

PERFILES METABÓLICOS EN MEDICINA PREVENTIVA DE PREDIOS LECHEROS

Gretel Rupprechter Schölderle, PhD.

Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo Animal, Facultad de Veterinaria, Montevideo, Uruguay.
gcruprechter@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El incremento sostenido de la producción de leche en las últimas décadas – resultado de la mejora genética y del manejo nutricional – ha sido acompañado de un mayor riesgo sanitario e ineficiencias reproductivas. Varios reportes internacionales y nacionales indican que el 50% de las vacas presentan alguna enfermedad durante el ciclo de producción, concentrándose éstas en el primer mes de lactancia. Las vacas lecheras modernas son verdaderas “máquinas metabólicas” productoras de un alimento de alta calidad. Sin embargo este enorme esfuerzo metabólico ha provocado una mayor fragilidad al ya delgado equilibrio salud / enfermedad. El desafío de los colegas – tanto veterinarios como agrónomos – radica, en la planificación del manejo nutricional, sanitario y reproductivo que afectará los diferentes procesos que se llevan adelante en una empresa lechera. En esta revisión se plantea el uso de “Perfiles Metabólicos” y “monitoreos puntuales” como herramientas para colaborar con la medicina preventiva en rodeos lecheros. Se revisarán las bases conceptuales de la integración del metabolismo y salud de la vaca lechera actual, identificando las variables indicadoras de salud y su porque, finalizando con los diferentes programas de monitoreo que existen, su aplicabilidad e interpretación.

1) VACA LECHERA ACTUAL: INTERRELACIÓN METABOLISMO / SISTEMA INMUNE /SALUD

La intensificación productiva ha llevado al aumento de los requerimientos durante el período de transición (pasaje del estado “preñada no lactante” al “no preñado lactante”). En dicho período, el consumo voluntario se encuentra deprimido, siendo imperioso un correcto balance nutricional para que “este pasaje” resulte exitoso (Ingvarsen y Andersen, 2000). Para enfrentar la exigencia metabólica, la vaca entra en un estado de balance energético negativo

(BEN), considerado éste un mecanismo adaptativo. El aumento de la gluconeogénesis hepática, la menor utilización de glucosa por parte de los tejidos periféricos, el desacople del eje somatotrófico: hormona de crecimiento (GH), insulina y factor de crecimiento similar a insulina I (IGF-I) y la consecuente lipomovilización con aumento de ácidos grasos no esterificados (NEFA), son adaptaciones homeoréticas para lograr mayor disponibilidad de sustratos energéticos (Bell, 1995; Drackley, 1999).

Sin embargo, este mecanismo adaptativo, aumenta la susceptibilidad de la vaca a enfermar como consecuencia de la depresión del sistema inmune alrededor del parto, ya que varios componentes del sistema de defensa (ejemplo, función de los neutrófilos) están alterados (Goff, 2006) y se postula que dicha alteración sea una de las principales causas de la alta prevalencia de enfermedades como metritis o mastitis (Kimura et al., 2002), existiendo una interrelación entre el sistema endócrino, metabólico e inmune de la vaca lechera. En este escenario, existe mayor susceptibilidad a enfermedades metabólicas e infecciosas (Esposito et al., 2014) ya que los mecanismos homeoréticos pueden ser insuficientes para cumplir con la demanda productiva (Ingvarsen, 2006). Asociado a la presión por producción, se reporta mayor riesgo de enfermedades inflamatorias (Trevisi et al., 2011), mayores problemas reproductivos (Bertoni et al., 2009; Esposito et al., 2014) y aumento de las tasas de descarte (Smith et al., 2000; Butler et al., 2003). Si bien el declive reproductivo se ha frenado en los últimos años, el estatus reproductivo sigue siendo una de las causas más importantes de las altas tasas de descarte involuntario a nivel internacional (Gröhn et al., 2003), y en este sentido, en nuestro país, Rovere et al. (2007) demostraron que existe un aumento del intervalo parto concepción.

Las enfermedades del periparto impactan negativamente en la rentabilidad de las empre-

sas lecheras, ya que disminuyen la producción láctea, el desempeño reproductivo y acortan la vida útil de la vaca (Gröhn et al., 2003). Sin embargo, es difícil visualizarlo ya que no siempre se registran las enfermedades ni se toma conciencia del gasto que ocasionan, además de que, aunque la vaca produzca menos leche, ésta sigue produciendo. En relación con el impacto negativo, se demostraron pérdidas lácteas de 1,1 a 8 kg/día en el primer mes de lactancia en vacas con cetosis o metritis (Huzzey et al., 2007; Carson, 2008), y retrasos en el reinicio de la actividad ovárica postparto sumado a una menor probabilidad de preñez a la primera inseminación asociado a cetosis sub-clínica (Walsh et al., 2007).

Además, el progreso genético provocó cambios en el sistema endócrino-metabólico: vacas de alto mérito genético presentan bajas concentraciones de hormonas anabólicas (insulina e IGF-I) alrededor del parto para favorecer el catabolismo periférico y soportar la lactancia (Gong et al., 2002). Sin embargo, esta “adaptación endocrino-metabólica” caracterizada por un estado de resistencia a insulina en los tejidos periféricos e hipercetonemia durante el periparto (Meikle et al. 2018), puede convertirse en un problema para la vaca. Un BEN severo se ha relacionado con la aparición de hígado graso (Bauchart et al., 1998) y cetosis (Ingvarlsen et al., 2006) siendo la medición de NEFA, beta-hidroxibutirato (BHB) y colesterol en sangre, útil para evaluar la capacidad adaptativa de la vaca, reflejando el éxito o no de dicha adaptación (Herdt, 2000). El hígado graso clínico o subclínico induce a disfunción hepática (Turk et al., 2004) pudiendo llegar a ser éste, un problema para más del 50% de las vacas al inicio de la lactancia (Jorritsma et al., 2001). En Uruguay, los primeros trabajos realizados en tambos experimentales durante el periparto confirmaron pérdida de condición corporal y altas concentraciones de NEFA y BHB en vacas, como resultado del aumento de la cetogénesis (Meikle et al., 2004; Cavestany et al., 2005). Además, resultados de Perfiles Metabólicos realizados en tambos comerciales Uruguayos durante los años 2012 a 2015, indicaron que un 49,5% de las vacas evaluadas presentaban concentraciones de NEFA superiores a lo aceptado durante la transición, demostrando la excesiva lipomovilización que

enfrentan las vacas (Ruprecht y Noro, 2016). Posteriormente, en el primer estudio poblacional realizado en 13 tambos comerciales de la cuenca de Florida de nuestro país, el 48% de la población presentó alta concentración de NEFA al parto (Cruz, 2019), demostrando que lo visualizado previamente a través de los Perfiles Metabólicos, sigue siendo un problema sin resolver en nuestros tambos.

Si bien no se conocen todos los factores de riesgo para la presentación de las enfermedades del periparto, se sabe que las enfermedades frecuentemente están interrelacionadas (Mulligan y Doherty, 2008). Además, se postula que la mayor producción láctea está relacionada con la incidencia de mastitis, quistes ováricos o mayor riesgo a cetosis (Ingvarlsen et al., 2003). Sin embargo, el mismo grupo reporta en trabajos posteriores, que las vacas de mayor producción no presentan mayor riesgo a enfermedades del periparto, como ser hipocalcemia clínica, cetosis, metritis y retención de placenta, lo que sugiere que la patogénesis no está directamente relacionada con la producción de leche per se, sino con otras variables (Ingvarlsen et al., 2006). De todos modos, las enfermedades metabólicas e inflamatorias son una manifestación de la incapacidad de la vaca para hacer frente a las demandas metabólicas de la producción de leche (Mulligan y Doherty, 2008).

