

Concentraciones séricas de *Beta-Hidroxibutirato* (β HB) y su asociación con enfermedades del posparto temprano en bovinos de leche

**Estudiante de posgrado
Oscar Felipe Huertas Molina**

**Directora
Martha Olivera Angel, MV, Dr. Sci. Agr.**

**Co-director
Luis Guillermo Palacio Baena, MV MSc. Dr. Sci.**

**Programa de posgrado
Maestría en Ciencias Animales
Modalidad Profundización
Línea de investigación en Sistemas sostenibles de producción
Grupo de investigación BIOGENESIS**

Universidad de Antioquia

2019

A mi familia y tutores

Contenido

| | |
|--|----|
| Lista de Tablas | 4 |
| Lista de Figuras | 5 |
| Lista de abreviaturas y acrónimos | 6 |
| Resumen General | 8 |
| Introducción General | 10 |
| Objetivos | 31 |
| <i>Objetivo general</i> | 31 |
| <i>Objetivos específicos</i> | 31 |
| Revisión de literatura | 32 |
| <i>Bioquímica bacteriana de la producción de Ácidos Grasos Volátiles (AGV) en el rumen</i> | 34 |
| <i>Metabolismo de los Ácidos Grasos Volátiles</i> | 39 |
| <i>Metabolismo hepático a través de la beta oxidación de ácidos grasos libres o no esterificados</i> | 45 |
| <i>Metabolismo de los cuerpos cetónicos en los tejidos extra-hepáticos</i> | 46 |
| <i>Hipercetonemia</i> | 47 |
| Capítulo uno | 57 |
| Niveles de beta-hidroxibutirato y su asociación con enfermedades del parto en vacas de leche | 57 |
| Anexos | 73 |
| <i>Anexo 1. Instrucciones para autores</i> | 73 |

Lista de Tablas

Tabla 1. Definición de enfermedades según Brunner, Groeger, Canelas Raposo, Bruckmaier, & Gross, 2019.

Tabla 2. Prevalencia de enfermedades postparto en bovinos de leche definida por el incremento de los niveles séricos de β HB (≥ 1.2 mmol/Lt) y evaluación de la eficiencia de la prueba de diagnóstico.

Tabla 3. Factores asociados a la ocurrencia del aumento de la concentración sérica de β HB (> 1.2 mmol/Lt) y la presentación de enfermedades puerperales en bovinos de leche.

Tabla 4. Resultados de la curva ROC.

Lista de Figuras

Revisión de literatura

Figura 1. Degradación de la celulosa y obtención de glucosa por parte de la bacteria celulítica ruminal. ERR: Epitelio Ruminoreticular; GLU: Glucosa; CLB: Celobiosa; BG: β -glucosidasa; EX: Exoglucanasa; EN: Endoglucanasa; CLS: Celulosa.

Figura 2. Resumen de la glicolisis, rama dicarboxilica del ciclo de Krebs y ciclo de Wood-werkman para la producción de Acetato, butirato y propionato por parte de las bacterias ceulolíticas ruminales.

Figura 3. Vías metabólicas de los Ácidos Grasos Volátiles cetogénicos. LB: Lámina Basal; EB: Estrato Basal; EE: Estrato espinoso; EG: Estrato Granuloso; EC: Estrato Córneo; VS: Vaso Sanguíneo de la lámina basal del epitelio de la mucosa ruminal.

Figura 4. Descripción de la ruta metabólica del propionato, como precursor de oxalacetato y la gluconeogénesis en el hepatocito.

Figura 5. Secuencia de la lipólisis y la movilización de AGNES desde el tejido graso hasta el hepatocito, donde ingresan a la mitocondría por el incremento de la actividad de CPT-1, y son precursores de cantidades excesivas de Acetil CoA, que no puede ingresar al ciclo de Krebs y termina en cetogénesis exacerbada.

Capítulo 1

Figura 1. Distribución de la presentación de cetosis basado en las concentraciones séricas de β HB \geq 1.2 mmol/Lt en bovinos lecheros durante el postparto temprano (n=1149). Línea Roja: 3 mmol/Lt; Línea verde: 1.2 mmol/Lt.

Figura 2. Curva ROC para evaluar la relación entre la medición de la concentración de β HB (mmoles/Lt), la presentación de hipercetonemia y la ocurrencia de enfermedades puerperales en bovinos le leche.

Lista de abreviaturas y acrónimos

| | |
|-----------------|---------------------------------------|
| βHB | Beta-hidroxiacetato |
| AGV | Ácidos Grasos Volátiles |
| CCE | Complejo celulasa extracelular |
| PTS | Sistema fosfotransferasa |
| DHA | Dihidroxiacetona fosfato |
| MCT | Transportador de monocarboxilatos |
| AcAc CoA | Acetoacetil CoA |
| ACAT1 | Acetoacetil CoA tiolasa 1 |
| HMG CoA Sintasa | 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA sintasa |
| HMG CoA Liasa | 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA liasa |
| AcAc | Acetoacetato |
| βHB-DH | Beta-hidroxiacetato deshidrogenasa |
| PEP | Fosfoenol Piruvato |
| Agne | Ácido graso no esterificado |
| FABP | Proteína de unión a los ácidos grasos |
| CPT-1 | Carnitil-Palmitoil Transferasa 1 |
| CPT-2 | Carnitil-Palmitoil Transferasa 2 |
| OR | Odds ratio |
| BEN | Balance Energético Negativo |
| CC | Condición Corporal |
| PV | Prevalencia Verdadera |
| PA | Prevalencia Aparente |
| Sen | Sensibilidad |
| Esp | Especificidad |
| VPP | Valor Predictivo Positivo |
| VPN | Valor Predictivo Negativo |
| IP+ | Índice de Probabilidad Positivo |

IP-

Índice de Probabilidad Negativo

Resumen General

Introducción: La cetosis o hipercetonemia es un desorden metabólico en el que fallan los mecanismos de adaptación al balance energético negativo (BEN) que resulta de la acumulación anormal de cuerpos cetónicos (acetona, acetoacetato y β HB) en plasma. Esta condición puede resultar en enfermedad clínica o subclínica.. La signología de la enfermedad deriva principalmente en el riesgo de padecer otras patologías comunes del posparto temprano y disminución de la producción en vacas lecheras. Por lo tanto, se ha usado la medición de beta-hidroxibutirato (β HB) en sangre y leche como prueba diagnóstica de elección para monitorizar y prevenir la enfermedad en hatos lecheros; sin embargo, el nivel de BHB relacionado con efectos clínicos es variable en la literatura. Durante la última década, en Colombia se han realizado muy pocos estudios de prevalencia y factores de riesgo de cetosis, sin embargo, la población de estos estudios ha sido relativamente pequeña y no se ha evaluado la eficiencia de la prueba como predictora de enfermedades posparto temprano. **Objetivo.** Determinar la prevalencia de cetosis según los niveles de β HB sanguíneo en vacas de 7 a 15 días posparto y explorar su asociación con enfermedades del posparto temprano. **Materiales y métodos.** Se realizó un estudio transversal sobre una base de datos que contenía información del número de lactancias, raza, condición corporal y presentación clínica de enfermedades puerperales de 1149 vacas entre 7 – 15 días posparto. Los datos provienen de 110 hatos lecheros localizados en los departamentos de Antioquia, Boyacá, Caldas y Cundinamarca. Se determinó la prevalencia de cetosis (β HB ≥ 1.2 mmol/Lt) y según los niveles séricos de β HB se definió como cetosis clínica (≥ 3 mmol/Lt) y subclínica (≥ 1.2 - < 3 mmol/Lt); además se evaluó la eficiencia de la prueba como predictora de enfermedad puerperal. Posteriormente, se realizó análisis univariado y las variables en las cuales se estableció asociaciones estadísticamente significativas se incluyeron en un modelo de regresión logística final para explorar los factores asociados a la prevalencia de cetosis. La relación entre la concentración de β HB, la presentación de cetosis y la ocurrencia de enfermedades puerperales se calculó usando el análisis de Característica Operativa del Receptor (*Receiver Operating*

Characteristic -ROC). **Resultados.** Según los niveles de β HB, la prevalencia de cetosis fue de 7,9%, cetosis clínica 0.6% y cetosis subclínica 7.3 %. La prueba es predictora de enfermedad puerperal (Likelihood ratio (+): 13.6). La condición corporal ≥ 3.5 (OR: 2.7, IC 95% (1.3 – 5.9), p: 0.011), número de partos igual a 2 (OR = 3.1, IC 95% (1.3 - 7.1), p: 0.009) y ≥ 3 (OR = 3.7, IC 95% (1.7 – 7.8), p: 0.001) , la presentación de retención de placenta (OR = 7.9, IC 95% (1.9 – 32.4), p: 0.004), fiebre de leche (OR = 11.6, IC 95% (3.79 – 35.4), p: 0.0001) y las enfermedades puerperales en conjunto (OR = 8.9, IC 95% (3.33 – 24.24), p: 0.0001), son factores de riesgo de cetosis. El análisis de la curva ROC mostró que la cetosis está relacionada ($p < 0.0001$) con la medición de niveles sanguíneos de β HB ≥ 1.2 mmol/Lt.

Introducción General

A elevadas concentraciones de cuerpos cetónicos (Acetoacetato, Beta-hidroxibutirato (β HB) y Acetona) en sangre se les ha denominado cetosis (Garzón Audor & Oliver Espinosa, 2018), acetonemia (Batista, D'Auria, & Palazzo, 2016) o hipercetonemia (Benedet, Manuelian, Zidi, Penasa, & De Marchi, 2019; Duffield, Lissemore, McBride, & Leslie, 2009), por la relación negativa que se ha observado con la salud (Brunner et al., 2018; Duffield et al., 2007) y la producción de leche (Benedet et al., 2019; Raboisson, Mounié, & Maigné, 2014), llevando a incremento del riesgo de descarte (Raboisson et al., 2014; Seifi, LeBlanc, Leslie, & Duffield, 2011) y el de los costos de producción, aproximadamente 144 dólares por vaca al año (Mostert, Bokkers, van Middelaar, Hogeveen, & de Boer, 2018; Mostert, van Middelaar, Bokkers, & de Boer, 2018).

La predicción de cetosis y BEN a partir de pruebas diagnósticas se ha evaluado mediante la medición de β HB en leche (Ježek et al., 2017), orina (Cucunubo, Strieder-Barboza, Wittwer, & Noro, 2013) y sangre (Chandler et al., 2017), observándose que la concentración de β HB no debe ser superior a 1.2 mmol/Lt en sangre o 0.15 mmol/Lt en leche (Benedet et al., 2019; Duffield et al., 2009; Tatone, Duffield, LeBlanc, DeVries, & Gordon, 2017). También se ha utilizado la medición de acetona en leche, sin embargo, se ha observado que el β HB es más estable (Chandler et al., 2017; Ospina, Nydam, Stokol, & Overton, 2010; Weigel et al., 2017).

Desde la perspectiva funcional, los cuerpos cetónicos se producen para proveer de energía a los tejidos extrahepáticos durante BEN (Donkin, 2016; Heitmann, Dawes, & Sensenig, 2018) o en periodos prolongados de ayuno (Smith, 2013).

A nivel bioquímico, el incremento excesivo de los cuerpos cetónicos depende de la dieta (Martínez, Pérez, Pérez, Gómez, & Carrión, 2010; Sutton et al., 2010), la producción de Ácidos Grasos Volátiles (AGV) por parte de las bacterias celulolíticas, amilolíticas, sacarolíticas o lipolíticas del rumen (Church, 1993; Millen, Arrigoni, & Pachecho, 2016), la absorción de AGV en la pared ruminal (Baldwin,

1998; Baldwin & Allison, 1983; Baldwin & Connor, 2017; L. & Jesse, 1996), las reservas de grasa (Thomas H. Herdt, 2000), los requerimientos energéticos (Aschenbach, Kristensen, Donkin, Hammon, & Penner, 2010; Garro, Mian, & Cobos Roldán, 2014), la sensibilidad adiposa (Thomas H. Herdt, 2000), la actividad de la enzima Carnitil Palmitil Transferasa 1 (CPT-1) (Dann & Drackley, 2005; Thomas H. Herdt, 2000; Ingvarsten, 2005) y la disponibilidad de oxalacetato de los hepatocitos (Kroezen, Schenkel, Miglior, Baes, & Squires, 2018) . Por lo tanto, en este trabajo se resalta la importancia de identificar los puntos clave de la bioquímica de la producción de AGV y su metabolismo hepático, dado que la explicación de la transición del estado fisiológico al patológico de la producción de cuerpos cetónicos está abordada de forma fraccionada en la literatura

Con base en el origen de la cetosis, esta se ha clasificado como primaria o tipo 1, que ocurre cerca al pico de lactancia cuando los requerimientos energéticos superan la capacidad gluconeogénica de los hepatocitos por insuficiente disponibilidad de oxalacetato y otros precursores de la glucosa (T. H. Herdt, 1988; Smith, 2013). La hipoglicemia seguida por la baja relación insulina:glucagón desencadenan la lipólisis del tejido graso (Murray et al., 2012), que resultan en incremento de la actividad de CPT-1, exceso de Acetil CoA en la matriz mitocondrial e incremento exacerbado de la cetogénesis (Hanson & Owen, 2013)..

La cetosis tipo 2 o secundaria se origina por sobre-condicionamiento en el periodo seco y a la presentación de enfermedades que produzcan disminución de consumo (Holtenius & Holtenius, 1996), ocurre principalmente en el periodo del periparto. Se caracteriza por altos niveles circulantes de glucosa, insulina y ácidos grasos no esterificados (AGNES) (T. H. Herdt, 1988; Holtenius & Holtenius, 1996), también hay alta concentración de AGNES en el hígado porque no son transportados a la mitocondria para la síntesis de cuerpos cetónicos sino que son re-esterificados en el citosol a triglicéridos, los cuales se acumulan en el hígado, debido a que su transporte depende de una lipoproteína de muy baja densidad, cuya síntesis y secreción es baja en los rumiantes, lo que puede resultar en

resistencia a la insulina e hígado graso. También puede haber inmunodepresión por el efecto negativo de la circulación excesiva de AGNES sobre la función fagocítica y por consiguiente la producción de especies reactivas de oxígeno y factor de necrosis tumoral alfa, estos últimos actúan como factores proinflamatorios y apoptóticos en los vasos sanguíneos pertenecientes a tejidos susceptibles a infección en el posparto como láminas coriales, útero y ubre (Thomas H. Herdt, 2000).

Clasificar la cetosis según el origen no resulta práctico ni conveniente por la dificultad del diagnóstico, por lo tanto, se ha clasificado según la presentación de signos clínicos y los niveles circulantes de β HB, por ser el cuerpo cetónico predominante y más estable en la leche, orina y el suero (Benedet et al., 2019; Brunner et al., 2019)..

