dos inyecciones de PGF2 $\alpha$  en las primeras 48 horas posparto. *Veterinaria México*. 43 (3): 235-240.
- 18) Reinhardt TA, Lippolis JD, McCluskey BJ, Goff JP, Horst RL. 2011. Prevalence of subclinical hypocalcemia in dairy herds. *The Veterinary Journal*. 188 (1): 122-124.
- 19) Salgado-Hernández EG, Bouda J, Villa-Godoy A, Romano, MJL, Gutiérrez AJ, Velásquez-Forero FH. 2014a. Metabolites of vitamin D and minerales in blood and colostrum of primiparous and multiparous dairy cows postpartum. *Czech Journal of Animal Science*. 59 (1): 11-18.
- 20) Salgado-Hernández EG, Velásquez-Forero FH. Aparicio-Cecilio A, Castillo-Mata DA, Bouda J. 2014b. Effect of the first and second postpartum partial milking on blood serum calcium concentration in dairy cows. *Czech Journal of Animal Science*. 59(3): 128-133.
- 21) Shimada T, Kakitani M, Yamasaki Y, Hasegawa H, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Tomisuka K, Yamashita T. 2004. Targeted ablation of FGF-23 demonstrates an essential physiological role of FGF-23 in phosphate and vitamin D metabolism. *Journal of Clinical Investigation*. 113 (4): 561-568.
- 22) Treschel U, Taylor C, Bonjour J, Fleisch H. 1980. Influence of prostaglandins and of cyclic nucleotides in the metabolism of 25-hydroxyvitamin D3 in primary

- chick kidney cell culture. *Biochemical and Biophysics Research Communications*. 93 (4): 1210-1216.
- 23) Velásquez-Forero F, García P, Triffitt JT, Llach F. 2006. Prostaglandin E1 increases *in vivo* and *in vitro* calcitriol biosynthesis in rabbits. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 75 (2): 107-15.
- 24) Welch T. 1997. The hyperprostaglandin E syndrome: a hypercalciuric variant of Bartter's syndrome. *Journal of Bone and Mineral Research*. 12 (10): 1753-1754.
- 25) Wischral A, Verreschi ITN, Lima SB, Hayashi LF, Barnabe RC. 2001. Pre-parturition profile of steroids and prostaglandin in cows with or without foetal membrane retention. *Animal Reproduction Science*. 67 (3-4): 181-188.
- 26) Yamada M, Matsumoto T, Takahashi N, Suda T, Ogata E. 1983. Stimulatory effect of PGE2 on 1 $\alpha$ -25 dihydroxyvitamin D3 synthesis in rats. *Biochemical Journal*. 216: 237-240.