Se estima que, en sistemas intensivos de producción, bajo estabulación, cerca del 75 % de las enfermedades se producen dentro del primer mes posparto (Goff y Horst, 1997; Ingvarlsen, 2006) ya que el 30 a 50 % de las vacas son afectadas por algún tipo de enfermedad metabólica o infecciosa durante este período (Le Blanc, 2010; Ruprecht et al., 2018). Factores de riesgo como el estado corporal o la paridad son importantes. Una excesiva condición corporal o variaciones de balance energético preparto predisponen a cetosis, lipidosis hepática y metritis (Ingvarlsen et al., 2006; Huzzey et al., 2011). La paridad tiene un efecto diferencial en la incidencia de enfermedades: las vacas primíparas son más susceptibles a metritis (Galvão et al., 2012) y las multíparas más susceptibles a hipocalcemia, debido al deterioro del sistema regulador de la calcemia a medida que aumenta la edad de

la vaca (Reinhardt et al., 2011). Varios autores documentan menor incidencia de trastornos de la salud en los sistemas pastoriles (White et al., 2002; Bruun et al., 2002, Ribeiro et al., 2011), sin embargo, investigaciones en Chile (Sepúlveda et al., 2015) y en Uruguay (Pereira et al., 2017) reportan similares incidencias en estos sistemas. Igualmente, se puede afirmar que, tanto en sistemas extensivos como intensivos, dichos trastornos de salud llevan a pérdidas económicas importantes para los productores (von Keyserlingk et al., 2009).

Por todo lo antedicho, queda claro que las enfermedades del periparto son un problema y que debemos intentar prevenirlas si el objetivo es maximizar el bienestar animal y la rentabilidad de las empresas lecheras.

2) VARIABLES INDICADORAS DE ESTADO DE SALUD DE RODEO

Con el fin de realizar Medicina Preventiva a nivel individual o de rodeo, se han evaluado diferentes variables sanguíneas que permiten predecir riesgo de enfermedad durante el período de transición de vacas lecheras (Van Saun, 2009). Concentraciones de NEFA en sangre $>0,4$ mmol/L de 7 a 10 días preparto han sido asociadas con mayor riesgo de desplazamiento de abomaso (Le Blanc et al., 2005) o de retención placentaria (Quiroz-Rocha et al., 2009). En Chile, se demostró que vacas con concentración de NEFA $\geq 1,2$ mmol/L al parto, presentaron mayor incidencia de mastitis clínica y fiebre de leche (Meléndez et al., 2009). En un relevamiento de 5375 vacas Holando, llevado a cabo en 13 predios lecheros de Florida (Uruguay), se reportó que vacas con NEFA $>0,6$ mmol/L al parto y baja condición corporal tenían mayor riesgo de mastitis (Cruz, 2019). Por su parte, Barca et al. (2020) demostraron que un aumento de una unidad de NEFA una semana antes del parto se asoció con una disminución del 55% del recuento de neutrófilos, argumentando a favor de la inmunosupresión periparto.

La concentración de BHB en sangre constituye la prueba de oro para confirmar la cetosis (consecuencia del severo BEN) ya que, en ausencia de oxalacetato, la producción de BHB es mayor a su utilización, siendo la causa de

su aumento en sangre. Se ha establecido que concentraciones de BHB $\geq 1,2$ mmol/L es indicativo de cetosis sub-clínica y concentraciones de BHB $\geq 2,6$ mmol/L es indicativo de cetosis clínica (Oetzel, 2004). A su vez, se ha reportado, que vacas con niveles de BHB $>1,2$ mmol/L tienen mayor riesgo de presentación de desplazamiento de abomaso, metritis, endometritis, cetosis clínica y mastitis (Duffield et al., 2005; Duffield et al., 2009). Pero también se demostró la asociación de la cetosis sub-clínica con la disminución de la performance reproductiva. En este sentido, vacas con concentraciones de BHB $>1,0$ mmol/L en leche, en la primera semana postparto tienen menor probabilidad de reinicio ovárico y menor probabilidad de preñez a la primera inseminación (Walsh et al., 2007).

Por otro lado, estudios recientes han indicado que el colesterol es un predictor del riesgo de presentación de enfermedades del periparto en las vacas. Sepulveda et al., (2015) reportaron que vacas con metritis leve y severa presentaron menores concentraciones de colesterol que vacas sanas, durante la 2° y 3° semana postparto. Más aun, nuestro grupo de investigación reportó que la concentración de colesterol y albúmina ya en el preparto (semana -2 y -1 en relación al parto) resulta un buen indicador de salud en vacas multíparas, argumentando a favor de la diferente adaptación metabólica acorde a la paridad y de la importancia de un buen manejo preparto (Rupprechter et al., 2018) ya que ambas variables han sido vinculadas con el consumo de materia seca. En este sentido, bajas concentraciones de albúmina en la semana -2, resultaron predictivas de metritis y de retención de placenta (RP) y bajas concentraciones de colesterol predictivas de mastitis, aumentando el riesgo a medida que se acercaba el parto (Rupprechter et al., 2018). Estos datos resultan interesantes, a la hora de instaurar protocolos de medicina preventiva en nuestros predios lecheros ya que son metabolitos de fácil determinación y bajo costo.

En cuanto al balance mineral, se ha definido hipocalcemia subclínica a las concentraciones sanguíneas de Ca $<2,1$ mmol/L (LeBlanc 2014). Dicha afección se reporta en vacas lecheras, principalmente multíparas, tanto en predios estabulados (Reinhardt et al., 2011) como pasto-

riles mixtos (Bargo et al., 2009; Pereira et al., 2017). La hipocalcemia se asocia además con mayor riesgo de presentación de mastitis, desplazamiento de abomaso, retención de placenta y cetosis (Curtis et al., 1985; Van Saun et al., 2005; Cruz, 2019). En Uruguay, el estudio poblacional de los tambos en Florida indicó una incidencia del 79% de hipocalcemia subclínica ($\text{Ca} \leq 2,1 \text{ mmol/L}$) con mayor incidencia en multíparas (Cruz, 2019). Se ha reportado que el calcio también afecta la función de los neutrófilos que participan en la primera línea de defensa contra la infección, por lo que vacas con hipocalcemia, tendrían una mayor inmunosupresión (Kehrli et al., 2006). Al respecto se sabe que vacas estabuladas con metritis puerperal exhiben marcada disminución en la capacidad fagocítica de los neutrófilos (Hammon et al., 2006). Además, como se mencionó previamente, en nuestro país la mastitis clínica se vio afectada por las altas concentraciones de NEFA y por una baja condición corporal pero también por las bajas de calcio (Cruz 2019), sugiriendo que tanto el metabolismo energético como el del calcio están interrelacionados y que ambos influyen sobre el riesgo de mastitis en la lactancia temprana.

3) PROGRAMAS DE MONITOREO

Queda claro, por lo tanto, que la determinación de algunas variables sanguíneas, puede ser una herramienta útil para monitorear la salud del rodeo e identificar enfermedades precozmente, colaborando con la medicina preventiva de la vaca lechera en transición y la optimización de una buena gestión de salud en las empresas lecheras. Y la pregunta siguiente será: ¿Cómo y cuándo determinar estas variables? Para ello, se pueden realizar monitoreos puntuales, como es el caso de la medición de Ca sanguíneo para el monitoreo de hipocalcemia subclínica (Reinhardt et al., 2011) o medición de BHB y NEFA en sangre para el monitoreo de cetosis subclínica o excesiva lipomobilización (LeBlanc et al., 2005). Otra herramienta con la que contamos son los Perfiles Metabólicos (PM) que evalúan la adaptación metabólico-nutricional y el riesgo de salud de un modo más holístico e integrado ya que contempla el metabolismo proteico, energético y mineral junto a la funcionalidad hepática en diferentes estados fisiológicos (Payne et al.,

1970; Herdt, 2000; Van Saun, 2009; Puppel y Kuczynska, 2016).