La forma clínica se relaciona con signos de inapetencia, disminución de peso, heces secas con exceso de moco, diarrea o signos nerviosos como lameteo constante, convulsiones y ceguera aparente (Garzon & Oliver, 2018; Mellado, Dávila, Gaytán, & García, 2018). La enfermedad tiene consecuencias productivas como la disminución de la producción de leche y subfertilidad (Ježek et al., 2017; Sangalli et al., 2018). Estos signos se han relacionado con niveles de β HB en sangre ≥ 3 mmol/Lt y leche de β HB ≥ 0.2 mmol/Lt (Iwersen et al., 2017).

En la cetosis subclínica las concentraciones plasmáticas de β HB reportadas son mayores a 1.2 y menores o iguales a 2.9 mmol/Lt y se ha observado relación con deficiencia de los parámetros reproductivos y productivos del animal (Chen, Dong, Li, & Xu, 2018). Tanto la cetosis clínica como la cetosis subclínica se consideran un factor de riesgo para que se presenten enfermedades como desplazamiento de abomaso (Berge & Vertenten, 2014; Daros, Hötzel, Bran, LeBlanc, & von Keyserlingk, 2017; Duffield et al., 2009; J.A.A. McArt, Nydam, & Oetzel, 2012; Seifi et al., 2011), metritis (Berge & Vertenten, 2014; Compton, Young, & McDougall, 2015; Raboisson et al., 2014), mastitis (Berge & Vertenten, 2014; Duffield et al.,

2009; Mostert, Bokkers, et al., 2018; Piñeiro et al., 2019), cojera (Benedet et al., 2019; Duffield et al., 2009; Ospina et al., 2010) y cetosis clínica (Compton et al., 2015; Duffield, 2000).

En cuanto a la epidemiología, la cetosis es una enfermedad de distribución mundial, en Europa la prevalencia varía entre 4% y 52% (J.A.A. McArt et al., 2012; Suthar, Canelas-Raposo, Deniz, & Heuwieser, 2013), en Estados Unidos y Canadá se ha reportado entre el 12.1% y 61% y en América del sur hasta el 21% (Brunner et al., 2019; J.A.A. McArt et al., 2012). Dos estudios en Colombia reportaron una prevalencia de 8,3 y 48,6% (Brunner et al., 2018; Garzón Audor & Oliver Espinosa, 2018).

Se han descrito distintos factores asociados con el riesgo de presentación de cetosis en sistemas productivos bajo condiciones de estabulación y pastoreo (Compton et al., 2015; Garzón-Audor & Oliver-Espinosa, 2019; Seifi et al., 2011; Suthar et al., 2013; Tatone et al., 2017; Vanholder, Papen, Bemers, Vertenten, & Berge, 2015). Estudios han reportado el efecto de la raza, dado que las de alta producción de leche como la Jersey se observaron con mayor riesgo (OR:1.46, IC 95% (1.23 - 1.73) $P<0.05$) de presentar cetosis (Tatone et al., 2017). Así mismo, el número de partos (tres o más partos) (OR: 2.8, IC 95% (2.0 – 3.7), $P<0.01$) (Vanholder et al., 2015), el alto puntaje de condición corporal (CC) (OR: 5.25, IC 95% (1.32 – 21.11), $P=0.0188$) (Garro et al., 2014) y presentación de enfermedades puerperales como mastitis (OR: 1.9, IC 95% (1.3 – 2.7), $P<0.01$) (Berge & Vertenten, 2014), desplazamiento de abomaso (OR: 24.6 , IC 95% (5.65 – 107.4), $P<0.0001$) (Seifi et al., 2011), retención de membranas fetales (OR: 1.6, IC 95% (1.1 – 2.3), $P=0.01$) (Berge & Vertenten, 2014), claudicación (OR: 2.1 , IC 95% (1.5 – 2.7), $P<0.0001$) (Suthar et al., 2013) y metritis (OR: 4.94 , IC 95% (1.17 – 20.98), $P=0.0302$) (Garro et al., 2014) han sido determinados como factores de riesgo para la presentación de cetosis.

Este es un estudio epidemiológico de corte transversal, cuyo objetivo es determinar la prevalencia de cetosis según los niveles de β HB y su asociación con enfermedades puerperales de vacas entre 7 – 15 días posparto bajo condiciones de pastoreo.

Referencias

- Aluwong, T., Kobo, P. I., & Abdullahi, A. (2010). Volatile fatty acids production in ruminants and the role of monocarboxylate transporters: A review. *African Journal of Biotechnology*, 9(38), 6229–6232. <https://doi.org/10.4314/ajb.v9i38>.
- Aschenbach, J. R., Kristensen, N. B., Donkin, S. S., Hammon, H. M., & Penner, G. B. (2010). Gluconeogenesis in dairy cows: The secret of making sweet milk from sour dough. *IUBMB Life*, 62(12), 869–877. <https://doi.org/10.1002/iub.400>
- Baldwin, R. L. (1998). Use of Isolated Ruminal Epithelial Cells in the Study of Rumen Metabolism. In *The Journal of Nutrition* (Vol. 128, p. 293S–296S). <https://doi.org/10.1093/jn/128.2.293s>
- Baldwin, R. L., & Allison, M. J. (1983). Rumen metabolism. *Journal of Animal Science*, 57(2), 461–477.
- Baldwin, R. L., & Connor, E. E. (2017). Rumen Function and Development. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice*, 33(3), 427–439. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2017.06.001>

- Batista, F. C., D'Auria, E., & Palazzo, E. L. (2016). CETOSE BOVINA – REVISÃO DA LITERATURA. *Nucleus Animalium*, 8(1), 21–30. <https://doi.org/10.3738/1982.2278.1594>
- Benedet, A., Manuelian, C. L., Zidi, A., Penasa, M., & De Marchi, M. (2019). Invited review: β -hydroxybutyrate concentration in blood and milk and its associations with cow performance. *Animal*, 1–14. <https://doi.org/10.1017/S175173111900034X>
- Berge, A. C., & Vertenten, G. (2014). A field study to determine the prevalence, dairy herd management systems, and fresh cow clinical conditions associated with ketosis in western European dairy herds. *Journal of Dairy Science*, 97(4), 2145–2154. <https://doi.org/10.3168/jds.2013-7163>
- Brunner, N., Groeger, S., Canelas Raposo, J., Bruckmaier, R. M., & Gross, J. J. (2019). Prevalence of subclinical ketosis and production diseases in dairy cows in Central and South America, Africa, Asia, Australia, New Zealand, and Eastern Europe. *Translational Animal Science*, 3(1), 102–112. <https://doi.org/10.1093/tas/txy102>
- Brunner, N., Groeger, S., Raposo, J., Bruckmaier, R. M., Gross, J. J., Gmbh, A. H., & Faculty, V. (2018). Prevalence of subclinical ketosis and production diseases in dairy cows in Central and South America, Africa, Asia, Australia and New Zealand, and Eastern Europe.
- Bruss, M. L. (2008). Lipids and Ketones. In *Clinical Biochemistry of Domestic Animals* (pp. 81–115). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-370491-7.00004-0>

- Castillo-Gonzalez, A. ., Burrola-Barraza, M. ., Domínguez-Viveros, J., & Chavez-Martínez, A. (2014). Rumen microorganisms and fermentation Microorganismos y fermentación ruminal. *Archivos de Medicina Veterinaria*, 46(Marzo), 349–361. <https://doi.org/10.4067/S0301-732X2014000300003>
- Chandler, T. L., Pralle, R. S., Dórea, J. R. R., Poock, S. E., Oetzel, G. R., Fourdraine, R. H., & White, H. M. (2017). Predicting hyperketonemia by logistic and linear regression using test-day milk and performance variables in early-lactation Holstein and Jersey cows. *Journal of Dairy Science*, 101(3), 2476–2491. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13209>
- Chen, Y., Dong, Z., Li, R., & Xu, C. (2018). Changes in selected biochemical parameters (including FGF21) during subclinical and clinical ketosis in dairy cows, 74(11), 727–730.
- Church, D. C. (1993). *El Rumiante: Fisiología digestiva y nutrición*. Editorial Acribia S.A.
- Compton, C. W. R., Young, L., & McDougall, S. (2015). Subclinical ketosis in post-partum dairy cows fed a predominantly pasture-based diet: defining cut-points for diagnosis using concentrations of beta-hydroxybutyrate in blood and determining prevalence. *New Zealand Veterinary Journal*, 63(5), 241–248. <https://doi.org/10.1080/00480169.2014.999841>
- Corrales, L. C., Antolinez Romero, D. M., Bohórquez Macías, J. A., & Corredor Vargas, A. M. (2015). Bacterias anaerobias: procesos que realizan y contribuyen a la sostenibilidad de la vida en el planeta. *Nova*, 13(24), 55.

- Cucunubo, L. ., Strieder-Barboza, C., Wittwer, F., & Noro, M. (2013). Diagnóstico de cetosis subclínica y balance energético negativo en vacas lecheras mediante el uso de muestras de sangre, orina y leche. *Revista Científica*, 23(2), 111–119.
- Daniel, J. L. P., & de Resende Júnior, J. C. (2012). Absorção e metabolismo de ácidos graxos voláteis pelo rúmen e omaso. *Ciencia E Agrotecnologia*, 36(1), 93–99. <https://doi.org/10.1590/S1413-70542012000100012>
- Dann, H. M., & Drackley, J. K. (2005). Carnitine Palmitoyltransferase I in Liver of Periparturient Dairy Cows: Effects of Prepartum Intake, Postpartum Induction of Ketosis, and Periparturient Disorders. *Journal of Dairy Science*, 88(11), 3851–3859. [https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302\(05\)73070-8](https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(05)73070-8)
- Daros, R. R., Hötzel, M. J., Bran, J. A., LeBlanc, S. J., & von Keyserlingk, M. A. G. (2017). Prevalence and risk factors for transition period diseases in grazing dairy cows in Brazil. *Preventive Veterinary Medicine*, 145, 16–22. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2017.06.004>
- Dijkstra, J., Ellis, J. L., Kebreab, E., Strathe, A. B., López, S., France, J., & Bannink, A. (2012). Ruminal pH regulation and nutritional consequences of low pH. *Animal Feed Science and Technology*, 172(1–2), 22–33. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2011.12.005>
- Donkin, S. S. (2016). Control of Hepatic Gluconeogenesis During the Transition Period. In *Florida Ruminant Nutrition Symposium* (pp. 111–123). Florida.
- Dubuc, J., & Buczinski, S. (2018). Short communication: Cow- and herd-level

prevalence of hypoglycemia in hyperketonemic postpartum dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 101(4), 3374–3379. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13773>

Duffield, T. F. (2000). Subclinical ketosis in lactating dairy cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 16(2), 231–253.

Duffield, T. F., Kelton, D. F., LeBlanc, S. J., Leslie, K. E., Walsh, R. B., & Walton, J. S. (2007). The Effect of Subclinical Ketosis in Early Lactation on Reproductive Performance of Postpartum Dairy Cows. *Journal of Dairy Science*, 90(6), 2788–2796. <https://doi.org/10.3168/jds.2006-560>

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. *Journal of Dairy Science*, 92(2), 571–580. <https://doi.org/10.3168/jds.2008-1507>

Engelking, L. R. (2015). *Textbook of Veterinary physiological chemistry* (3rd ed.). Burlington: Elsevier.

Erb, H. N. (2011). Prior probability (the pretest best guess) affects predictive values of diagnostic tests. *Veterinary Clinical Pathology*, 40(2), 154–158. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2011.00315.x>

Franklndt, C. V., & Glass, T. L. (1987). Glucose Uptake by the Cellulolytic Ruminant Anaerobe *Bacteroides succinogenes*. *Journal of Bacteriology*, 169(2), 500–506.

Garro, C. J., Mian, L., & Cobos Roldán, M. (2014). Subclinical ketosis in dairy cows: Prevalence and risk factors in grazing production system. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 98(5), 838–844. <https://doi.org/10.1111/jpn.12141>

Garzón-Audor, A., & Oliver-Espinosa, O. (2019). Incidence and risk factors for ketosis in grazing dairy cattle in the Cundi-Boyacencian Andean plateau, Colombia. *Tropical Animal Health and Production*. <https://doi.org/10.1007/s11250-019-01835-z>

Garzon, A. ., & Oliver, O. J. (2018). Epidemiología de la cetosis en bovinos : una revisión. *Revista CES*, 13(1), 43–61. <https://doi.org/10.21615/cesmvz.13.1.4>.

Garzón Audor, A. M., & Oliver Espinosa, O. J. (2018). Incidencia y prevalencia de cetosis clínica y subclínica en ganado en pastoreo en el altiplano Cundiboyacense, Colombia. *CES Medicina Veterinaria Y Zootecnia*, 13(2), 121–136. <https://doi.org/10.21615/cesmvz.13.2.3>

Hackmann, T. J., & Firkins, J. L. (2015). Electron transport phosphorylation in rumen butyrvibrios: Unprecedented ATP yield for glucose fermentation to butyrate. *Frontiers in Microbiology*, 6(1), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00622>

Han van der Kolk, J. H., Gross, J. J., Gerber, V., & Bruckmaier, R. M. (2017). Disturbed bovine mitochondrial lipid metabolism: A review. *Veterinary Quarterly*, 37(1), 262–273. <https://doi.org/10.1080/01652176.2017.1354561>

Hanson, R. W., & Owen, O. E. (2013). Gluconeogenesis. *Encyclopedia of*

Biological Chemistry: Second Edition, 381–386. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-378630-2.00040-2>

Heitmann, R. N., Dawes, D. J., & Sensenig, S. C. (2018). Hepatic Ketogenesis and Peripheral Ketone Body Utilization in the Ruminant. *The Journal of Nutrition*, 117(6), 1174–1180. <https://doi.org/10.1093/jn/117.6.1174>

Herd, T. H. (1988). Fuel homeostasis in the ruminant. *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*, 4(2), 213–231. [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)31045-8](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)31045-8)

Herd, T. H. (2000). Ruminant Adaptation to Negative Energy Balance. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 16(2), 215–230. [https://doi.org/10.1016/s0749-0720\(15\)30102-x](https://doi.org/10.1016/s0749-0720(15)30102-x)

Holtenius, P., & Holtenius, K. (1996). New aspects of ketone bodies in energy metabolism of dairy cows: a review. *Zentralblatt Fur Veterinarmedizin. Reihe A*, 43(10), 579–587.