Es muy importante tener en cuenta, que cuando pretendemos realizar medicina preventiva y evaluar la adaptación metabólico-nutricional, los animales a ser evaluados (que no serán todos los animales de un tambo, sino un grupo homogéneo) deben estar aparentemente sanos y ser representativos de la población, ya que la idea de estos monitoreos es diagnosticar enfermedades subclínicas, (antes de que la enfermedad se manifieste clínicamente), siendo el resultado extrapolable al resto de la población de vacas de ese tambo. Muestrear animales enfermos, no cabe dudas que puede orientar o confirmar un diagnóstico de algo clínico que vemos en el tambo, pero no es el fin, si queremos hacer medicina preventiva o evaluación metabólico-nutricional.

Cuando nos referimos a animales homogéneos y representativos de la población, implica que sean homogéneos en las siguientes variables: raza, paridad, edad, estado fisiológico (etapa de lactación, etapa de gestación), nivel de producción láctea, condición corporal entre otros, ya que se sabe que estos factores implican una fuente de variación fisiológica y no nutricional que queremos evitar. Agrupando animales basado en estos factores minimizaremos la variabilidad en el grupo a evaluar. También debemos considerar al momento del muestreo, el horario de muestreo en relación con la ingesta (en ruminantes a pastoreo, ideal entre las 5:00 y 11:00 AM, o más de 2 horas después de consumo de concentrado o silo) y evitar el estrés con el fin de evitar otra conocida fuente de variación.

También es importante si pretendemos llevar a cabo programas de monitoreo, el registro de todos los eventos de salud que ocurran en el predio para establecer la incidencia de cada patología en dicho predio. Se debe contabilizar el número de vacas que presenten distocia, retención de placenta, metritis, hipocalcemia clínica, mastitis, cojeras, muertes y descarte durante un determinado período de tiempo (un mes, por ejemplo) y luego dividir por el total de vacas paridas durante ese período. Es clave la definición de "caso" para estos registros, que sean claros y precisos y que el registro sea

consistente. Así evaluaremos la incidencia de casos, reciban o no tratamientos. Es sabido que la detección de los eventos clínicos, nos indican apenas la punta del Iceberg y que subestiman la real prevalencia de enfermedades subclínicas que limitan el desempeño de las vacas. Por ejemplo, si en un predio existe una incidencia de cetosis clínica de 2-10%, la incidencia de cetosis subclínica en el primer mes de lactancia rondará en un 40%, que a pesar de “no ser visible”, genera un efecto negativo a nivel de la producción láctea y de la reproducción. Por lo tanto, registrando y teniendo clara la incidencia de eventos de salud, sabremos donde hacer hincapié en el control e incluso en la prevención. Además, sabremos si mejoramos o empeoramos en nuestra gestión de salud si sabemos el punto de partida y esto solo lo tendremos si se registra en el predio.

3.1) MONITOREO DE HIPOCALCEMIA SUBCLÍNICA

El momento en el cual la calcemia es más baja en las vacas es dentro de las 72 horas postparto y hoy en día se ha establecido el punto de corte en 2.15 mmol/L o 8.6 g/L de Ca (Martínez et al., 2011; LeBlanc 2014). Esto quiere decir que vacas dentro de las 72 horas postparto con calcemias menores a esta concentración están con hipocalcemia subclínica y con alto riesgo de enfermar ya que es considerada una enfermedad que gatilla todo el resto de las patologías del periparto (Goff, 2008).

Se propone elegir 12 vacas que estén aparentemente sanas, pero a riesgo de sufrir hipocalcemia subclínica, por lo tanto, que se encuentren dentro de las 72 horas de paridas y que sean representativas de la población (considerando lo mencionado anteriormente) para evitar variabilidad intragrupo. Al elegir las vacas, por lo tanto, no se debe mezclar las categorías (fuente de variación no deseable) ya que la incidencia de hipocalcemia aumenta a medida que aumenta la edad de la vaca o la paridad (Reinhard et al., 2011). Las primíparas deben ser evaluadas como un grupo separado y aunque tengan una menor incidencia de esta patología, igual son un grupo susceptible frente a errores de manejo como, por ejemplo: un preparto donde primíparas y multíparas se manejen en conjunto.

Se utiliza tubo seco (tubo sin anticoagulante, para obtención de suero) para determinar la calcemia por espectrofotometría a nivel de laboratorio. Este debe ser enviado refrigerado al laboratorio (dentro de 24-48 horas), acompañado de datos como día y hora de muestreo, fecha de parto y condición corporal de la vaca. Este control de la calcemia se podría realizar mensualmente, durante los meses de parición para poder establecer los porcentajes de hipocalcemia subclínica que existe en el rodeo. Oetzel (2006) propone como nivel de alarma una incidencia > al 30% en el grupo evaluado (4 vacas de 12 con valores de hipocalcemia subclínica: $Ca < 2.1$ mmol/L).

3.2) MONITOREO PARA LIPOMOVILIZACIÓN Y CETOSIS SUBCLÍNICA

Como se mencionó previamente, la concentración de NEFA refleja la magnitud de la lipomovilización que ocurre durante el período de transición, mientras que la concentración de BHB, estaría reflejando la oxidación incompleta de los ácidos grasos a nivel hepático, aumentando su concentración en sangre al verse superada la capacidad hepática de oxidación. Por este motivo, la medición de NEFA 10 a 4 días previo al parto, nos estaría dando idea de la movilización preparto. Pero es importante no muestrear vacas cercanas al parto, ya que es conocido su aumento 2 a 3 días previos al parto, presentando el pico en sangre 3 días postparto (LeBlanc 2010). Se propone por lo tanto elegir 12 vacas representativas de la población y homogéneas que se encuentren en este período de tiempo (entre 10 y 4 días previo al parto) y obtener una muestra de sangre con tubo seco (suero), para la determinación de NEFA por espectrofotometría a nivel de laboratorio. También sabemos que la concentración de NEFA puede estar influenciada por la ingesta, registrándose aumentos de su concentración aproximadamente 1 hora antes de la ingesta de concentrado, por lo que se debería muestrear antes o 4 horas después del consumo de concentrado. Es importante también, registrar la condición corporal de cada vaca muestreada y la fecha prevista de parto, información que debe ser enviada junto con las muestras al laboratorio. Oetzel (2004) propone como nivel de alarma una incidencia > al 10 % en el grupo

evaluado, esto significa 2 o más vacas de 12, con NEFA ≥ 0.4 mmol/L en preparto.

Respecto a la cetosis subclínica, la prueba de oro la representa la medición sanguínea de BHB con concentraciones ≥ 1.2 mmol/L (LeBlanc, 2010). Si bien los 3 cuerpos cetónicos están presentes y pueden ser medidos en sangre, leche y orina, el acetoacetato es muy volátil e inestable, no siendo indicado para su medición de rutina. Las 2 semanas postparto son el tiempo indicado para el monitoreo de cetosis subclínica, considerando que el pico de incidencia (primer diagnóstico de un nuevo caso) ocurre en la 1^o semana postparto (30% de incidencia) y que el pico de prevalencia (proporción de vacas positivas a un tiempo dado) ocurre en la 2^o semana postparto (33% de prevalencia) según lo reportado en otros países (LeBlanc 2010). En Uruguay no tenemos hoy en día reportes de incidencia de cetosis subclínica. Los investigadores proponen que, en estas 2 semanas post parto, encontraríamos vacas con cetosis subclínica debida en gran parte a errores de manejo del periparto, vacas frescas, o inmediatamente después de este período. Sin embargo, si quisiéramos diferenciar cetosis Tipo I (asociada a carencia de precursores gluconeogénicos) que ocurre de 3 a 6 semanas postparto, de la Tipo II (asociada a hígado graso y excesiva condición corporal preparto), que ocurre de 1 a 3 semanas postparto, deberíamos muestrear entre la 1 y 6 semanas postparto. La ventaja del muestreo en este período más largo es poder determinar cuando ocurre la cetosis en el predio, lo que nos permite orientar los esfuerzos preventivos o mejorar los manejos, según donde estén fallando. Por ejemplo, si en el predio, estamos teniendo cetosis Tipo II, deberíamos controlar condición corporal en vacas secas además de ajustar manejo y nutrición preparto e inmediatamente postparto. En cambio, si lo que predomina es la cetosis Tipo I deberíamos hacer foco en mejorar el consumo en vacas frescas. Sin embargo, acorde a las investigaciones, la mayor parte de la cetosis subclínica ocurre en las 2 primeras semanas postparto y es allí donde se centralizan las rutinas de monitoreo. Del punto de vista de los tests a ser usados, tanto la determinación de BHB en sangre a nivel de laboratorio como el uso de tiras reactivas a campo utilizando el aparato de medición XTRA

de Abbott (de uso humano validado en rumiantes), tienen una sensibilidad del 87-93% y una especificidad de 93-100%, por lo que serían los de elección a ser utilizados. Referente al tipo de muestra, se debe usar tubo seco que debe ser enviado refrigerado al laboratorio, o sangre entera de vena coccígea, para el uso de tiras reactivas a campo. Además, es sabido que la concentración de BHB es afectada por la ingesta, pudiendo elevarse en sangre asociado al consumo de silos en mal estado (excesivo ácido butírico), por lo que no debemos muestrear animales a la salida del silo o inmediatamente después del consumo de concentrado. Al igual que NEFA deberíamos muestrear en la mañana bien temprano, lejos de la primera ingesta de concentrado. El número de animales a ser testeados va a depender de la prevalencia de animales positivos que se quiera detectar, de la certeza de detección que pretendamos tener, y del tamaño del grupo a riesgo. Sin embargo, existe un criterio utilizado que sugiere que de 10 a 12 vacas nos permiten una buena interpretación de situación en la mayoría de los casos, basado en estudios que contemplan, número de vacas a riesgo, nivel de alarma de prevalencia estimada, y certeza para detectar dicha prevalencia. Basado en este criterio, Oetzel (2004) propone como nivel de alarma una incidencia $>$ al 10%, esto significa 2 vacas de 12 con concentración de BHB ≥ 1.2 mmol/L en sangre.

3.3) PERFILES METABÓLICOS

El perfil metabólico (PM) es un examen paraclínico que evalúa las vías vinculadas al metabolismo energético, proteico y mineral, así como la funcionalidad hepática de vacas pertenecientes a grupos representativos de un rodeo. Esta herramienta permite por lo tanto establecer por medio del análisis sanguíneo, el grado de adecuación metabólico-nutricional y riesgo de salud del rodeo. La realización de un PM se justifica o está indicado en aquellos predios con buen manejo veterinario y nutricional, en el cual se quiera realizar medicina preventiva o ajustes de dietas evaluando como las vacas reciben y metabolizan esas dietas acorde a cada manejo. También se justifica en predios en que se visualiza una menor producción a la esperada según formulación de dietas o en predios que están teniendo eventos clí-

nicos (cetosis, retención de placenta, metritis, mastitis), ya que estos estarían mostrando la punta del iceberg y que algo está fallando en el manejo o la nutrición del predio. Por lo tanto, el PM es una herramienta más con la que contamos pero que no descarta otras muy útiles como ser: registro y evaluación de la condición corporal, la evaluación química de las dietas, evaluación de consumos y nivel de producción y composición láctea. Sin embargo, podemos tener una buena evaluación química de todos los componentes de una dieta, estar muy ajustada del punto de vista de los requerimientos acorde a cada nivel de producción, pero, aun así, tener problemas de manejo, loteo, competencias, mixer descalibrados o cualquier cosa que haga que la vaca coma menos o más de lo que nosotros pensamos está consumiendo. En este sentido el PM complementa y ayuda a identificar rápidamente posibles errores nutricionales o de manejo ya que aporta información de “cómo la vaca está recibiendo y metabolizando esa dieta”.

MUESTREO

El PM se basa en el muestreo de grupos representativos de la población acorde a su condición fisiológica o estado productivo, siendo interesante evaluar a los animales por lo menos en 3 períodos (Payne et al., 1970):

GRUPO PREPARTO (7 a 10 días preparto)

GRUPO INICIO DE LACTANCIA (2-3 semanas postparto)

GRUPO LACTANCIA ESTABLECIDA (8-10 semanas postparto).

En cada grupo debemos elegir 8 animales correctamente (sanos, representativos y homogéneos). Ser precisos en el momento fisiológico en que se encuentra la vaca al momento de la toma de muestra es clave. Si pensamos en el grupo “inicio de lactancia” se sabe que el balance energético negativo tiene su nadir en la primera semana postparto (momento en el cual las variables en sangre se encontrarán más alteradas) y a los 30 días las mismas variables ya se habrán estabilizado en sangre. Por eso, si queremos evaluar la adaptación metabólica postparto debemos tomar la mues-

tra 10 a 21 días postparto y no a los 28 a 35 días postparto porque en este momento, nos vamos a haber perdido la real situación metabólica que cursó la vaca. Obviamente, el grupo más difícil para establecer el día real es el “grupo preparto”, ya que nos manejamos con fechas previstas de parto, pero en aquellos tambos donde exista un buen manejo preparto (considerando 3 semanas), aquella vaca que aún no ha ingresado al preparto no debe ser muestreada porque estará más lejos de su fecha real de parto que aquella que ya lleva 1 semana en el lote preparto. El tercer grupo, de “lactancia establecida”, ya no es tan crítico en el momento de muestreo y se espera que todas las variables se encuentren nuevamente dentro de sus rangos fisiológicos. De todas formas, este grupo es importante para ayudarnos a diferenciar, por ejemplo, la normal bajada de consumo de materia seca que ocurre en el periparto de una falta real de aporte de proteína o energía en la dieta entre otras.

Queda claro por todo lo antedicho, que el PM debe ser planificado con anterioridad a su ejecución teniendo en cuenta todas las consideraciones mencionadas anteriormente. De cada animal se obtiene una muestra de sangre (suero) para la determinación de metabolitos sanguíneos a nivel de laboratorio. Las muestras correctamente identificadas (n° de la vaca) deben ser remitidas refrigeradas lo antes posible al laboratorio (antes de 48 horas la muestra debe estar en el laboratorio) con el fin de evitar posibles alteraciones *in vitro*. Además, se debe enviar datos de esas vacas muestreadas: fecha y hora de muestreo, fecha de parto prevista (para el grupo preparto), fecha de parto real (para los otros 2 grupos), condición corporal, paridad, producción láctea individual, antecedentes de alimentación (cantidad y calidad), uso o no de sales aniónicas preparto, registro de pH urinario en caso de realizarse y motivo de realización del PM.

VARIABLES SANGUÍNEAS A SER MEDIDAS EN UN PERFIL METABÓLICO

A nivel de laboratorio las variables más usadas en la evaluación son: urea, proteína total, albúmina y hemoglobina (para evaluar metabolismo proteico); BHB, NEFA y colesterol (para evaluar metabolismo energético); calcio, fosfo-

ro, magnesio, cobre y zinc (para evaluar metabolismo mineral) y aspartato aminotransferasa (AST) y gama glutamil transpeptidasa (GGT) (para evaluar funcionalidad hepática).

Se debe considerar que las concentraciones de los metabolitos sanguíneos pueden estar sujetas a 3 fuentes de variación; a) origen del rodeo, b) nivel de producción (referente al estado fisiológico de lactancia) y c) estación del año (Payne et al., 1973; Rowlands et al., 1979; Blowey, 1992), siendo esto una limitante para el uso de los PM, si las muestras no son obtenidas de grupos representativos. Además, Rowlands (1980), Ingraham y Kappel (1988) y Herdt (2000) proponen otras fuentes de variación como la paridad, tiempo relativo al parto, condiciones ambientales, interrelación de nutrientes dietéticos y manejo de muestras, proponiendo que todas estas consideraciones deben ser tomadas en cuenta para realizar un correcto muestreo y posterior interpretación de los PM. A pesar de estas limitaciones, los avances en el conocimiento de la endocrinología metabólica de la vaca lechera en transición, en relación con la patogenia de las enfermedades del periparto, argumentan a favor del uso de los PM para evaluar el estatus metabólico de un rodeo lechero intentando prevenir las enfer-

medades de la producción.