Ingvarsen, K. L. (2005). Feeding- and management-related diseases in the transition cow. *Animal Feed Science and Technology*, 126(3–4), 175–213. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2005.08.003>

Iwanaga, T., & Kishimoto, A. (2015). Cellular distributions of monocarboxylate transporters: a review Toshihiko IWANAGA and Ayuko KISHIMOTO. *Biomedical Research*, 36(5), 279–301. <https://doi.org/10.2220/biomedres.36.279>

- Iwersen, M., Thiel, A., Süß, D., Klein-Jöbstl, D., Wagener, K., & Drillich, M. (2017). Short communication: Repeatability of β -hydroxybutyrate measurements in capillary blood obtained from the external vulvar skin. *Journal of Dairy Science*, *100*(7), 5717–5723. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-12011>
- Ježek, J., Cincović, M. R., Nemeč, M., Belić, B., Djoković, R., Klinkon, M., & Starič, J. (2017). Beta-hydroxybutyrate in milk as screening test for subclinical ketosis in dairy cows. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, *20*(3), 507–512. <https://doi.org/10.1515/pjvs-2017-0061>
- Jiang, W., Pinder, R. ., Patterson, J. ., & Ricke, S. . (2014). Sugar phosphorylation activity in ruminal acetogens. *Journal of Environmental Science and Health*, *18*(25), 37–41. <https://doi.org/10.1080/10934529.2012.664998>
- Knowles, S. E., Jarrett, I. G., Filsell, O. H., & Ballard, F. J. (2015). Production and utilization of acetate in mammals. *Biochemical Journal*, *142*(2), 401–411. <https://doi.org/10.1042/bj1420401>
- Kroezen, V., Schenkel, F. S., Miglior, F., Baes, C. F., & Squires, E. J. (2018). Candidate gene association analyses for ketosis resistance in Holsteins. *Journal of Dairy Science*, *101*(6), 5240–5249. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13374>
- L., B. R., & Jesse, B. W. (1996). Propionate Modulation of Ruminant Ketogenesis. *Journal of Animal Science*, *74*(7), 1694–1700. <https://doi.org/10.2527/1996.7471694x>
- Liu, L., Zhuge, X., Shin, H. D., Chen, R. R., Li, J., Du, G., & Chen, J. (2015).

Improved production of propionic acid in *Propionibacterium jensenii* via combinational overexpression of glycerol dehydrogenase and malate dehydrogenase from *Klebsiella pneumoniae*. *Applied and Environmental Microbiology*, 81(7), 2256–2264. <https://doi.org/10.1128/AEM.03572-14>

M. Astbury, S., & M. Corfe, B. (2012). Uptake and Metabolism of the Short-Chain Fatty Acid Butyrate, a Critical Review of the Literature. *Current Drug Metabolism*, 13(6), 815–821. <https://doi.org/10.2174/138920012800840428>

Maas, L. K., & Glass, T. L. (1991). Cellobiose uptake by the cellulolytic ruminal anaerobe *Fibrobacter (Bacteroides) succinogenes*. *Canadian Journal of Microbiology*, 37(1), 141–147. <https://doi.org/10.1139/m91-021>

Mahrt, A., Burfeind, O., & Heuwieser, W. (2015). Evaluation of hyperketonemia risk period and screening protocols for early-lactation dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 98(5), 3110–3119. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8910>

Martínez, A., Pérez, M., Pérez, L., Gómez, G., & Carrión, D. (2010). Metabolismo de los lípidos en los rumiantes. *Revista Electrónica de Veterinaria*, 11(8), 48–52.

McArt, J. A. A., Nydam, D. V., & Oetzel, G. R. (2012). Epidemiology of subclinical ketosis in early lactation dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 95(9), 5056–5066. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-5443>

McArt, J. A. A., Nydam, D. V., Oetzel, G. R., Overton, T. R., & Ospina, P. A. (2013). Elevated non-esterified fatty acids and β -hydroxybutyrate and their association with transition dairy cow performance. *Veterinary Journal*, 198(3),

560–570. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.08.011>

McGee, S. (2002). *Simplifying likelihood ratios*. *Journal of general internal medicine* (Vol. 17).

Mellado, M., Dávila, A., Gaytán, L., & García, E. (2018). Risk factors for clinical ketosis and association with milk production and reproduction variables in dairy cows in a hot environment, 1611–1616.

Mellado, M., Dávila, A., Gaytán, L., Macías-Cruz, U., Avendaño-Reyes, L., & García, E. (2018). Risk factors for clinical ketosis and association with milk production and reproduction variables in dairy cows in a hot environment. *Tropical Animal Health and Production*, *50*(7), 1611–1616. <https://doi.org/10.1007/s11250-018-1602-y>

Millen, D. D., Arrigoni, M. D. B., & Pachecho, R. D. La. (2016). *Rumenology* (Springer L). Sao Paulo.

Mostert, P. F., Bokkers, E. A. M., van Middelaar, C. E., Hogeveen, H., & de Boer, I. J. M. (2018). Estimating the economic impact of subclinical ketosis in dairy cattle using a dynamic stochastic simulation model. *Animal*, *12*(1), 145–154. <https://doi.org/10.1017/s1751731117001306>

Mostert, P. F., van Middelaar, C. E., Bokkers, E. A. M., & de Boer, I. J. M. (2018). The impact of subclinical ketosis in dairy cows on greenhouse gas emissions of milk production. *Journal of Cleaner Production*, *171*, 773–782. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2017.10.019>

Murray, R., Bender, D., Botham, K. L., Kennelly, P. J., Rodwell, V. W., & Weil, P. A. (2012). *Bioquímica ilustrada harper*. (McGrawHill, Ed.).

Nakamura, S., Haga, S., Kimura, K., & Matsuyama, S. (2018). Propionate and butyrate induce gene expression of monocarboxylate transporter 4 and cluster of differentiation 147 in cultured rumen epithelial cells derived from preweaning dairy calves. *Journal of Animal Science*, *96*(11), 4902–4911. <https://doi.org/10.1093/jas/sky334>

Nielsen, L., Gonzalez-Garcia, R., Marcellin, E., Navone, L., Stowers, C., & McCubbin, T. (2017). Microbial Propionic Acid Production. *Fermentation*, *3*(2), 21. <https://doi.org/10.3390/fermentation3020021>

Nozière, P., Ortigues-Marty, I., Loncke, C., & Sauvant, D. (2010). Carbohydrate quantitative digestion and absorption in ruminants : from feed starch and fibre to nutrients available for tissues. *Animal*, *4*(7), 1057–1074. <https://doi.org/10.1017/S1751731110000844>

Oetzel, G. (2007). Herd-level ketosis—diagnosis and risk factors. *Dairy Herd Problem Investigation Strategies*, 67–91.

Ospina, P. A., Nydam, D. V., Stokol, T., & Overton, T. R. (2010). Evaluation of nonesterified fatty acids and β -hydroxybutyrate in transition dairy cattle in the northeastern United States: Critical thresholds for prediction of clinical diseases. *Journal of Dairy Science*, *93*(2), 546–554. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2277>

Pabon, P. L. (2004). *Notas de Clase. Bioquímica ruminal*. (U. N. de Colombia, Ed.)

(Universida). Bogotá D.C: Universidad Nacional de Colombia.

Park, S. J., Beak, S. H., Jung, D. J. S., Kim, S. Y., Jeong, I. H., Piao, M. Y., ... Baik, M. (2018). Genetic, management, and nutritional factors affecting intramuscular fat deposition in beef cattle - A review. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 31(7), 1043–1061. <https://doi.org/10.5713/ajas.18.0310>

Piñeiro, J. M., Menichetti, B. T., Barragan, A. A., Relling, A. E., Weiss, W. P., Bas, S., & Schuenemann, G. M. (2019). Associations of pre- and postpartum lying time with metabolic, inflammation, and health status of lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 102(4), 3348–3361. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15386>

Pratama, R., Artika, I. M., Chaidamsari, T., Sugiarti, H., & Putra, S. M. (2014). Isolation and Molecular Cloning of Cellulase Gene from Bovine Rumen Bacteria, 1(1), 29–36.

Puchalska, P., & Crawford, P. A. (2015). Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. *Cell. Metab.*, 25(2), 163–178. <https://doi.org/10.1007/s10741-014-9462-7.Natural>

Raboisson, D., Mounié, M., & Maigné, E. (2014). Diseases, reproductive performance, and changes in milk production associated with subclinical ketosis in dairy cows: A meta-analysis and review. *Journal of Dairy Science*, 97(12), 7547–7563. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8237>

Ratanakhanokchai, K., Waeonukul, R., Pason, P., Tachaapaikoon, C., Kyu, K. L.,
25

- Sakka, K., ... Mori, Y. (2013). Paenibacillus curdlanolyticus Strain B-6 Multienzyme Complex: A Novel System for Biomass Utilization. In M. D. Matovic (Ed.), *Biomass Now - Cultivation and Utilization* (Queen's Un, pp. 370–394). Ontario: InTech Open.
- Rathbun, F. M., Pralle, R. S., Bertics, S. J., Armentano, L. E., Cho, K., Do, C., ... White, H. M. (2017). Relationships between body condition score change, prior mid-lactation phenotypic residual feed intake, and hyperketonemia onset in transition dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *100*(5), 3685–3696. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-12085>
- Relling, A., & Mattioli, G. (2008). Fisiología Digestiva y Metabólica de los Rumiantes. *Revista Electrónica de Veterinaria*, *4*(2), 34–40.
- Roche, J. R., Meier, S., Heiser, A., Mitchell, M. D., Walker, C. G., Crookenden, M. A., ... Kay, J. K. (2015). Effects of precalving body condition score and prepartum feeding level on production, reproduction, and health parameters in pasture-based transition dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *98*(10), 7164–7182. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-9269>
- Ruoff, J., Borchardt, S., & Heuwieser, W. (2017). Short communication: Associations between blood glucose concentration, onset of hyperketonemia, and milk production in early lactation dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *100*(7), 5462–5467. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-12237>
- Sangalli, J. R., Sampaio, R. V., del Collado, M., da Silveira, J. C., De Bem, T. H. C., Perecin, F., ... Meirelles, F. V. (2018). Metabolic gene expression and

epigenetic effects of the ketone body β -hydroxybutyrate on H3K9ac in bovine cells, oocytes and embryos. *Scientific Reports*, 8(1), 1–18. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31822-7>

Seifi, H. A., LeBlanc, S. J., Leslie, K. E., & Duffield, T. F. (2011). Metabolic predictors of post-partum disease and culling risk in dairy cattle. *Veterinary Journal*, 188(2), 216–220. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.04.007>

Smith, B. P. (2013). *Large Animal Internal Medicine* (Elsevier). <https://doi.org/10.3168/jds.2011-4239>

Storm, A. C., Kristensen, N. B., & Hanigan, M. D. (2012). A model of ruminal volatile fatty acid absorption kinetics and rumen epithelial blood flow in lactating Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, 95(6), 2919–2934. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-4239>

Suthar, V. S., Canelas-Raposo, J., Deniz, A., & Heuwieser, W. (2013). Prevalence of subclinical ketosis and relationships with postpartum diseases in European dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 96(5), 2925–2938. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-6035>

Sutton, J. D., Dhanoa, M. S., Morant, S. V., France, J., Napper, D. J., & Schuller, E. (2010). Rates of Production of Acetate, Propionate, and Butyrate in the Rumen of Lactating Dairy Cows Given Normal and Low-Roughage Diets. *Journal of Dairy Science*, 86(11), 3620–3633. [https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302\(03\)73968-x](https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(03)73968-x)

Tatone, E. H., Duffield, T. F., LeBlanc, S. J., DeVries, T. J., & Gordon, J. L. (2017).

Investigating the within-herd prevalence and risk factors for ketosis in dairy cattle in Ontario as diagnosed by the test-day concentration of β -hydroxybutyrate in milk. *Journal of Dairy Science*, *100*(2), 1308–1318. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11453>

Tatone, E. H., Gordon, J. L., Hubbs, J., LeBlanc, S. J., DeVries, T. J., & Duffield, T. F. (2016). A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of point-of-care tests for the detection of hyperketonemia in dairy cows. *Preventive Veterinary Medicine*, *130*, 18–32. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2016.06.002>

Umaña Sedó, S., Rosa, D., Mattioli, G., Luzbel de la Sota, R., & Giuliadori, M. J. (2018). Associations of subclinical hypocalcemia with fertility in a herd of grazing dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *101*(11), 10469–10477. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-14242>

Vanholder, T., Papen, J., Bemers, R., Vertenten, G., & Berge, A. C. B. (2015). Risk factors for subclinical and clinical ketosis and association with production parameters in dairy cows in the Netherlands. *Journal of Dairy Science*, *98*(2), 880–888. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8362>

Vital, M., Howe, A. C., & Tiedje, J. M. (2014). Revealing the Bacterial Butyrate Synthesis Pathways by Analyzing (Meta) Genomic Data. *American Society for Microbiology*, *5*(2), 1–11. <https://doi.org/10.1128/mBio.00889-14>

Weigel, K. A., Pralle, R. S., Adams, H., Cho, K., Do, C., & White, H. M. (2017). Prediction of whole-genome risk for selection and management of

hyperketonemia in Holstein dairy cattle. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 134(3), 275–285. <https://doi.org/10.1111/jbg.12259>

Wongkittichote, P., Ah Mew, N., & Chapman, K. A. (2017). Propionyl-CoA carboxylase – A review. *Molecular Genetics and Metabolism*, 122(4), 145–152. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.10.002>

Xiang, R., Oddy, V. H., Archibald, A. L., Vercoe, P. E., & Dalrymple, B. P. (2016). Epithelial, metabolic and innate immunity transcriptomic signatures differentiating the rumen from other sheep and mammalian gastrointestinal tract tissues. *PeerJ*, 4(March), e1762. <https://doi.org/10.7717/peerj.1762>

Objetivos

Objetivo General

Determinar la asociación entre las concentraciones séricas de β HB y algunas enfermedades del posparto temprano en vacas lecheras.

Objetivos específicos

1. Establecer la prevalencia de cetosis basado en los niveles de β HB (mmol/L) (mMol/Lt)
2. Evaluar el uso de la concentración sérica de β HB como posible predictor de enfermedad puerperal
3. Estimar los factores asociados con la prevalencia de cetosis

**Hipercetonemia: Bioquímica de la producción de AGV y su metabolismo
hepático**

**Hyperketonemia: Biochemistry of the Volatile Fatty Acid production and their
metabolism in the liver**

Bioquímica de la hipercetonemia

Para someter en Revista UDCA:

<https://revistas.udca.edu.co/index.php/ruadc/information/authors>

O.F. Huertas-Molina ^{1,2}, D. Londoño-Vásquez¹, M. Olivera-Angel¹.

1 Universidad de Antioquia, Grupo Biogénesis, Carrera 75 N°65-87 Medellín, 2
AGROSAVIA – Centro de Investigación El Nus, San José del Nus. Antioquia.

Resumen

La hipercetonemia o cetosis bovina es un desorden metabólico que se caracteriza por el incremento patológico de cuerpos cetónicos (beta-hidroxibutirato (β HB), Acetoacetato (AcAc) y acetona) y ocurre en el parto y puerperio temprano de vacas de leche. El origen primario de la enfermedad es y el balance energético negativo (BEN), que puede ser desencadenado por el incremento excesivo de los requerimientos energéticos o la presentación de enfermedades posparto. La subsecuente inducción de lipólisis e incremento de la actividad de CPT-1 terminan en la producción excesiva de Acetil-CoA, que junto con la falta de propionato y oxalacetato como precursores de gluconeogénesis y ciclo de Krebs dan lugar a la formación de Acetoacetato y beta-hidroxibutirato. Los niveles circulantes de cuerpos cetónicos pueden ser fisiológicos o patológicos. El objetivo de esta revisión consiste en describir los procesos bioquímicos del rumen y los mecanismos fisiopatológicos involucrados con incremento excesivo de los cuerpos cetónicos.