INTERPRETACIÓN DEL PM

Cada grupo será evaluado en particular, pero el informe final será realizado considerando los 3 grupos en conjunto. Para la interpretación, se utilizarán los rangos de referencia poblacionales utilizados en el laboratorio. Estos rangos de referencia consideran la media \pm 2 desviaciones estándar (DE), conteniendo así al 98 % de la población sana. En cada grupo, cada vaca será analizada individualmente y será evaluado el resultado pudiendo estar: "normal" si se encuentra dentro del rango de referencia, "aumentado" (+) si está por encima del límite superior de referencia (LSR) o "disminuido" (-) si se encuentra por debajo del límite inferior de referencia (LIR). A modo de ejemplo, en la Tabla 1 se muestra como en una población preparto existen 7 de 8 vacas con BHB por encima del LSR, 3 de las 8 presentan NEFA por encima del LSR, o 7 de 8 vacas tienen colesterol por debajo del LIR, entre otros.

Como es sabido que las variables son influenciadas por la variabilidad biológica individual, con el fin de disminuir este efecto se promedian los valores de las 8 vacas, por lo que,

Tabla 1- Perfil metabólico grupo preparto

Propietario XXXX		RUT:		Fecha obtención		03/03/2020								
Empresa: XXXX		Dirección		Fono/Fax:										
mail propietario		mail solicitante:		Ubicación		Florida								
Veterinario XXXX		Especie		Raza:		Holando								
Grupo 1: PREPARTO		Sexo: H		Edad: Mutiparas		año/mes								
Nº	Ident.	DpreP	CC	BHB	NEF	COL	URE	PRO	ALB	GLO	Ca	P	Ca:Pi	Mg
			1 al 5	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	g/L	g/L	g/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	
1	4439	-13	3.2	0.81 + 0.21	1.82 -	4.17	64 -	47 +	17 -	2.50	1.49	1.68 +	0.80	
2	4489	-15	3.3	0.57 + 0.50 +	1.41 -	3.06	66	42 +	24 -	2.07 -	2.34 +	0.88 -	0.72	
3	3718	-15	3.3	0.85 + 0.90 +	1.87 -	3.71	63 -	41	23 -	2.14	2.29	0.93 -	0.90	
4	3530	-13	3.2	1.09 + 0.20	1.93 -	4.52	64 -	43 +	21 -	1.94 -	3.16 +	0.61 -	0.69	
5	4599	-15	3.3	0.50 + 0.17	1.79 -	2.94	76	38	38	2.12	2.38 +	0.89 -	0.68	
6	6599	-17	2.8	0.20 0.10	1.84 -	3.13	79	34	45	1.84 -	2.48 +	0.74 -	0.75	
7	6798	-10	2.8	0.79 + 0.60 +	1.99 -	3.00	68	32	36	1.90 -	2.50 +	0.76 -	0.78	
8	4068	-15	3.3	0.60 + 0.10	2.37	4.68	68	34	35	2.07 -	2.89 +	0.72 -	0.90	
Media			3.1	0.7 + 0.35	1.9 -	3.7	69	39	30	2.07 -	2.4 +	0.9 -	0.8	
Mediana			3.2	0.7 + 0.2	1.9 +	3.4	+67.1	+39.5	+29.5	+2.1	+2.4	+0.8	+0.8	+
Valores	Grupo	DE	0.2	0.3	0.29	0.3	0.7	5.9	5.3	10.0	0.20	0.5	0.3	0.1
		H	0.5	2.5 +	1.3	-2.2 -	-1.0	-1.6	1.3	-1.7	-1.5	2.5 +	-2.7 -	-1.0
		CD	0.9	1.8 +	3.86 +	0.5	0.7	1.0	1.8 +	1.7 +	1.36 +	1.6 +	2.2 +	0.7
		% Bajo L	0.0	0.0	0.0	87.5	0.0	37.5	0.0	50.0	62.5	0.0	88	0.0
		% Sobre	0	87.5	37.5	0.0	0.0	0.0	37.5	0.0	0.0	75.0	13	0.0
Valores	Referencia	Mínimo	2.5	0.1	0.10	2.0	2.6	66	29	28	2.1	1.1	1.0	0.66
		Máximo	3.5	0.5	0.40	4.0	7.0	90	41	52	2.6	2.3	1.6	1.14
		Media	3.0	0.3	0.3	3.0	4.8	78	35	40	2.3	1.7	1.3	0.9
		DE	0.3	0.2	0.1	0.5	1.1	6.0	3.0	6.0	0.15	0.3	0.2	0.12

en cada grupo, cada variable analizada de las 8 vacas será promediada y calculado su DE. Una vez tenido el promedio, para esa variable en el grupo, éste será comparado con el promedio de referencia poblacional utilizando un parámetro: el “valor H”, que evalúa en cuantos DE se separa el promedio del grupo evaluado, de la media de referencia poblacional. Se considera por lo tanto que si el “Valor H” da un valor entre ± 2 , la media del grupo evaluado cae dentro del 98 % de la población de referencia y es considerado normal y cuanto más cercano a 0 sea el “Valor H”, más cercana la media del grupo evaluado a la media de referencia poblacional. Pero a medida que la media del grupo evaluado se acerca a los extremos del rango de referencia poblacional, esto sería considerado un factor de alarma o de inadaptación metabólico-nutricional y un mayor riesgo de salud del grupo.

El histograma muestra como varios parámetros tienen su valor H por fuera del ± 2 , como ser BHB, colesterol o fósforo (Figura 1).

Si bien se calcula un promedio para cada variable, se deben analizar los valores individuales, ya que si 2 vacas dan valores elevados y otras 2 dan valores muy bajos para una misma variable, el promedio me puede dar en la media de referencia poblacional, pero la dispersión que está habiendo en el grupo me está alertando de que existe un problema en el grupo a pesar de que el “Valor H” sea =0.

A la hora de la interpretación de cada variable, se debe tener conocimiento de todos los factores que pueden afectar su concentración en sangre. En este sentido y descartando todas las fuentes de variación *in vitro*, o en relación con la toma de muestra que puedan existir, queda claro que un BEN severo acompañado de lipomovilización excesiva se verá reflejado en el aumento de BHB y NEFA en sangre denotando la falta de energía a nivel metabólico. Los altos NEFA circulantes serán captados por el hígado para su metabolización y de ser saturada la capacidad hepática serán re-esterificados a triglicéridos intrahepáticos, llevando al hígado graso. Esta alteración, puede llevar al aumento de la actividad de enzimas como AST y GGT en sangre si el daño citosólico y canalicular es severo y persistente. Pero otras

causas como micotoxinas o parásitos (*Fasciola hepática*) también podrían elevar la actividad de las enzimas, por eso las variables deben ser evaluadas en conjunto. Sería un error de interpretación informar hígado graso, por tener aumento de AST y GGT, sin tener aumentada la concentración de NEFA por ejemplo.

También se debe considerar que no todo ocurre al mismo tiempo ya que el hígado puede llevar un tiempo en manifestar el problema y por eso la importancia de la evaluación en conjunto de los diferentes grupos. Muchas veces se observa un aumento de NEFA en el grupo preparto y recién al inicio de lactancia veremos el compromiso hepático, reflejo de la excesiva movilización que ocurrió en preparto. Esto, siempre y cuando los animales hayan sido muestreados en tiempo y forma, es decir: 7 a 10 días preparto y 10-21 días post parto, sino nos perdemos de visualizar gran parte del problema.

Por otro lado, el colesterol en sangre es fiel reflejo del consumo de materia seca, y las bajas concentraciones de colesterol pueden estar indicando hígado graso con daño de funcionalidad ya que disminuiría la síntesis de proteínas de muy baja densidad a nivel hepático y por ende la “lipoproteína A” necesaria para el transporte de triglicéridos a través de la membrana de los hepatocitos. En este sentido, al existir NEFA elevados y colesterol disminuido se calcula un índice de riesgo que también alerta frente a la mayor predisposición de enfermedad en el grupo evaluado.

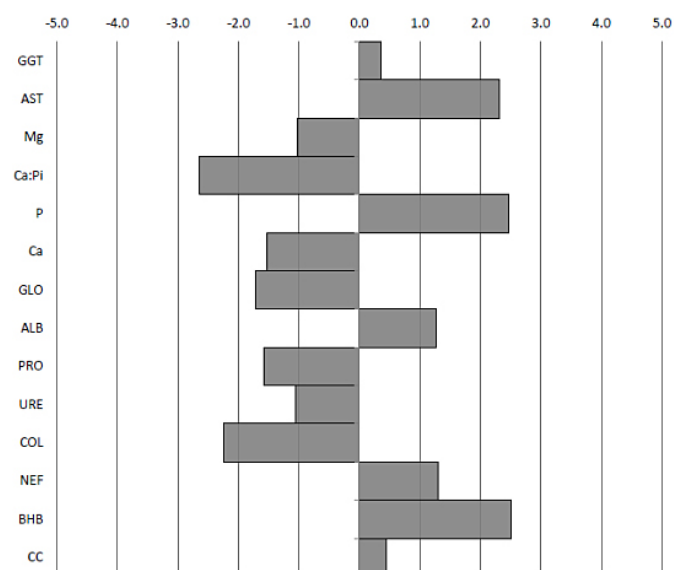


Figura 1. Histograma: representación del “valor H”.

Además, hay que tener en cuenta que la falta de energía a nivel metabólico, no indica necesariamente falta de energía en la dieta suministrada. Un exceso de carbohidratos en relación a la fibra estaría dando un buen aporte de energía del punto de vista nutricional, pero sin embargo estar causando una acidosis ruminal sub aguda (SARA) que lleva a falta de energía a nivel metabólico por problemas de digestión y absorción a nivel del rumen con probables abscesos hepáticos, dolor y consumos inconstantes. También problemas de consumo, asociados a mal manejo de comederos, o competencias, o Mixer descalibrados, o excesos de condición corporal preparto, pueden llevar a una falta de energía a nivel metabólico y no ser un problema de formulación de dieta. Por eso, la interpretación siempre debe hacerse teniendo en cuenta todos los factores de variación que puedan hacer modificar estas variables en sangre.

Para evaluar el estatus proteico, la urea es ampliamente utilizada por estar influenciada y relacionada en rumiantes a la digestión y metabolismo proteico de la biomasa ruminal, ya que parte de la proteína de la dieta será transformada a proteína bacteriana, a amonio y posteriormente a urea. Sin embargo, a la hora de evaluar las concentraciones de urea, debemos considerar que es influenciada por diferentes factores como ser: ingesta proteica y degradabilidad ruminal, composición de los aminoácidos de la dieta, ingesta proteica relativa al requerimiento, cantidad y calidad de carbohidratos dietéticos, funcionalidad hepática y renal y degradación del tejido muscular entre otros, siendo esto el motivo de su amplio rango de referencia en sangre. De todas formas, un aumento de urea en sangre por encima del límite superior, puede estar reflejando un exceso de proteína degradable a nivel ruminal, pero también una inadecuada relación energía:proteína a nivel del rumen, por lo que la urea también podrá aumentar en sangre frente a una carencia de energía de la dieta. Por el contrario, bajas concentraciones de urea, por debajo del límite inferior de referencia, estarían reflejando bajo aporte de proteína degradable a nivel ruminal o bajo consumo de materia seca.

Respecto a la proteína total en sangre, ésta refleja la concentración de albumina su-

mada a la concentración de globulinas, por lo que ambas fracciones deben ser evaluadas en conjunto y asociadas a la etapa fisiológica en que se encuentren las vacas para no incurrir en errores de interpretación. Por ejemplo, es sabido que cerca del parto, existe un flujo de inmunoglobulinas hacia glándula mamaria con destino a la formación del calostro. Esto hace que las inmunoglobulinas disminuyan en sangre afectando la proteinemia total. Por otro lado, una hiperproteinemia puede estar ligada a procesos infecciosos o incluso a deshidratación, que puede ser común de ver en lotes que tengan mal acceso a bebederos o que estén muchas horas sin sombra en meses de calor. También se debe considerar, que la albúmina es de síntesis hepática y que su vida media en sangre es de 21 a 30 días. Esto significa que una hipoalbuminemia podría estar indicando una falta de aporte de proteína en la dieta, pero no en el momento, sino que data de aproximadamente un mes antes de la toma de muestra. Esto se visualiza claramente en un PM al evaluar el grupo preparto en conjunto con inicio de lactancia, ya que, al observar bajas concentraciones de urea y proteína total en el grupo preparto, la hipoalbuminemia no estará presente en ese grupo, sino que será visualizada en el grupo inicio de lactancia reflejando en este grupo, la carencia de aporte de proteína de la dieta, que las vacas sufrieron durante el preparto. Sin embargo, esta hipoalbuminemia que visualizaremos al inicio de lactancia ya es un problema real para este grupo, estando todo el rodeo en mayor riesgo de enfermedad. La dieta que debería ser corregida es la de preparto, no la de inicio de lactancia y cuanto antes se corrija el error del preparto, antes se mejorará la albuminemia de las vacas que aún no han parido y se revertirá la situación cuando entren al inicio de lactancia.

Por eso es clave realizar un PM al inicio de una nueva estación de partos, para evaluar la situación y tener tiempo de corregir posibles errores, antes de que ocurran todas las pariciones del rodeo. Nuevamente, se refuerza el concepto de que, a la hora de evaluar las variables, es clave conocer su fisiología y fisiopatología; todo lo que haga que estas aumenten o disminuyan en sangre e incluso conocer interferencias metodológicas o modificaciones *in vitro* de las variables. Solo así, la interpretación

de sus modificaciones en conjunto será lo más fiel y representativo de lo que pueda estar ocurriendo a nivel metabólico en las vacas a causa generalmente de un error de manejo.

Respecto a los minerales, las bajas concentraciones de Ca en sangre reflejan un aporte deficiente, mala absorción a nivel intestinal debido a carencia del principio activo de la VitD, alcalosis metabólica y mal funcionamiento de la hormona paratiroidea (PTH), exceso de fósforo o carencia de magnesio en la dieta entre otras. La hiperfosfatemia que lleva a una incorrecta relación Ca:P (<1), se asocia generalmente al exceso del aporte de fósforo en dieta. El exceso de fósforo será eliminado por orina y materia fecal siendo una importante fuente de contaminación ambiental. Pero el problema para la vaca radica, en que el exceso de fósforo a nivel de la célula renal inhibe la producción de la enzima que cataliza la reacción para la formación de la 1.25 dihidroxi VitD, necesaria para la absorción de Ca a nivel intestinal, por lo que la vaca está más predispuesta a hipocalcemia subclínica por más que el aporte en dieta de Ca cumpla con los requerimientos acorde a su estado fisiológico o nivel de producción. Se estima que una vaca produciendo 25 litros de leche al día, estaría eliminando 35 gr de Ca al día, los cuales tendrá que sacar de su reserva ósea entrando en una osteoporosis lactacional. Si a esto se le suma una deficiencia de magnesio o un pH interno inadecuado la PTH no podrá ejercer su acción de resorción ósea, no pudiendo mantener la calcemia en sus rangos fisiológicos y predisponiendo a la hipocalcemia clínica.

Considerando lo antedicho de que el nadir de Ca ocurre dentro de las 72 horas postparto, suponemos que en los grupos a muestrear para PM no deberíamos encontrar problemas de hipocalcemia. Sin embargo, datos de perfiles metabólicos realizados en Uruguay alertan en este sentido, ya que es muy alta la incidencia de hipocalcemia subclínica visualizada tanto en parto como en vacas secas, siendo que estamos lejos del momento fisiológico donde ocurrirá el nadir de Ca en sangre.