Palabras clave: Cetosis, cuerpos cetónicos, Ácidos Grasos Volátiles, Balance energético negativo, vaca lechera.

Introducción

A elevadas concentraciones de cuerpos cetónicos (Acetoacetato, Beta-hidroxiacetato (β HB) y Acetona) en sangre se les ha denominado cetosis (Duffield et al., 2009), acetonemia (Batista et al., 2016) o hipercetonemia (Benedet et al., 2019; Duffield et al., 2009), afectan negativamente la salud y la producción de leche, esto podría evolucionar a cetosis subclínica o a cetosis clínica. El β -hidroxiacetato (β HB), uno de los cuerpos cetónicos, se usa para diagnosticar esta condición, por ser el más predominante y estable en la leche, orina y el suero (Benedet et al., 2019).

Fisiológicamente se producen cuerpos cetónicos que son los que proveen de energía a los tejidos extrahepáticos y su concentración no debe superar 1.2 mmol/Lt en sangre o 0.15 mmol/Lt en leche (Duffield et al., 2009). La razón por la cual se da un aumento en la concentración es, porque las demandas de energía sobrepasan la capacidad de consumo de carbohidratos y fallan los mecanismos de adaptación, lo que es denominado balance energético negativo (BEN), (T. H. Herdt, 1988; Thomas H. Herdt, 2000) caracterizado por el metabolismo de las reservas corporales que generan el aumento en circulación de los cuerpos cetónicos (Smith, 2013).

La condición metabólica de la transición del estado fisiológico al patológico de la producción de cuerpos cetónicos está abordada de modo fraccionado en la literatura. El objetivo de esta revisión es integrar los eventos bioquímicos y fisiológicos de la producción de cuerpos cetónicos y su interacción con algunos

factores que pueden desencadenar la producción patológica y conducir a hipercetonemia..

Materiales y métodos

Para llevar a cabo esta revisión se tomaron artículos científicos de bases de datos como PUBMED y Google académico, a partir de su estudio se propone el modelo metabólico de lo que sucede en el rumen, en el hígado y en el tejido adiposo.

Esta revisión se realizó durante un año y se analizaron más de 40 referencias, seleccionadas a criterio de los autores.

Bioquímica bacteriana de la producción de Ácidos Grasos Volátiles (AGV) en el rumen

La masticación y el proceso de rumia consisten en fraccionar el alimento, en este caso, el forraje verde, convirtiéndolo en partículas más pequeñas, para que sea más fácil su digestión por parte de las bacterias (Millen et al., 2016). Durante este proceso, el forraje va al rumen donde la población bacteriana presente (entre 10^{10} y 10^{11} bacterias/gramo de contenido ruminal) metaboliza el sustrato y excreta AGV. Esta población está conformada en su mayoría por las bacterias celulolíticas, amilolíticas y sacarolíticas (Donkin, 2016) que entre otros metabolitos producen acetato, propionato y butirato, en diferentes concentraciones (Pabon, 2004). El ejemplo de este modelo se basa en el metabolismo de las bacterias celulolíticas, que producen en mayor cantidad acetato, aunque también producen propionato y butirato. Estas son las bacterias predominantes cuando el forraje es

pasto verde (Engelking, 2015). Este último está conformado principalmente por celulosa, hemicelulosa, lignina, pectina y lípidos (Church, 1993).

La bacteria celulolítica metaboliza la celulosa por medio de la acción del complejo celulasa extracelular (CCE) que está compuesto por varias enzimas la exoglucanasa, la endoglucanasa y la β -glucosidasa (Pratama, Artika, Chaidamsari, Sugiarti, & Putra, 2014). Las dos primeras actúan en la hidrólisis escalonada de la celulosa (polisacárido) hasta celobiosa (disacárido); posteriormente la β -glucosidasa, hidroliza la celobiosa a dos moléculas de glucosa (monosacáridos) (Ratanakhanokchai et al., 2013), por un canal protéico llamado sistema fosfotransferasa (PTS) ingresa la glucosa que se une a un fosfato, para producir glucosa-6-fosfato en su citoplasma, a partir de la cual inicia la glicólisis y su producto final son dos moléculas de piruvato (Franklunt & Glass, 1987; Jiang, Pinder, Patterson, & Ricke, 2014). El PTS también puede transportar celobiosa hacia el interior de la bacteria (Figura 1.) (Jiang et al., 2014; Maas & Glass, 1991; Ratanakhanokchai et al., 2013).

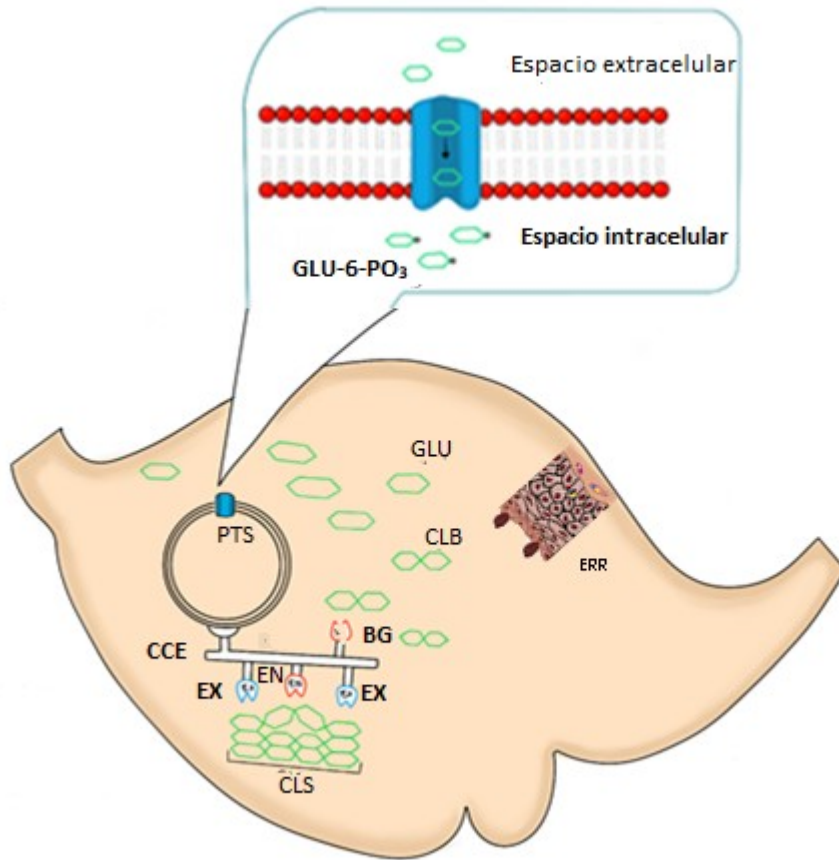


Figura 1. Degradación de la celulosa y obtención de glucosa por parte de la bacteria celulítica ruminal. ERR: Epitelio Ruminoreticular; GLU: Glucosa; CLB: Celobiosa; BG: β -glucosidasa; EX: Exoglucanasa; EN: Endoglucanasa; CLS: Celulosa; GLU-6-PO₃: Glucosa 6 fosfato.

El proceso de fermentación de la glucosa en el rumen por parte de las bacterias celulíticas es anaeróbico y la relación de acetato, propionato y butirato, producidos cuando la dieta se basa en forraje es 70:20:10, respectivamente (Smith, 2013).

La glicólisis bacteriana se da en dos etapas, la primera o *etapa preparativa*, en la que hay consumo de energía sin óxido-reducción, donde el ATP se usa para

fosforilar los precursores de dihidroxiacetona fosfato (DHA) y gliceraldehido-3-fosfato (G-3P) (Castillo-Gonzalez, Burrola-Barraza, Domínguez-Viveros, & Chavez-Martínez, 2014; Church, 1993).

La *segunda etapa*, se caracteriza por la liberación de energía en forma ATP, a partir de la óxido-reducción del G-3P, que termina con la formación de dos moléculas de piruvato (Millen et al., 2016; Relling & Mattioli, 2008). En este momento inicia la *tercera etapa*, en la cual el piruvato puede carboxilarse por acción de la enzima piruvato carboxilasa y producir oxaloacetato, el cual ingresa al ciclo de Krebs, va a la formación de succinil-CoA, que por acción de la metilmalonil mutasa es convertida en metilmalonil- CoA, precursor del ácido propiónico (Baldwin & Connor, 2017; Millen et al., 2016). El piruvato también puede descarboxilarse por acción de la enzima piruvato deshidrogenasa y producir Acetil-CoA, precursor del ácido acético y ácido butírico (Figura 2) (Vital, Howe, & Tiedje, 2014).

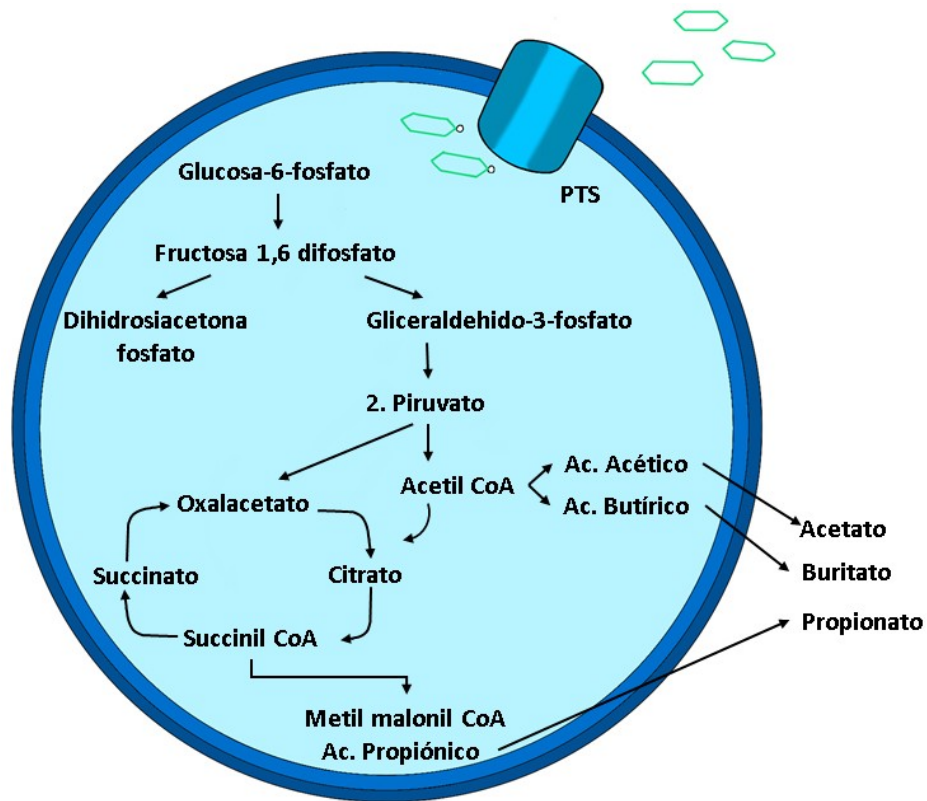


Figura 2. Resumen de la glicólisis, rama dicarboxilica del ciclo de Krebs y ciclo de Wood-Werkman para la producción de Acetato, butirato y propionato por parte de las bacterias ceulolíticas ruminales.

En la formación de acetato, el Acetil-CoA es convertido en Acetil-fosfato por la enzima fosfo-transacetilasa, que permite el clivaje de un grupo CoA y la unión de un átomo de fosforo al radical acetil. Este es catalizado por la enzima acetato quinasa que permite la liberación de una molécula de ATP y da lugar al ácido acético (Corrales, Antolinez Romero, Bohórquez Macías, & Corredor Vargas, 2015).

En el caso del butirato, el Acetil-CoA, por medio de la enzima tiolasa se transforma en acetoacetil-CoA que continúa con reacciones de óxido reducción

hasta llegar a butiril-CoA; a este compuesto la fosfo-trans butirilasa le cliva un grupo CoA y le adhiere un átomo de fosforo, para que la butirato quinasa actuando sobre el butiril-fosfato facilitando la liberación de ATP dando lugar al ácido butírico (Hackmann & Firkins, 2015; Vital et al., 2014).

La producción de propionato ocurre a partir del piruvato, que por la enzima Metil malonil-CoA que lo carboxila produce oxalacetato que ingresa por la rama dicarboxilica (Oxalacetato-malato-fumarato-succinil -CoA) del ciclo de Krebs y produce succinil CoA (Engelking, 2015; Nielsen et al., 2017). La succinil CoA es descaboxilada a propionato (Nielsen et al., 2017). La Metil Malonil CoA simultáneamente se produce en el ciclo de Wood-Werkman cuando actúa sobre el piruvato y se convierte en propionil CoA, que a su vez actúa sobre el succinil CoA y produce propionato (Nielsen et al., 2017; Wongkittichote, Ah Mew, & Chapman, 2017). Esta vía de producción de propionato es autolimitante porque depende de la producción de oxaloacetato, el cual es clave para los ciclos Wood-Werkman y Krebs (Liu et al., 2015).

El acetato, propionato y butirato corresponden a la forma disociada del producto final de la bacteria que es Ácido acético, Ácido propiónico y Ácido Butírico, los cuales se pueden absorber en la mucosa dorsal del rumen, aunque los AGV no disociados también se pueden absorber, principalmente en la mucosa ventral(Dijkstra et al., 2012).

Metabolismo de los Ácidos Grasos Volátiles

Los AGV son la forma disociada de los ácidos grasos producidos por la fermentación bacteriana en el rumen, los cuales son absorbidos por la pared del mismo mediante difusión simple (Baldwin & Connor, 2017; Storm, Kristensen, & Hanigan, 2012), sin embargo, se ha comprobado la existencia de mecanismos de difusión facilitada mediante transportadores de monocarboxilatos (MCT-1, MCT-2 y MCT-4) e intercambiadores de sodio/protones (Aluwong, Kobo, & Abdullahi, 2010; Iwanaga & Kishimoto, 2015), además, se ha comprobado de los AGV inducen la expresión de estos transportadores (Nakamura, Haga, Kimura, & Matsuyama, 2018).

Más del 75% de los AGV son absorbidos a través del epitelio rumino-reticular (ER) (Nozière, Ortigues-Marty, Loncke, & Sauvant, 2010), principalmente por las células del estrato basal (Baldwin & Connor, 2017), los AGV restantes se absorben en el omaso (Daniel & de Resende Júnior, 2012) e intestino. Las células del ER tienen mitocondrias altamente funcionales por la compartimentalización de enzimas cetogénicas, que contribuyen significativamente a la producción de Aceto-acetato y β -hidroxibutirato (cuerpos cetónicos)(Baldwin & Connor, 2017).

Ruta cetogénica del butirato y del acetato

El epitelio ruminal es el principal productor de cuerpos cetónicos en el rumiante. Cerca del 85 al 90% del **butirato** es absorbido y metabolizado inicialmente por las células basales del rumen (Baldwin & Connor, 2017). Después del ingreso por difusión simple o a través de MCT (1, 2 ó 4), la enzima Butiril-CoA sintetasa ubicada en el citoplasma, activa el butirato adicionándole un grupo CoA (M.