Como fue dicho anteriormente el magnesio es importante para un correcto accionar de la PTH y esto se debe a que el receptor de esta

hormona es dependiente de Mg, por lo que una carencia de este mineral inhibe la formación de adenilciclasa, evitando la acción de la PTH e induciendo a hipocalcemia subclínica. Varias son las causas que llevan a la hipomagnese-mia: déficit de energía (ya que Mg es utilizado como co-factor en la lipomovilización), factores que interfieran en su absorción (exceso K, déficit de Na o mala relación Na:K a nivel ruminal o un exceso de amonio a nivel ruminal). Todo debe ser evaluado frente a la disminución de la magnesemia, no solo los gramos aportados en dieta.

CONSIDERACIONES FINALES

La medición de la concentración de variables sanguíneas es una buena herramienta para evaluar la respuesta animal y su adaptación metabólico-nutricional y riesgo de salud.

Es imprescindible para un buen diagnóstico, poder contar con laboratorios que manejen rangos de referencia poblacional actualizados, y que cuenten con un buen sistema de Control de Calidad y todas sus técnicas validadas y controladas diariamente, para asegurar la confiabilidad y reproducibilidad de los resultados analíticos obtenidos.

Es evidente que existen numerosas fuentes de variación no nutricionales, afectando las concentraciones de las variables en sangre. Conocer estas fuentes de variación (fisiológicas, fisiopatológicas, modificaciones *in vivo* e *in vitro*) y minimizarlas es clave. Agrupar animales en función de su estado fisiológico, paridad, nivel de producción, etapa de lactación y condición corporal, minimiza la variabilidad y hace posible que el uso de Monitores puntuales o Perfiles Metabólicos sea de utilidad para visualizar precozmente problemas de manejo, nutricionales o de salud, colaborando de este modo con la medicina preventiva en predios lecheros.

El registro consistente de las diferentes patologías, contando con definiciones claras y precisas es clave para evaluar la eficiencia de los sistemas de gestión de salud en el predio.

El resultado de los Monitoreos puntuales o de Perfiles metabólicos, debería ser discutido

en conjunto entre el laboratorio, veterinarios, nutricionistas y personal del predio intentando encontrar los puntos donde se pueda estar fallando o se pretenda mejorar en el manejo.

Por último, antes de realizar un muestreo consulten al laboratorio donde enviarán las muestras, soliciten el envío de protocolos de muestreo y planilla de registro de datos y coordinen fecha de envío. Además, aseguren un buen manejo de muestras para evitar variaciones *in vitro* o *in vivo* y de esta forma garantizar que la muestra sea representativa del animal muestreado.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Ana Meikle (PhD), Dra. Andrea Fernández (Msc) y Dr. Santiago Caro, por la crítica constructiva, redacción y edición de este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

Barca, J., Meikle, A., Ruiz, R., Bouman, M., Schukken Y. 2020. Effect of Pegbovigrastim on disease occurrence during a full lactation in primiparous and multiparous grazing dairy cows and its association with prepartum body condition score. Enviado a J Dairy Science.

Bargo, F., Busso, F., Corbellini, C., Grigera, J., Lucas, V., Podetti, V., Tunon, G., Vidaurreta, I. 2009: Organización y análisis de un sistema de registros de enfermedades del periparto en vacas lecheras: su incidencia e impacto económico sobre las empresas. Informe Final 1, 1–44.

Bauchart, D., D. Durand, D. Gruffat and Y. Chilliard. 1998. Mechanism of liver steatosis in early lactation cows: effects of hepatoprotector agents. Pages 27-37 in 60th Meeting of Cornell nutrition conference for feed manufacturers. Ithaca, NY.

Bell, A.W. 1995. Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation. Journal of Animal Science 73, 2804-819.

Bertoni, G., Trevisi, E., Lombardelli, R. 2009. Some new aspects of nutrition, health condi-

tions and fertility of intensively reared dairy cows. Ital. J. Anim. Sci. vol. 8, 491-518, 2009.

Bruun, A., Ersbøll, A.K., Alban, L. 2002. Risk factors for metritis in Danish dairy cows. Preventative Veterinary Medicine 54, 179-190.

Butler, S.T., Marr, A.L., Pelton, S.H., Radcliff, R.P., Lucy, M.C., Butler, W.R. 2003. Insulin resistors GH responsiveness during lactation-induced negative energy balance in dairy cattle: effects on expression of IGF-I and GH receptor 1A. J. Endocrinol. 176, 205–217.

Carson, M.E. 2008. The association of selected metabolites in peripartum dairy cattle with health and production. MSc Thesis, University of Guelph.

Cavestany, D., Blanc, J.E., Kulcsar, M., Uriarte, G., Chilbroste, P., Meikle, A., Febel, H., Ferraris, A., Krall, E. 2005. Studies of the transition cow under a pasture-based milk production system: metabolic profiles. J. Vet. Med. A 52, 1 –7.

Cruz, I. 2019. Incidencia de enfermedades durante la lactancia temprana y su asociación con paridad y tamaño de rodeo en predios comerciales. Tesis de maestría en salud animal, Facultad de Veterinaria, Montevideo Uruguay.

Curtis, C.R., Erb, H.N., Sniffen, C.J., Smith, R.D., Kronfeld, D.S. 1985. Path analysis of dry period nutrition, postpartum metabolic and reproductive disorders, and mastitis in Holstein cows. J. Dairy Sci. 68, 2347–2360.

Drackley, J. K. 1999. Biology of dairy cows during the transition period: the final frontier? J. Dairy Sci. 82:2259-2273.

Duffield, T.F., Lissemore, K.D., McBride, B.W., Leslie, K.E. 2009. Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows on health and production. J. Dairy Sci. 92 571–580.

Duffield, T., LeBlanc S, Leslie K. 2005. Impact of subclinical metabolic disease on risk of early lactation culling. J Dairy Sci. 88(Suppl. 1).

Esposito, G., Irons, P.C., Webb, E.C., Chappanya, A. 2014. Interactions between nega-

tive energy balance, metabolic diseases, uterine health and immune response in transition dairy cows, *Animal Reproduction Science* 144 (2014) 60–71.

Galvão, K., Felipe, M., Brittin, S., Sper, R., Fraga, M., Galvão, J., Caixeta, L., Guard, C., Ricci, A., Gilbert, R. 2012. Evaluation of cytokine expression by blood monocytes of lactating Holstein cows with or without postpartum uterine disease. *Theriogenology* 77, 356–372.

Goff, J.P., 2008. The monitoring, prevention, and treatment of milk fever and subclinical hypocalcemia in dairy cows. *The Veterinary Journal*. 176, 50–57.

Goff, J. P. 2006. Major Advances in Our Understanding of Nutritional Influences on Bovine Health *J. Dairy Sci.* 89:1292–1301.

Goff, J.P., Horst, R.L. 1997. Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders. *J. Dairy Sci.* 80:1260-1268.

Gong, J.G., Lee, W.J., Garnsworthy, P.C., Webb, R. 2002. Effect of dietary-induced increases in circulating insulin concentrations during the early postpartum period on reproductive function in dairy cows. *Reproduction* 123: 419-427.

Gröhn, Y., Rajala-Schultz, J., Allore, H. G., DeLorenzo, M. A., Hertl, J. A., Galligan, D. T. 2003. Optimizing replacement of dairy cows: modeling the effects of diseases. *Prev. Vet. Med.* 61, 27-43.

Hammon, D. S., Evjen, I. M., Dhiman, T. R., Goff, J. P., Walters, J. L. 2006. Neutrophil function and energy status in Holstein cows with uterine health disorders. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 113(1-2):21-29.

Herdt, T. H. 2000. Ruminant adaptation to negative energy balance. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 16:215–230.

Huzzey, J.M., Veira, D.M., Weary, D.M., von Keyserlingk, M.A.G. 2007. Prepartum behaviour and dry matter intake identify dairy cows at risk for metritis. *J Dairy Sci* 90, 3220-3233.

Ingvartsen, K.L. 2006. Feeding and management related diseases in the transition cow. Physiological adaptations around calving and strategies to reduce feeding-related diseases. *Animal Feed Science and Technology* 126, 175-213.

Ingvartsen, K.L., Andersen, J.B. 2000. Integration of metabolism and intake regulation: a review focusing on periparturient animals. *J. Dairy Sci.* 83, 1573–1597.

Ingvartsen, K.L., Dewhurst, R.J., Friggens, N.C. 2003. On the relationship between lactational performance and health; is it yield or metabolic imbalance that causes production diseases in dairy cattle? A position paper. *Livestock Production Science* 73, 277-308.

Jorritsma, R., Jorritsma, H., Schukken, Y.H., Bartlett, P.C., Wensing, T., Wentink, G.H. 2001. Prevalence and indicators of post partum fatty infiltration of the liver in nine commercial dairy herds in The Netherlands. *Livest. Prod. Sci.* 68, 53–60.

Kehrli, M. E., Neill, J. D., Burvenich, C., Goff, J. P., Lippolis, J. D., Reindardt, T. A., Nonnecke, B. J. 2006. Energy and protein effects on the immune system. Pages 455 - 471 in *Ruminant Physiology*.

Kimura, K., Goff, J.P., Kehrli Jr., M.E., Reinhardt, T.A. 2002. Decreased neutrophil function as a cause of retained placenta in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 85, 544–550.

LeBlanc, S. 2010. Monitoring metabolic health of dairy cattle in the transition period. *Journal of Reproduction and Development* 56, S29-S35.

LeBlanc, S. J., Leslie, K. E., Duffield, T. F. 2005. Metabolic Predictors of Displaced Abomasum in Dairy Cattle. *J. Dairy Sci.* 88:159–170.

Martinez, N., Risco, C.A., Lima, F.S., Bisinotto, R.S., Greco, L.F., Ribeiro, E. S., Maunsell, F., Galvão, K., Santos, J.E.P., 2012. Evaluation of periparturient calcium status, energetic profile, and neutrophil function in dairy cows at low or high risk of developing uterine disease. *J. Dairy*

Sci. 95, 7158–7172.

Meikle, A., Kulcsar, M., Chilliard, Y., Febel, H., Delavaud, C., Cavestany, D., Chilbroste, P. 2004. Effects of parity and body condition at parturition on endocrine and reproductive parameters of the cow. *Reproduction* 127, 727 – 737.

Meikle, A., de Brun, V., Carriquiry, M., Soca, P., Sosa, C., Adrien, M.L., Chilbroste, P., Abecia, J.A. 2018. Influences of nutrition and metabolism on reproduction of the female ruminant. *Anim Reprod*; 15 (1): 899-911. DOI: 10.21451/1984-3143-AR2018-0017.

Melendez, P., Marin, M.P., Robles, J., Rios, C., Duchens, M., Archbald, L. 2009. Relationship between serum nonesterified fatty acids at calving and the incidence of periparturient diseases in Holstein dairy cows. *Theriogenology* 72 (2009) 826–833.

Mulligan, F.J., Doherty, M.L. 2008. Production diseases of the transition cow. *The Veterinary Journal* 176, 3-9.

Oetzel, G.R., 2004. Monitoring and testing dairy herds for metabolic disease. *Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice* 20, 651–674.

Payne, JM., Dew, SM., Manston, R., et al: The use of a metabolic profile test in dairy herds. *Vet Rec* 87:150, 1970.

Pereira, I., Cruz, I., Ruprecht, G., Meikle, A. 2017. Salud y eficiencia reproductiva de vacas lecheras en sistemas de base pastoril de Florida: Resultados preliminares del monitoreo. Conferencia en Jornadas de Buiatría 2017, Paysandú, Uruguay.

Puppel, K. and Kuczynska, B., 2016. Metabolic profiles of cow's blood; a review. *J. Sci Food Agric.* (DOI 10.1002/jsfa.7779).

Quiroz-Rocha, G.F., LeBlanc, S.J., Duffield, T., Wood, D., Leslie, K., Jacobs, R.M. 2009. Evaluation of prepartum serum cholesterol and fatty acids concentrations as predictors of postpartum retention of the placenta in dairy cows. *J Am Vet Med Assoc* 234:790–793.

Reinhardt, T., Lippolis, J., McCluskey, B., Goff, J., Horst, R. 2011. Prevalence of subclinical hypocalcemia in dairy herds. *The Veterinary Journal* 188: 122-124.

Ribeiro, E.S., Lima, F.S., Ayres, H., Greco, L.F., Bisinotto, R.S., Favoreto, M., Marsola, R.S., Monteiro, A.P.A., Thatcher, W.W., Santos, J.E.P. 2011. Effect of postpartum diseases on reproduction of grazing dairy cows. *J. Dairy Sci.* 94(E-Suppl. 1):63 (Abstr.).

Rovere, G., Sotelo, F., Valena, J., Slavica, J. 2007. Mejoramiento Lechero y el monitoreo reproductivo de los tambos uruguayos [Cd-Rom]. En: IX Congreso Holstein de las Américas; abril 2007; Colonia, Uruguay.

Ruprecht, G., Adrien, M.L., Larriestra, A., Meotti, O., Batista, Ch., Meikle, A., Noro, M. 2018. Metabolic predictors of peri-partum diseases and their association with parity in dairy cows. *Res Vet Sci*; 118: 191-198.

Ruprecht, G. y Noro, M. 2016. Resultados de perfiles metabólicos de vacas lecheras provenientes de tambos Uruguayos. Poster en Buiatría 2016, Paysandú, Uruguay.

Sepúlveda, P., Weary, D., Noro, M., von Keyserlingk, M. 2015. Transition diseases in grazing dairy cows are related to serum cholesterol and other analytes. *PLOS ONE*/ DOI: 10.1371/journal.pone.0122317.

Smith, J., Ely, L., Chapa, A. 2000. Effect of region, herd size, and milk production on reasons cows leave the herd. *J. Dairy Sci.* 83, 2980–2987.

Trevisi, E., Amadori, M., Archetti, I., Lacetera, N., Bertoni, G. 2011. Inflammatory response and acute phase proteins in the transition period of high-yielding dairy cows. *Acute Phase Proteins as Early Non-Specific Biomarkers of Human and Veterinary Diseases*, vol. 15. pp. 355–379.

Turk, R., Juretic, D., Geres, D., Turk, N., Reikic, B., Simeon-Rudolf, V., Svetina, A. 2004. Serum paraoxonase activity and lipid parameters in the early postpartum period of dairy cows. *Res. Vet. Sci.* 76, 57–61.

Van Saun, R.J. 2009. Metabolic profiling. In: Anderson, D.E., Rings, D.M. (Eds.), *Current Veterinary Therapy Food Animal Practice*. WB Saunders Company, Philadelphia, USA, pp. 153–164.

Van Saun, R.J., Todd, A., Varga, G.A. 2005. Serum mineral concentrations and risk of periparturient disease. *Proceedings of American Association of Bovine Practitioners* 38, 178–179.

Van Saun, R.J., 2004. Metabolic profiling and health risk in transition cows, pp. 212-213, In: *Proceedings 37th Annual American Association of Bovine Practitioners Convention*, Ft. Worth, Texas, September 23-25.

Walsh, R.B., Kelton, D.F., Duffield, T., Leslie, K.E., Walton, J.S., LeBlanc, S.J. 2007. Prevalence and Risk Factors for Postpartum Anovulatory Condition in Dairy Cows. *J Dairy Sci* 90:315–324.

White, S.L., Benson, G.A., Washburn, S.P., Green, J.T.J. 2002. Milk production and economic measures in confinement or pasture systems using seasonally calved Holstein and Jersey cows. *Journal of Dairy Science* 85, 62-104.