Astbury & M. Corfe, 2012). El transporte intracelular del butirato no está claro, sin embargo, el transporte activo por MCT-1, la difusión simple o el transporte por la unión a un grupo CoA permiten la entrada del butiril CoA a la mitocondria. Una vez dentro de la organela, el butiril CoA pasa por β -oxidación y es convertido en acetoacetil CoA (AcAc CoA) (M. Astbury & M. Corfe, 2012). La enzima acetoacetil CoA tiolasa 1 (ACAT1) puede clivar el AcAc-CoA para producir Acetil CoA y ser usado en el ciclo de Krebs (M. Astbury & M. Corfe, 2012). Sin embargo, las enzimas del epitelio ruminal hacen que los cuerpos cetónicos se puedan producir de dos maneras, la primera puede progresar a través del 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA sintasa (HMG-CoA sintasa) y 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA liasa (HMG CoA liasa) (como en las células hepáticas) ó por desacetilación de Acetoacetil CoA catalizado por succinil CoA transferasa. Cualquiera de las dos vías producen AcetoAcetato (AcAc) (Baldwin & Connor, 2017). El paso final en la cetogénesis ruminal es la producción de β HB, que es catalizado por la enzima β -hidroxibutirato deshidrogenasa (β HB-DH) (Bruss, 2008), en el bovino esta vía es favorecida por el ratio NADH:NAD existente en las mitocondrias del epitelio ruminal (Figura 3) (Heitmann et al., 2018).

La mayor parte del **acetato** es utilizado principalmente en la síntesis de grasa en el tejido adiposo y como sustrato energético en tejidos extrahepáticos (Baldwin & Connor, 2017; Thomas H. Herdt, 2000). El acetato también ingresa por difusión simple o a través de transportadores MCT (1 y 4) (Aluwong et al., 2010) al citoplasma de las células blanco, posteriormente interactúa con la enzima Acetil

CoA sintetasa y se convierte en Acetil CoA (Knowles, Jarrett, Filsell, & Ballard, 2015; Pabon, 2004; Xiang, Oddy, Archibald, Vercoe, & Dalrymple, 2016).

En el adipocito, el Acetil CoA citoplasmático marca el inicio de la lipogénesis por la vía malonil CoA, resultando en la formación de triglicéridos y colesterol (Lipogenesis), esta vía es dependiente de la activación de la enzima Acetil CoA carboxilasa (Ingvarsen, 2005; Park et al., 2018).

En células de tejidos extrahepáticos como corazón, músculo esquelético, riñón y glándula mamaria el acetato es utilizado como fuente de energía a partir de la enzima Acetil CoA sintetasa, que lo convierte en Acetil CoA en el citoplasma o en la mitocondria para ser utilizado en el ciclo de Krebs (Figura 2) (Pabon, 2004; Xiang et al., 2016).

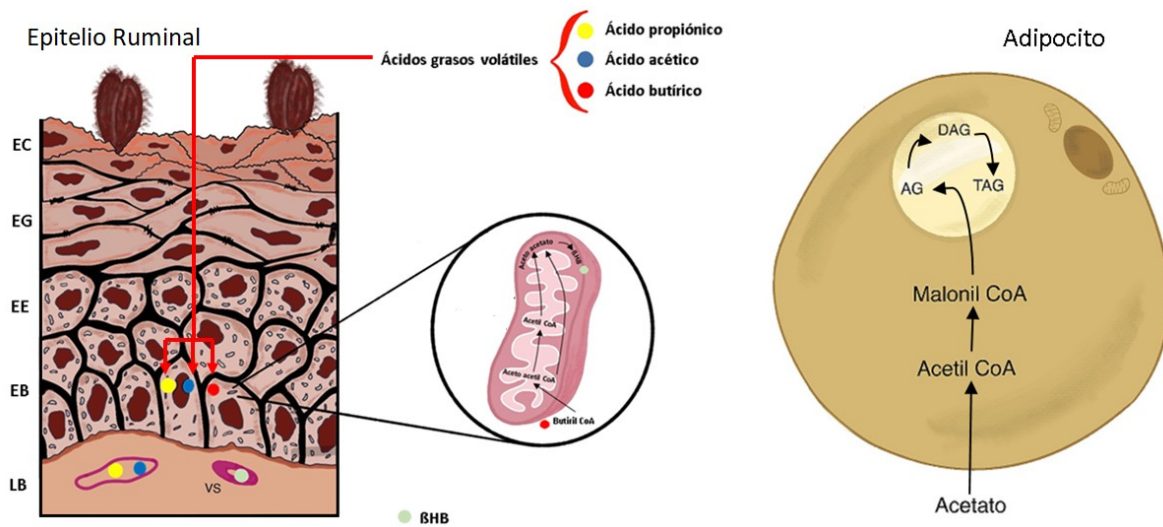


Figura 3. Vías metabólicas de los Ácidos Grasos Volátiles cetogénicos. LB: Lámina Basal; EB: Estrato Basal; EE: Estrato espinoso; EG: Estrato Granuloso; EC: Estrato Córneo; VS: Vaso Sanguíneo de la lámina basal del epitelio de la mucosa ruminal.

Ruta glucogénica

En el epitelio ruminal, cerca del 3 – 15% del **propionato** es metabolizado a lactato y piruvato (Baldwin & Connor, 2017). Posteriormente, es transportado por circulación portal al hepatocito, donde es carboxilado por la enzima Propionil-CoA carboxilasa, que se encuentra en el citoplasma de la célula (Wongkittichote et al., 2017). Una vez activado (que es la adición de un grupo CoA), el propionil-CoA ingresa a la matriz mitocondrial y es convertido en metil-malonil-CoA por el complejo de proteínas B12 a succinil CoA, el cual ingresa al ciclo de Krebs y sirve para la producción de oxalacetato. El oxalacetato sale al citoplasma desde la mitocondria por medio del mecanismo de lanzadera mitocondrial. Con éste se da inicio a la gluconeogénesis por la vía fosfoenol piruvato (PEP) (Figura 4) (Aschenbach et al., 2010; Donkin, 2016; Engelking, 2015).

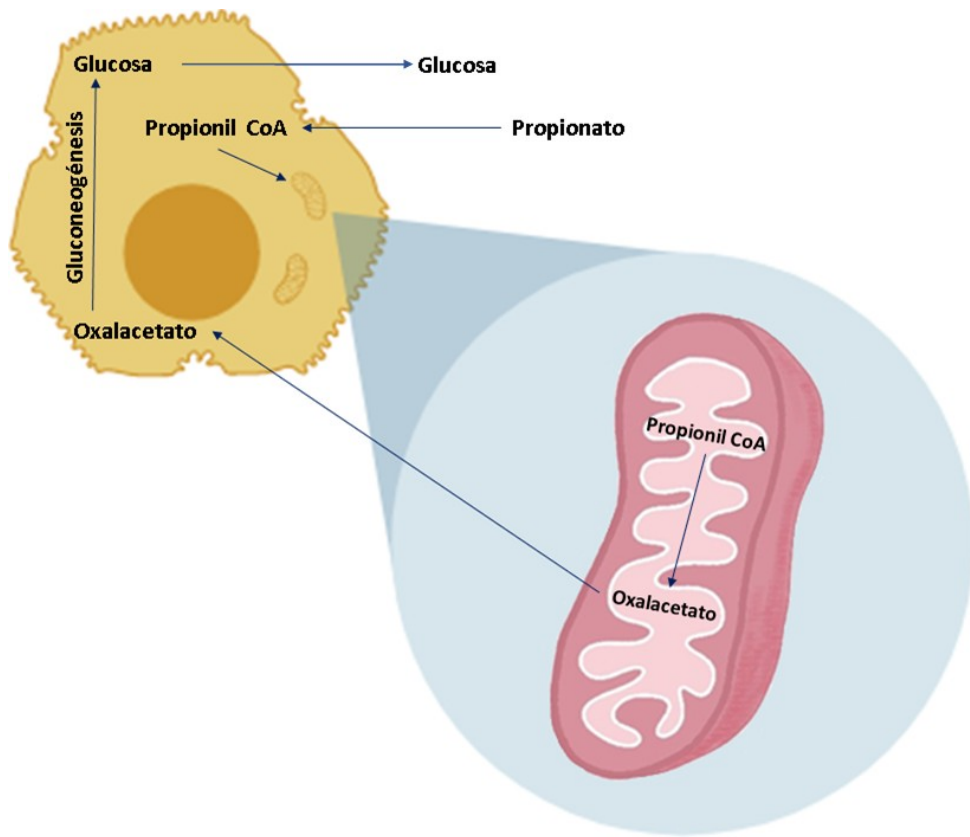


Figura 4. Descripción de la ruta metabólica del propionato, como precursor de oxalacetato y la gluconeogénesis en el hepatocito.

Metabolismo lipolítico

La partición de nutrientes en el posparto está relacionada con el balance energético negativo y la habilidad que tiene la vaca para compensar éste, mediante la movilización de productos del tejido graso. El déficit es causado por el incremento de los requerimientos de energía para la producción de leche (Church, 1993; Ingvarsen, 2005; Smith, 2013).

El recurso energético extra lo saca del tejido graso a través de **la lipólisis**, que consiste en la hidrólisis de triglicéridos por la lipoproteína lipasa, que deja como resultado un grupo glicerol y ácidos grasos no esterificados (AGNES) , que pueden ser de cadena larga o media, los cuales son transportados por la albúmina hacia el hepatocito, en donde **los AGNES** ingresan por difusión pasiva o facilitada luego de ser liberados de su transportador (Murray et al., 2012). El glicerol resultante de la hidrólisis por parte de las lipasas, es transportado fuera del adipocito por la proteína de membrana Acuaporina 7, llega al hígado, en donde ingresa al ciclo gluconeogenico convertido en dihidroxiacetona fosfato (DHAP) por las enzimas citoplasmáticas glicerol cinasa y glicerol fosfato deshidrogenasa (Figura 5) (Engelking, 2015; Han van der Kolk, Gross, Gerber, & Bruckmaier, 2017). La lipólisis es un proceso que demanda gran cantidad de energía. La utilización de glicerol depende de si los tejidos poseen la enzima glicerol cinasa, que se encuentra en cantidades importantes en hígado, riñones, intestino, y glándula mamaria lactante (Murray et al., 2012).

Metabolismo hepático a través de la beta oxidación de ácidos grasos libres o no esterificados

Una vez adentro del hepatocito, los AGNES sufren un proceso de activación por la proteína de unión a ácidos grasos (FABP) y es transportado a la membrana mitocondrial en la que se encuentra el receptor denominado Carnitil-Palmitoil transferasa-1 (CPT-1), que desplaza el grupo CoA y el ácido graso se une a la carnitina, con lo cual puede ingresar a la matriz de la mitocondria. Posteriormente, la Carnitil-Palmitoil transferasa 2 (CPT-2), ubicada en la membrana interna de la

mitocondria, captura la molécula de carnitina adherida al ácido graso y le devuelve un grupo CoA (Bruss, 2008; Engelking, 2015; Murray et al., 2012).

La β -oxidación de los AGNES es un proceso cíclico de óxido-reducción y esta mediado por las enzimas Acil-CoA deshidrogenasa, Enoil-CoA hidratasa, β -ketoacil-CoA deshidrogenasa y tiolasa, que dejan como resultado Acetil-CoA disponible para ser usado en el ciclo de Krebs (Heitmann et al., 2018).

Cuando el Acetil CoA no puede ser utilizado por el ciclo de Krebs, debido a que no hay grandes cantidades de oxalacetato, éste se acumula en la mitocondria, dando lugar a la formación de cuerpos cetónicos: AcAc y β HB (Figura 5) (Bruss, 2008).

La acetona también es considerada un cuerpo cetónico y es formada por la descarboxilación espontanea de AcAc, principalmente en el tejido pulmonar (Murray et al., 2012) El AcAc y el β HB son la principal fuente de energía alterna en todos los tejidos extrahepáticos, principalmente corazón, musculo esquelético, glándula mamaria y riñones.

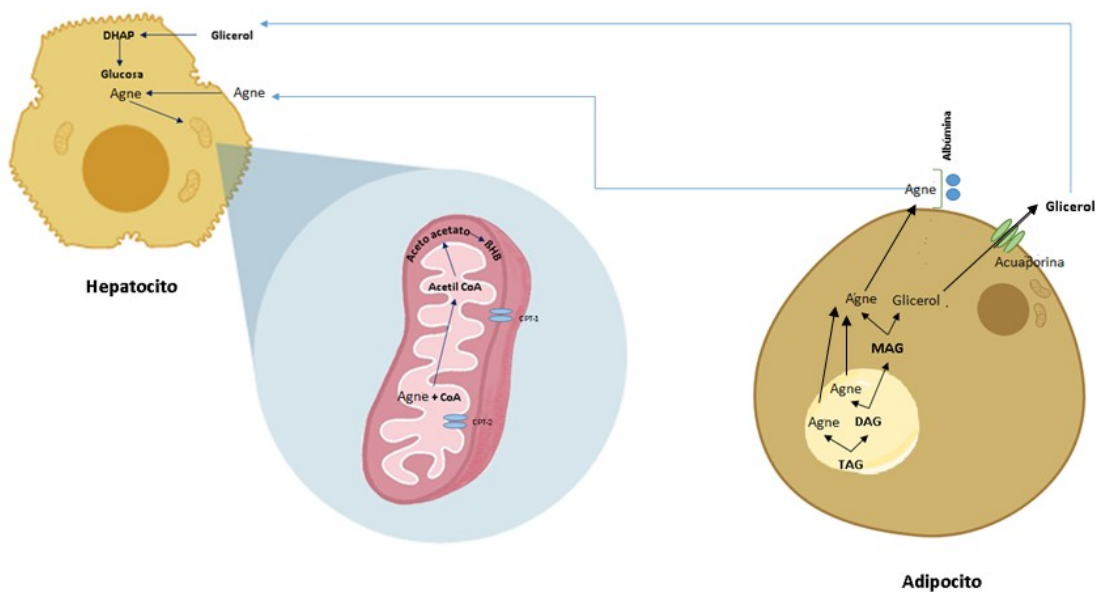


Figura 5. Secuencia de la lipólisis y la movilización de AGNES desde el tejido graso hasta el hepatocito, donde ingresan a la mitocondria por el incremento de la actividad de CPT-1, y son precursores de cantidades excesivas de Acetil CoA, que no puede ingresar al ciclo de Krebs y termina en cetogénesis exacerbada. TAG: Tri – Acil – Glicerol; BAG: Bi – Acil – Glicerol; MAG: Mono – Acil – Glicerol.

Metabolismo de los cuerpos cetónicos en los tejidos extra-hepáticos

El β HB es el cuerpo cetónico más abundante. Después de ser producido en el epitelio ruminal y en el tejido hepático es liberado del hígado hacia circulación y transportado y oxidado en las mitocondrias de tejidos periféricos. Este proceso ocurre en la mitocondria, en una serie de reacciones denominadas cetólisis. Después del ingreso a la célula el β HB es convertido en AcAc por la enzima 3-hidroxiacetil-CoA deshidrogenasa (BDH), después es convertida en Acetoacetil CoA por la enzima que limita este proceso, succinilCoA-Acetoacetato CoA transferasa. La enzima Acetil transferasa 1 (ACAT1) cliva el AcAc CoA dejando como resultado 2 moléculas de Acetil CoA, para ser utilizadas en el ciclo de Krebs (Puchalska & Crawford, 2015; Sangalli et al., 2018).

Hipercetonemia

Como se mencionó anteriormente el requerimiento energético adicional durante el posparto, se compensa a partir de los cuerpos cetónicos producidos durante la movilización grasa, que en el hígado por medio de la β -oxidación se va a producir mayor cantidad de Acetil CoA. Además, la glucosa obtenida a partir del propionato está destinada a la formación de piruvato, que más tarde va a ser descarboxilado

para la formación de más Acetil CoA. Este exceso en la producción de Acetil CoA va a ocasionar un aumento en la formación de cuerpos cetónicos por encima de los niveles basales.

Por otro lado, para el animal en balance energético negativo los AGV cetogénicos (Ácido Acético y ácido butírico), que son producidos en mayor proporción por las bacterias del rumen, continúan representando una gran fuente de Acetil-CoA, que no puede entrar a ciclo de Krebs por deficiencia de oxalacetato y por consiguiente siguen contribuyendo a la formación excesiva de cuerpos cetónicos, ocasionando hipercetonemia.

Conclusión

La circulación plasmática de cuerpos cetónicos se considera una condición fisiológica durante el BEN del posparto porque estos son una fuente importante de energía que las mitocondrias de tejidos extrahepáticos aprovechan cuando hay suficiente oxalacetato. La disponibilidad de este último depende del ácido propiónico producido por las bacterias del rumen, hecho que lo posiciona como importante precursor de gluconeogénesis y ciclo de Krebs en bovinos. La condición se considera patológica o se define como cetosis, acetonemia o hipercetonemia en casos donde la fuente de alimento, la cantidad de leche producida, las reservas corporales de lípidos, estados de enfermedad o ayuno prolongado puedan generar fallas en los mecanismos de adaptación a los requerimientos energéticos del BEN,

Referencias

- Aluwong, T., Kobo, P. I., & Abdullahi, A. (2010). Volatile fatty acids production in ruminants and the role of monocarboxylate transporters: A review. *African Journal of Biotechnology*, 9(38), 6229–6232. <https://doi.org/10.4314/ajb.v9i38>.
- Aschenbach, J. R., Kristensen, N. B., Donkin, S. S., Hammon, H. M., & Penner, G. B. (2010). Gluconeogenesis in dairy cows: The secret of making sweet milk from sour dough. *IUBMB Life*, 62(12), 869–877. <https://doi.org/10.1002/iub.400>
- Baldwin, R. L. (1998). Use of Isolated Ruminal Epithelial Cells in the Study of Rumen Metabolism. In *The Journal of Nutrition* (Vol. 128, p. 293S–296S). <https://doi.org/10.1093/jn/128.2.293s>
- Baldwin, R. L., & Allison, M. J. (1983). Rumen metabolism. *Journal of Animal Science*, 57(2), 461–477.
- Baldwin, R. L., & Connor, E. E. (2017). Rumen Function and Development. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice*, 33(3), 427–439. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2017.06.001>
- Batista, F. C., D’Auria, E., & Palazzo, E. L. (2016). CETOSE BOVINA – REVISÃO DA LITERATURA. *Nucleus Animalium*, 8(1), 21–30. <https://doi.org/10.3738/1982.2278.1594>
- Benedet, A., Manuelian, C. L., Zidi, A., Penasa, M., & De Marchi, M. (2019). Invited review: β -hydroxybutyrate concentration in blood and milk and its associations with cow performance. *Animal*, 1–14. <https://doi.org/10.1017/S175173111900034X>
- Berge, A. C., & Vertenten, G. (2014). A field study to determine the prevalence, dairy herd management systems, and fresh cow clinical conditions associated with ketosis in western European dairy herds. *Journal of Dairy Science*, 97(4), 2145–2154. <https://doi.org/10.3168/jds.2013-7163>
- Brunner, N., Groeger, S., Canelas Raposo, J., Bruckmaier, R. M., & Gross, J. J. (2019). Prevalence of subclinical ketosis and production diseases in dairy cows in Central and South America, Africa, Asia, Australia, New Zealand, and Eastern Europe. *Translational Animal Science*, 3(1), 102–112. <https://doi.org/10.1093/tas/txy102>
- Brunner, N., Groeger, S., Raposo, J., Bruckmaier, R. M., Gross, J. J., Gmbh, A. H., & Faculty, V. (2018). Prevalence of subclinical ketosis and production diseases in dairy cows in Central and South America, Africa, Asia, Australia and New Zealand, and Eastern Europe.
- Bruss, M. L. (2008). Lipids and Ketones. In *Clinical Biochemistry of Domestic Animals* (pp. 81–115). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-370491-7.00004-0>
- Castillo-Gonzalez, A. ., Burrola-Barraza, M. ., Domínguez-Viveros, J., & Chavez-

- Martínez, A. (2014). Rumen microorganisms and fermentation Microorganismos y fermentación ruminal. *Archivos de Medicina Veterinaria*, 46(Marzo), 349–361. <https://doi.org/10.4067/S0301-732X2014000300003>
- Chandler, T. L., Pralle, R. S., Dórea, J. R. R., Pooch, S. E., Oetzel, G. R., Fourdraine, R. H., & White, H. M. (2017). Predicting hyperketonemia by logistic and linear regression using test-day milk and performance variables in early-lactation Holstein and Jersey cows. *Journal of Dairy Science*, 101(3), 2476–2491. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13209>
- Chen, Y., Dong, Z., Li, R., & Xu, C. (2018). Changes in selected biochemical parameters (including FGF21) during subclinical and clinical ketosis in dairy cows, 74(11), 727–730.
- Church, D. C. (1993). *El Rumiante: Fisiología digestiva y nutrición*. Editorial Acribia S.A.
- Compton, C. W. R., Young, L., & McDougall, S. (2015). Subclinical ketosis in postpartum dairy cows fed a predominantly pasture-based diet: defining cut-points for diagnosis using concentrations of beta-hydroxybutyrate in blood and determining prevalence. *New Zealand Veterinary Journal*, 63(5), 241–248. <https://doi.org/10.1080/00480169.2014.999841>
- Corrales, L. C., Antolinez Romero, D. M., Bohórquez Macías, J. A., & Corredor Vargas, A. M. (2015). Bacterias anaerobias: procesos que realizan y contribuyen a la sostenibilidad de la vida en el planeta. *Nova*, 13(24), 55.
- Cucunubo, L. ., Strieder-Barboza, C., Wittwer, F., & Noro, M. (2013). Diagnóstico de cetosis subclínica y balance energético negativo en vacas lecheras mediante el uso de muestras de sangre, orina y leche. *Revista Científica*, 23(2), 111–119.
- Daniel, J. L. P., & de Resende Júnior, J. C. (2012). Absorção e metabolismo de ácidos graxos voláteis pelo rúmen e omaso. *Ciencia E Agrotecnologia*, 36(1), 93–99. <https://doi.org/10.1590/S1413-70542012000100012>
- Dann, H. M., & Drackley, J. K. (2005). Carnitine Palmitoyltransferase I in Liver of Periparturient Dairy Cows: Effects of Prepartum Intake, Postpartum Induction of Ketosis, and Periparturient Disorders. *Journal of Dairy Science*, 88(11), 3851–3859. [https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302\(05\)73070-8](https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(05)73070-8)
- Daros, R. R., Hötzel, M. J., Bran, J. A., LeBlanc, S. J., & von Keyserlingk, M. A. G. (2017). Prevalence and risk factors for transition period diseases in grazing dairy cows in Brazil. *Preventive Veterinary Medicine*, 145, 16–22. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2017.06.004>
- Dijkstra, J., Ellis, J. L., Kebreab, E., Strathe, A. B., López, S., France, J., & Bannink, A. (2012). Ruminant pH regulation and nutritional consequences of low pH. *Animal Feed Science and Technology*, 172(1–2), 22–33. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2011.12.005>

- Donkin, S. S. (2016). Control of Hepatic Gluconeogenesis During the Transition Period. In *Florida Ruminant Nutrition Symposium* (pp. 111–123). Florida.
- Dubuc, J., & Buczinski, S. (2018). Short communication: Cow- and herd-level prevalence of hypoglycemia in hyperketonemic postpartum dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *101*(4), 3374–3379. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13773>
- Duffield, T. F. (2000). Subclinical ketosis in lactating dairy cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, *16*(2), 231–253.
- Duffield, T. F., Kelton, D. F., LeBlanc, S. J., Leslie, K. E., Walsh, R. B., & Walton, J. S. (2007). The Effect of Subclinical Ketosis in Early Lactation on Reproductive Performance of Postpartum Dairy Cows. *Journal of Dairy Science*, *90*(6), 2788–2796. <https://doi.org/10.3168/jds.2006-560>
- 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. *Journal of Dairy Science*, *92*(2), 571–580. <https://doi.org/10.3168/jds.2008-1507>
- Engelking, L. R. (2015). *Textbook of Veterinary physiological chemistry* (3rd ed.). Burlington: Elsevier.
- Erb, H. N. (2011). Prior probability (the pretest best guess) affects predictive values of diagnostic tests. *Veterinary Clinical Pathology*, *40*(2), 154–158. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2011.00315.x>
- Franklunt, C. V., & Glass, T. L. (1987). Glucose Uptake by the Cellulolytic Ruminant Anaerobe *Bacteroides succinogenes*. *Journal of Bacteriology*, *169*(2), 500–506.
- Garro, C. J., Mian, L., & Cobos Roldán, M. (2014). Subclinical ketosis in dairy cows: Prevalence and risk factors in grazing production system. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, *98*(5), 838–844. <https://doi.org/10.1111/jpn.12141>
- Garzón-Audor, A., & Oliver-Espinosa, O. (2019). Incidence and risk factors for ketosis in grazing dairy cattle in the Cundi-Boyacencian Andean plateau, Colombia. *Tropical Animal Health and Production*. <https://doi.org/10.1007/s11250-019-01835-z>
- Garzon, A. ., & Oliver, O. J. (2018). Epidemiología de la cetosis en bovinos : una revisión. *Revista CES*, *13*(1), 43–61. <https://doi.org/10.21615/cesmvz.13.1.4>.
- Garzón Audor, A. M., & Oliver Espinosa, O. J. (2018). Incidencia y prevalencia de cetosis clínica y subclínica en ganado en pastoreo en el altiplano Cundiboyacense, Colombia. *CES Medicina Veterinaria Y Zootecnia*, *13*(2), 121–136. <https://doi.org/10.21615/cesmvz.13.2.3>
- Hackmann, T. J., & Firkins, J. L. (2015). Electron transport phosphorylation in

- rumen butyrovibrios: Unprecedented ATP yield for glucose fermentation to butyrate. *Frontiers in Microbiology*, 6(1), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00622>
- Han van der Kolk, J. H., Gross, J. J., Gerber, V., & Bruckmaier, R. M. (2017). Disturbed bovine mitochondrial lipid metabolism: A review. *Veterinary Quarterly*, 37(1), 262–273. <https://doi.org/10.1080/01652176.2017.1354561>
- Hanson, R. W., & Owen, O. E. (2013). Gluconeogenesis. *Encyclopedia of Biological Chemistry: Second Edition*, 381–386. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-378630-2.00040-2>
- Heitmann, R. N., Dawes, D. J., & Sensenig, S. C. (2018). Hepatic Ketogenesis and Peripheral Ketone Body Utilization in the Ruminant. *The Journal of Nutrition*, 117(6), 1174–1180. <https://doi.org/10.1093/jn/117.6.1174>
- Herd, T. H. (1988). Fuel homeostasis in the ruminant. *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*, 4(2), 213–231. [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)31045-8](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)31045-8)
- Herd, T. H. (2000). Ruminant Adaptation to Negative Energy Balance. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 16(2), 215–230. [https://doi.org/10.1016/s0749-0720\(15\)30102-x](https://doi.org/10.1016/s0749-0720(15)30102-x)
- Holtenius, P., & Holtenius, K. (1996). New aspects of ketone bodies in energy metabolism of dairy cows: a review. *Zentralblatt Fur Veterinarmedizin. Reihe A*, 43(10), 579–587.
- Ingvartsen, K. L. (2005). Feeding- and management-related diseases in the transition cow. *Animal Feed Science and Technology*, 126(3–4), 175–213. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2005.08.003>
- Iwanaga, T., & Kishimoto, A. (2015). Cellular distributions of monocarboxylate transporters: a review Toshihiko IWANAGA and Ayuko KISHIMOTO. *Biomedical Research*, 36(5), 279–301. <https://doi.org/10.2220/biomedres.36.279>
- Iwersen, M., Thiel, A., Süß, D., Klein-Jöbstl, D., Wagener, K., & Drillich, M. (2017). Short communication: Repeatability of β -hydroxybutyrate measurements in capillary blood obtained from the external vulvar skin. *Journal of Dairy Science*, 100(7), 5717–5723. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-12011>
- Ježek, J., Cincović, M. R., Nemeč, M., Belić, B., Djoković, R., Klinkon, M., & Starič, J. (2017). Beta-hydroxybutyrate in milk as screening test for subclinical ketosis in dairy cows. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 20(3), 507–512. <https://doi.org/10.1515/pjvs-2017-0061>
- Jiang, W., Pinder, R. ., Patterson, J. ., & Ricke, S. . (2014). Sugar phosphorylation activity in ruminal acetogens. *Journal of Environmental Science and Health*, 18(25), 37–41. <https://doi.org/10.1080/10934529.2012.664998>

- Knowles, S. E., Jarrett, I. G., Filsell, O. H., & Ballard, F. J. (2015). Production and utilization of acetate in mammals. *Biochemical Journal*, *142*(2), 401–411. <https://doi.org/10.1042/bj1420401>
- Kroezen, V., Schenkel, F. S., Miglior, F., Baes, C. F., & Squires, E. J. (2018). Candidate gene association analyses for ketosis resistance in Holsteins. *Journal of Dairy Science*, *101*(6), 5240–5249. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13374>
- L., B. R., & Jesse, B. W. (1996). Propionate Modulation of Ruminal Ketogenesis. *Journal of Animal Science*, *74*(7), 1694–1700. <https://doi.org/10.2527/1996.7471694x>
- Liu, L., Zhuge, X., Shin, H. D., Chen, R. R., Li, J., Du, G., & Chen, J. (2015). Improved production of propionic acid in *Propionibacterium jensenii* via combinational overexpression of glycerol dehydrogenase and malate dehydrogenase from *Klebsiella pneumoniae*. *Applied and Environmental Microbiology*, *81*(7), 2256–2264. <https://doi.org/10.1128/AEM.03572-14>
- M. Astbury, S., & M. Corfe, B. (2012). Uptake and Metabolism of the Short-Chain Fatty Acid Butyrate, a Critical Review of the Literature. *Current Drug Metabolism*, *13*(6), 815–821. <https://doi.org/10.2174/138920012800840428>
- Maas, L. K., & Glass, T. L. (1991). Cellobiose uptake by the cellulolytic ruminal anaerobe *Fibrobacter (Bacteroides) succinogenes*. *Canadian Journal of Microbiology*, *37*(1), 141–147. <https://doi.org/10.1139/m91-021>
- Mahrt, A., Burfeind, O., & Heuwieser, W. (2015). Evaluation of hyperketonemia risk period and screening protocols for early-lactation dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *98*(5), 3110–3119. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8910>
- Martínez, A., Pérez, M., Pérez, L., Gómez, G., & Carrión, D. (2010). Metabolismo de los lípidos en los rumiantes. *Revista Electrónica de Veterinaria*, *11*(8), 48–52.
- McArt, J. A. A., Nydam, D. V., & Oetzel, G. R. (2012). Epidemiology of subclinical ketosis in early lactation dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, *95*(9), 5056–5066. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-5443>
- McArt, J. A. A., Nydam, D. V., Oetzel, G. R., Overton, T. R., & Ospina, P. A. (2013). Elevated non-esterified fatty acids and β -hydroxybutyrate and their association with transition dairy cow performance. *Veterinary Journal*, *198*(3), 560–570. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.08.011>
- McGee, S. (2002). *Simplifying likelihood ratios*. *Journal of general internal medicine* (Vol. 17).
- Mellado, M., Dávila, A., Gaytán, L., & García, E. (2018). Risk factors for clinical ketosis and association with milk production and reproduction variables in dairy cows in a hot environment, 1611–1616.

- Mellado, M., Dávila, A., Gaytán, L., Macías-Cruz, U., Avendaño-Reyes, L., & García, E. (2018). Risk factors for clinical ketosis and association with milk production and reproduction variables in dairy cows in a hot environment. *Tropical Animal Health and Production*, *50*(7), 1611–1616. <https://doi.org/10.1007/s11250-018-1602-y>
- Millen, D. D., Arrigoni, M. D. B., & Pachecho, R. D. La. (2016). *Rumenology* (Springer L). Sao Paulo.
- Mostert, P. F., Bokkers, E. A. M., van Middelaar, C. E., Hogeveen, H., & de Boer, I. J. M. (2018). Estimating the economic impact of subclinical ketosis in dairy cattle using a dynamic stochastic simulation model. *Animal*, *12*(1), 145–154. <https://doi.org/10.1017/s1751731117001306>
- Mostert, P. F., van Middelaar, C. E., Bokkers, E. A. M., & de Boer, I. J. M. (2018). The impact of subclinical ketosis in dairy cows on greenhouse gas emissions of milk production. *Journal of Cleaner Production*, *171*, 773–782. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2017.10.019>
- Murray, R., Bender, D., Botham, K. L., Kennelly, P. J., Rodwell, V. W., & Weil, P. A. (2012). *Bioquímica ilustrada harper*. (McGrawHill, Ed.).
- Nakamura, S., Haga, S., Kimura, K., & Matsuyama, S. (2018). Propionate and butyrate induce gene expression of monocarboxylate transporter 4 and cluster of differentiation 147 in cultured rumen epithelial cells derived from preweaning dairy calves. *Journal of Animal Science*, *96*(11), 4902–4911. <https://doi.org/10.1093/jas/sky334>
- Nielsen, L., Gonzalez-Garcia, R., Marcellin, E., Navone, L., Stowers, C., & McCubbin, T. (2017). Microbial Propionic Acid Production. *Fermentation*, *3*(2), 21. <https://doi.org/10.3390/fermentation3020021>
- Nozière, P., Ortigues-Marty, I., Loncke, C., & Sauvant, D. (2010). Carbohydrate quantitative digestion and absorption in ruminants: from feed starch and fibre to nutrients available for tissues. *Animal*, *4*(7), 1057–1074. <https://doi.org/10.1017/S1751731110000844>
- Oetzel, G. (2007). Herd-level ketosis—diagnosis and risk factors. *Dairy Herd Problem Investigation Strategies*, 67–91.
- Ospina, P. A., Nydam, D. V., Stokol, T., & Overton, T. R. (2010). Evaluation of nonesterified fatty acids and β -hydroxybutyrate in transition dairy cattle in the northeastern United States: Critical thresholds for prediction of clinical diseases. *Journal of Dairy Science*, *93*(2), 546–554. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2277>
- Pabon, P. L. (2004). *Notas de Clase. Bioquímica ruminal*. (U. N. de Colombia, Ed.) (Universida). Bogotá D.C: Universidad Nacional de Colombia.
- Park, S. J., Beak, S. H., Jung, D. J. S., Kim, S. Y., Jeong, I. H., Piao, M. Y., ... Baik, M. (2018). Genetic, management, and nutritional factors affecting

intramuscular fat deposition in beef cattle - A review. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 31(7), 1043–1061. <https://doi.org/10.5713/ajas.18.0310>

- Piñeiro, J. M., Menichetti, B. T., Barragan, A. A., Relling, A. E., Weiss, W. P., Bas, S., & Schuenemann, G. M. (2019). Associations of pre- and postpartum lying time with metabolic, inflammation, and health status of lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 102(4), 3348–3361. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15386>
- Pratama, R., Artika, I. M., Chaidamsari, T., Sugiarti, H., & Putra, S. M. (2014). Isolation and Molecular Cloning of Cellulase Gene from Bovine Rumen Bacteria, 1(1), 29–36.
- Puchalska, P., & Crawford, P. A. (2015). Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. *Cell. Metab.*, 25(2), 163–178. <https://doi.org/10.1007/s10741-014-9462-7.Natural>
- Raboisson, D., Mounié, M., & Maigné, E. (2014). Diseases, reproductive performance, and changes in milk production associated with subclinical ketosis in dairy cows: A meta-analysis and review. *Journal of Dairy Science*, 97(12), 7547–7563. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8237>
- Ratanakhanokchai, K., Waeonukul, R., Pason, P., Tachaapaikoon, C., Kyu, K. L., Sakka, K., ... Mori, Y. (2013). Paenibacillus curdlanolyticus Strain B-6 Multienzyme Complex: A Novel System for Biomass Utilization. In M. D. Matovic (Ed.), *Biomass Now - Cultivation and Utilization* (Queen's Un, pp. 370–394). Ontario: InTech Open.
- Rathbun, F. M., Pralle, R. S., Bertics, S. J., Armentano, L. E., Cho, K., Do, C., ... White, H. M. (2017). Relationships between body condition score change, prior mid-lactation phenotypic residual feed intake, and hyperketonemia onset in transition dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 100(5), 3685–3696. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-12085>
- Relling, A., & Mattioli, G. (2008). Fisiología Digestiva y Metabólica de los Rumiantes. *Revista Electrónica de Veterinaria*, 4(2), 34–40.
- Roche, J. R., Meier, S., Heiser, A., Mitchell, M. D., Walker, C. G., Crookenden, M. A., ... Kay, J. K. (2015). Effects of precalving body condition score and prepartum feeding level on production, reproduction, and health parameters in pasture-based transition dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 98(10), 7164–7182. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-9269>
- Ruoff, J., Borchardt, S., & Heuwieser, W. (2017). Short communication: Associations between blood glucose concentration, onset of hyperketonemia, and milk production in early lactation dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 100(7), 5462–5467. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-12237>
- Sangalli, J. R., Sampaio, R. V., del Collado, M., da Silveira, J. C., De Bem, T. H. C., Perecin, F., ... Meirelles, F. V. (2018). Metabolic gene expression and

- epigenetic effects of the ketone body β -hydroxybutyrate on H3K9ac in bovine cells, oocytes and embryos. *Scientific Reports*, 8(1), 1–18. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31822-7>
- Seifi, H. A., LeBlanc, S. J., Leslie, K. E., & Duffield, T. F. (2011). Metabolic predictors of post-partum disease and culling risk in dairy cattle. *Veterinary Journal*, 188(2), 216–220. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.04.007>
- Smith, B. P. (2013). *Large Animal Internal Medicine* (Elsevier). <https://doi.org/10.3168/jds.2011-4239>
- Storm, A. C., Kristensen, N. B., & Hanigan, M. D. (2012). A model of ruminal volatile fatty acid absorption kinetics and rumen epithelial blood flow in lactating Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, 95(6), 2919–2934. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-4239>
- Suthar, V. S., Canelas-Raposo, J., Deniz, A., & Heuwieser, W. (2013). Prevalence of subclinical ketosis and relationships with postpartum diseases in European dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 96(5), 2925–2938. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-6035>
- Sutton, J. D., Dhanoa, M. S., Morant, S. V., France, J., Napper, D. J., & Schuller, E. (2010). Rates of Production of Acetate, Propionate, and Butyrate in the Rumen of Lactating Dairy Cows Given Normal and Low-Roughage Diets. *Journal of Dairy Science*, 86(11), 3620–3633. [https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302\(03\)73968-x](https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(03)73968-x)
- Tatone, E. H., Duffield, T. F., LeBlanc, S. J., DeVries, T. J., & Gordon, J. L. (2017). Investigating the within-herd prevalence and risk factors for ketosis in dairy cattle in Ontario as diagnosed by the test-day concentration of β -hydroxybutyrate in milk. *Journal of Dairy Science*, 100(2), 1308–1318. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11453>
- Tatone, E. H., Gordon, J. L., Hubbs, J., LeBlanc, S. J., DeVries, T. J., & Duffield, T. F. (2016). A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of point-of-care tests for the detection of hyperketonemia in dairy cows. *Preventive Veterinary Medicine*, 130, 18–32. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2016.06.002>
- Umaña Sedó, S., Rosa, D., Mattioli, G., Luzbel de la Sota, R., & Giuliadori, M. J. (2018). Associations of subclinical hypocalcemia with fertility in a herd of grazing dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 101(11), 10469–10477. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-14242>
- Vanholder, T., Papen, J., Bemers, R., Vertenten, G., & Berge, A. C. B. (2015). Risk factors for subclinical and clinical ketosis and association with production parameters in dairy cows in the Netherlands. *Journal of Dairy Science*, 98(2), 880–888. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8362>
- Vital, M., Howe, A. C., & Tiedje, J. M. (2014). Revealing the Bacterial Butyrate Synthesis Pathways by Analyzing (Meta) Genomic Data. *American Society for*

Microbiology, 5(2), 1–11. <https://doi.org/10.1128/mBio.00889-14>

- Weigel, K. A., Pralle, R. S., Adams, H., Cho, K., Do, C., & White, H. M. (2017). Prediction of whole-genome risk for selection and management of hyperketonemia in Holstein dairy cattle. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 134(3), 275–285. <https://doi.org/10.1111/jbg.12259>
- Wongkittichote, P., Ah Mew, N., & Chapman, K. A. (2017). Propionyl-CoA carboxylase – A review. *Molecular Genetics and Metabolism*, 122(4), 145–152. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.10.002>
- Xiang, R., Oddy, V. H., Archibald, A. L., Vercoe, P. E., & Dalrymple, B. P. (2016). Epithelial, metabolic and innate immunity transcriptomic signatures differentiating the rumen from other sheep and mammalian gastrointestinal tract tissues. *PeerJ*, 4(March), e1762. <https://doi.org/10.7717/peerj.1762>

CONCENTRACIONES DE SÉRICAS DE BETA-HIDROXIBUTIRATO Y SU ASOCIACIÓN CON ENFERMEDADES DEL POSPARTO TEMPRANO EN BOVINOS DE LECHE

Beta-hidroxibutirato y enfermedades posparto

Para someter a Revista de MVZ Cordoba:

<https://revistas.unicordoba.edu.co/index.php/revistamvz/index>

O.F. Huertas-Molina, ^{1,2}MVZ, et al.

¹ Universidad de Antioquia, Grupo de investigación Biogénesis, Carrera 75 N°65-87 Medellín; ²Agrosavia, Centro de Investigación El Nus, San José del Nus, Antioquia; *Correspondencia: martha.olivera@udea.edu.co

RESUMEN

Objetivo. Determinar la prevalencia de cetosis bovina según las concentraciones séricas de beta-hidroxibutirato (β HB) sanguíneo en vacas de 7 a 15 días posparto y estimar su asociación con enfermedades del posparto temprano. **Materiales y métodos.** Se realizó un estudio de corte transversal sobre una base de datos que contenía información del número de lactancias, raza, condición corporal y presentación clínica de enfermedades puerperales de n=1149 animales entre los 7 - 15 días posparto, en hatos provenientes de N=110 hatos lecheros de Antioquia, Boyacá, Caldas y Cundinamarca. Según los niveles séricos de β HB se determinó la prevalencia de cetosis (≥ 1.2 mmol/Lt) y según se definió como cetosis clínica (≥ 3 mmol/Lt) o subclínica (≥ 1.2 - < 3 mmol/Lt); además se evaluó la eficiencia de la prueba como predictora de enfermedad Posteriormente, se realizó análisis univariado y las variables significativas se incluyeron en un modelo de regresión logística final para explorar los factores asociados a la prevalencia de cetosis. La relación entre la concentración de β HB, la presentación de cetosis y la ocurrencia de enfermedades puerperales se calculó usando el análisis de Característica Operativa del Receptor (*Receiver Operating Characteristic* -ROC). **Resultados.** Según los niveles de β HB, la prevalencia de cetosis fue de 7,9%, cetosis clínica 0.6% y cetosis subclínica 7.3 %. La prueba

fue predictora de enfermedad puerperal (LR+ del 13.6). La condición corporal ≥ 3.5 (OR:2.7, pp=0.011), número de partos igual a 2 (OR = 3.1, P = 0.009) y ≥ 3 (OR = 3.7, P = 0.001) , la presentación de retención de placenta (OR = 7.9, P = 0.004), fiebre de leche (OR = 11.6, P = 0.0001) y las enfermedades puerperales en conjunto (OR = 8.9, P = 0.001), son factores de riesgo de cetosis. El análisis de la curva ROC mostró que la medición de β HB en sangre si sirve para diagnosticar cetosis ($p < 0.0001$) cuando el punto de corte es β HB ≥ 1.2 mmol/Lt. **Conclusión.** La medición de niveles sanguíneos de β HB ≥ 1.2 mmol/Lt permitió determinar que la presentación de cetosis es baja, es una alerta no solamente para esta enfermedad sino para las enfermedades del posparto temprano. Los resultados de este estudio confirman lo reportado en estudios previos donde la condición corporal, el número de partos, retención de placenta y fiebre de leche están asociados como factores de riesgo de cetosis.

Palabras clave: hipercetonemia, factores de riesgo, enfermedad puerperal, cetosis, Odds Ratio

INTRODUCCIÓN

La cetosis es un desorden metabólico en el cual aumentan los niveles circulantes de cuerpos cetónicos (acetona, acetoacetato y β HB) como consecuencia de que las demandas de energía sobrepasan la capacidad de consumo de carbohidratos y fallan los mecanismos de adaptación al balance energético negativo, lo que conduce a hipercetonemia y la presentación de cetosis clínica y subclínica (Benedet, Manuelian, Zidi, Penasa, & De Marchi, 2019); la cetosis es una enfermedad de distribución mundial, en Europa la prevalencia varía entre 4.9% y 72%, en Norte América se ha reportado entre el 12.1% y 61% y en América hasta el 21% (J.A.A. McArt, Nydam, & Oetzel, 2012; Vanholder, Papen, Bemers, Vertenten, & Berge, 2015). Dos estudios en Colombia reportaron una prevalencia de 8,3 y 48,6% (Brunner, Groeger, Canelas Raposo, Bruckmaier, & Gross, 2019; Garzón Audor & Oliver Espinosa, 2018).

Los hallazgos paraclínicos más representativos son la hipoglicemia y la alta concentración de cuerpos cetónicos (hipercetonemia) en sangre, orina, leche (Xu, Wu, Zou, Li, & Cao, 2017) y tejidos extrahepáticos (Garzon & Oliver, 2018; Thomas H. Herdt, 2000). Acorde con la revisión de la epidemiología de la cetosis (Garzon & Oliver, 2018), esta enfermedad se ha clasificado en dos tipos según su origen; la cetosis Tipo I o primaria, que ocurre cuando las necesidades energéticas del organismo sobrepasan la capacidad gluconeogénica del hígado, por insuficiente disponibilidad de los precursores de glucosa (T. H. Herdt,

1988) e incremento de actividad de la enzima Carnitil Palmitoil Transferasa 1 (CPT-1) (Dann & Drackley, 2005). La Cetosis Tipo II o secundaria ha sido asociada a la sobrealimentación en el periodo seco (Holtenius & Holtenius, 1996) y la inapetencia causada por la presentación de enfermedades concomitantes durante el posparto, principalmente metritis y mastitis (Garzon & Oliver, 2018). Estos animales también presentan un compromiso de la función inmune producida por la resistencia a la insulina, el aumento exacerbado de ácidos grasos no esterificados (AGNE's) circulantes y adipocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (FNT α) (Contreras & Sordillo, 2011).

La forma más conveniente de clasificar la enfermedad es acorde con la presentación de signos clínicos (Garzon & Oliver, 2018; Gordon, LeBlanc, & Duffield, 2013), considerándose clínica o subclínica. La primera cursa con inapetencia progresiva, marcada pérdida de peso corporal y disminución de la producción láctea (Duffield, 2000), podría cursar también con signos nerviosos como lameteo constante, cequera aparente, convulsiones o ataxia (Gordon et al., 2013). Estos signos se han relacionado adicionalmente, con un incremento en la concentración de β HB en sangre ≥ 3 mmol/Lt y en leche de β HB ≥ 0.2 mmol/Lt (Benedet et al., 2019)..

La cetosis subclínica muestra un incremento en los niveles de cuerpos cetónicos en sangre, leche y orina sin la presentación de signos clínicos; las concentraciones plasmáticas de β HB compatibles con los efectos negativos sobre la producción y la salud son ≥ 1.2 y ≤ 2.9 mmol/Lt (Benedet et al., 2019; Jessica A.A. McArt, Nydam, Oetzel, Overton, & Ospina, 2013).

Por otra parte (Brunner et al., 2019; Garzón Audor & Oliver Espinosa, 2018) es estudios recientes han definido con cetosis a todo aquel animal que presente concentraciones séricas de β HB ≥ 1.2 mmol/Lt.

Se han descrito distintos factores asociados con el riesgo de presentación de cetosis en sistemas productivos bajo condiciones de estabulación y pastoreo (Compton, Young, & McDougall, 2015; Daros, Hötzel, Bran, LeBlanc, & von Keyserlingk, 2017; Garzón-Audor & Oliver-Espinosa, 2019; Seifi, LeBlanc, Leslie, & Duffield, 2011; Suthar, Canelas-Raposo, Deniz, & Heuwieser, 2013; Tatone, Duffield, LeBlanc, DeVries, & Gordon, 2017; Vanholder et al., 2015). Estudios han reportado el efecto de la raza, dado que las de alta producción de leche como la Jersey se observaron con mayor riesgo (OR:1.46, IC 95% (1.23 - 1.73) $P < 0.05$) de presentar cetosis (Tatone et al., 2017). Así mismo,

el número de partos (tres o más partos) (OR: 2.8, IC 95% (2.0 – 3.7), $P < 0.01$) (Vanholder et al., 2015), el alto puntaje de condición corporal (CC) (OR: 5.25, IC 95% (1.32 – 21.11), $P = 0.0188$) (Garro, Mian, & Cobos Roldán, 2014) y presentación de enfermedades puerperales como mastitis (OR: 1.9, IC 95% (1.3 – 2.7), $P < 0.01$) (Berge & Vertenten, 2014), desplazamiento de abomaso (OR: 24.6, IC 95% (5.65 – 107.4), $P < 0.0001$) (Seifi et al., 2011), retención de membranas fetales (OR: 1.6, IC 95% (1.1 – 2.3), $P = 0.01$) (Berge & Vertenten, 2014), claudicación (OR: 2.1, IC 95% (1.5 – 2.7), $P < 0.0001$) (Suthar et al., 2013) y metritis (OR: 4.94, IC 95% (1.17 – 20.98), $P = 0.0302$) (Garro et al., 2014) han sido determinados como factores de riesgo para la presentación de cetosis.

Desde el punto de vista fisiológico, la hipercetonemia también se puede considerar como un factor de riesgo para la presentación de cetosis clínica (OR: 14.7 (IC 95% (7.2 – 29.8) $p < 0.01$)) y enfermedades puerperales (Benedet et al., 2019) como desplazamiento de abomaso; desencadenada por signos clínicos de cetosis como inapetencia, hipomotilidad o inmovilidad ruminal (Duffield, Lissemore, McBride, & Leslie, 2009). Por otro lado, el incremento patológico de los niveles circulantes de β HB puede favorecer la presentación de metritis (Dervishi, Zhang, Hailemariam, Goldansaz, et al., 2016) y cojeras (Zhang et al., 2015), por la correlación de la enfermedad con estrés oxidativo (Song et al., 2016) y disminución de la función inmune.

Este es un estudio epidemiológico de corte transversal, cuyo objetivo fue determinar la prevalencia de cetosis según los niveles de β HB y su asociación con la presentación de enfermedades puerperales en bovinos durante el posparto temprano bajo condiciones de pastoreo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población. Se incluyeron un total de $n=1149$ animales entre los días 7-15 del posparto, provenientes de hatos lecheros mantenidos en pastoreo y cuyos propietarios manifestaron su disponibilidad de participar voluntariamente en el estudio en Antioquia ($n=52$), Boyacá ($n=5$), Caldas ($n=3$) y Cundinamarca ($n=50$) distribuidos en 40 municipios. De cada uno de los hatos se obtuvieron muestras de suero sanguíneo de entre 2 - 43 animales, durante cada uno de los 7 días evaluados se tomaron muestras de 95 a 160 animales. El 92.5 % de los animales de este estudio fueron de la raza Holstein, el porcentaje restante estuvo compuesto por otras razas lecheras.

Aspectos éticos. El estudio se realizó a partir de datos de seguimientos previos de las fincas y con previo consentimiento informado a los propietarios. Antes del procesamiento de los datos se firmó acta en la que se autorizó el uso de la información para divulgar y discutir los resultados obtenidos del estudio.

Obtención de muestras de sangre y medición de β HB. A partir de una muestra de sangre de la vena coccígea, se midieron las concentraciones séricas de β HB por medio de un medidor electroquímico portátil de tirillas (Precision Xtra® - Laboratorios Abbott); usando como punto de corte 1.2 mmol/L β HB, con una sensibilidad de entre el 75- 96.3% y una especificidad de 91.0 - 98.0 % (Tatone et al., 2016).

Definición de las Variables. La unidad de estudio fue el animal. Cetosis se definió según (Tatone et al., 2016) , a todo aquel con una concentración ≥ 1.2 mmol/Lt de β HB. Se utilizaron variables independientes categóricas clasificadas de la siguiente manera: 1) número de partos (1, 2, y ≥ 3) , 2) condición corporal (≤ 2.75 , $>2.75 - <3.5$, y ≥ 3.5) , 3) el día posparto (7-15) en el que se obtuvo la muestra, 4) presentación de enfermedades del posparto (Si/ No) y 5) enfermedad posparto definida como el conjunto de la presentación de una o más enfermedades.

Las enfermedades posparto fueron diagnosticadas por los médicos veterinarios responsables de cada hato antes de la medición de β HB en sangre, acorde con las definiciones establecidas en la tabla 1.

Tabla 1. Definición de enfermedades posparto según Brunner, Groeger, Canelas Raposo, Bruckmaier, & Gross, 2019 (Brunner et al., 2019)

| Enfermedad | Definición |
|---------------------------|--|
| Retención de placenta | Falla en la expulsión de membranas fetales mayor a 24 horas. |
| Metritis | Útero anormalmente aumentado de tamaño y/o secreción uterina purulenta y de mal olor asociada con signos sistémicos (Fiebre, inapetencia/anorexia, inactividad, disminución de la producción de leche). |
| Mastitis | Leche visiblemente anormal y/o cambios en e la apariencia de la ubre (signos de inflamación, enrojecimiento o cuartos duros). |
| Fiebre de Leche | Vaca que requiere inyección de Calcio debido a signos clínicos de hipocalcemia, como debilidad muscular y decúbito patológico. |
| Desplazamiento de abomaso | Distensión y desplazamiento del abomaso hacia la derecha izquierda. Presencia del sonido de "ping" a la auscultación y percusión abdominal y confirmado por cirugía. |
| Cojera | Presentación de cojera con puntaje de locomoción ≥ 3 (escala de 1 - 5) y con hallazgos anormales durante el examen de la pezuña (como dermatitis digital e interdigital, enfermedad de la línea blanca, absceso de la suela y trauma, entre otros). |
| Cetosis Clínica | Disminución de la producción de leche, consumo e inapetencia, actividad reducida, prueba positiva de cuerpos cetónicos en sangre o leche, ausencia de desplazamiento de abomaso u otras causas primarias , olor a acetona en el aliento o leche |

Análisis Estadístico. Se estimó la prevalencia general de cetosis subclínica cuando las concentraciones séricas de β HB fueron ≥ 1.2 - < 3 mmol/Lt) (Suthar et al., 2013) y de cetosis clínica cuando la concentración fue ≥ 3 mmol/Lt (G. Oetzel, 2007). Adicionalmente, se calculó la prevalencia de enfermedades puerperales y se estimó su asociación con las concentraciones séricas de β HB ≥ 1.2 mmol/Lt, también se evaluó la eficiencia de la prueba como predictora de cada una de las enfermedades y su conjunto a pesar de la posible influencia de otros factores como localización geográfica, alimentación, promedios de producción por finca o tipos de manejo durante el parto. Para cumplir con este objetivo se calcularon:

- a) Prevalencia verdadera (PV): Proporción de animales que presentaron cada una de las enfermedades puerperales (Erb, 2011).
- b) Prevalencia aparente (PA): Proporción de animales positivos a cetosis y a cada una de las enfermedades puerperales (Erb, 2011).
- c) Sensibilidad: Probabilidad condicional de que un animal detectado por la prueba (β HB ≥ 1.2 mmol/Lt) corresponda a un caso diagnosticado de enfermedad puerperal (Erb, 2011).
- d) Especificidad: Probabilidad condicional de que el resultado de la prueba sea negativo para cetosis bovina (β HB < 1.2 mmol/Lt en aquellos animales que no sufrieron una enfermedad puerperal (Erb, 2011).
- e) Valor predictivo positivo (VPP): Proporción de animales que fueron identificados con cetosis por la prueba y que realmente presentaron una enfermedad posparto (Erb, 2011).
- f) Valor predictivo negativo (VPN): Proporción de animales que siendo identificados como negativos para cetosis por la prueba, realmente no presentaron enfermedad posparto (Erb, 2011).
- g) Índice de probabilidad (IP) o Likelihood Ratio (LR): Expresa la posibilidad de observar un resultado en los animales con la

enfermedad en cuestión, comparados contra la posibilidad encontrar ese mismo resultado en pacientes sin la patología. LR positivo significa el incremento en la probabilidad de presentar enfermedad puerperal cuando el animal presentó concentraciones comparados con aquellos que no presentaron enfermedad puerperal. De este modo se puede interpretar que en los casos en que la variación es $LR \geq 2-5$ las concentraciones de $\beta HB \geq 1.2$ mmol/Lt no implican que la prueba identifique animales con alguna condición patológica postparto mientras que dicha probabilidad mejora su predicción moderadamente cuando el $LR \geq 5 - < 10$ y cuando el LR es > 10 , la prueba es muy buena en su capacidad de identificar un animal con alguna condición patológica postparto (McGee, 2002).

Modelos de Regresión. Para analizar la asociación entre la prevalencia de cetosis según las concentraciones de βHB y la presentación de enfermedades puerperales se realizó inicialmente un análisis univariado con tablas de contingencia de 2×2 , donde se estimó el Odd Ratio (OR) e Intervalo de Confianza (IC) del 95%; se realizó la prueba χ^2 , siguiendo los criterios de Hosmer & Lemeshow y aquellas variables cuyo valor $p < 0.2$, fueron incluidas en un modelo final de regresión logística binaria. La magnitud de la asociación se estimó mediante el cálculo del OR con su respectivo IC 95%, todo valor $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. El análisis estadístico se hizo con SPSS (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.)

Para evaluar eficiencia de los resultados de la concentración de βHB (mmol/Lt), con la presentación de hipercetonemia y la ocurrencia de enfermedades puerperales, se utilizaron curvas ROC. La interpretación de los resultados se basa en medición del área bajo la curva (ABC) y el nivel de significancia de la curva asintótica ($P < 0.05$) Sí el $ABC = 0.5$, la prueba se considera no informativa; sí $0.5 < ABC \leq 0.7$, exacta; $0.7 < ABC \leq 0.9$, muy precisa; $0.9 < ABC < 1$, altamente precisa; y si $ABC = 1$, entonces se considera perfecta (Suthar et al., 2013).

RESULTADOS

A través de la medición de la concentración sérica de β HB de animales provenientes de diferentes sistemas de producción de leche y en condiciones de pastoreo se estimó la prevalencia de cetosis bovina durante el postparto temprano. Según los niveles séricos, la prevalencia de cetosis bovina fue del 7.9% con una variación diaria de 4.4 – 12.5%, el 0.6% de la población presentó cetosis clínica y el 7.3% cetosis subclínica (Figura 1). La mediana de la concentración de β HB fue de 0.6 mmol/Lt y el rango de variación observado fue entre 0.1 – 4.2 mmol/Lt.

El 2.8% de los animales de primer parto, el 8.7% de segundo parto y el 10% de tres o más partos presentaron niveles de cetosis (β HB \geq 1.2 mmol/Lt), al igual que el 6.5% de los animales que tenía un puntaje de CC menor a 2.75, 8.7% con CC entre 2.75 - <3.5 y 17.1% con CC mayor a 3.5. El tamaño del hato estuvo entre 28 y 650 animales/finca donde 46% tenían menos de 150 animales y el 54%, 150 o más con una prevalencia de cetosis de 8.1 y 7.8 %, respectivamente.

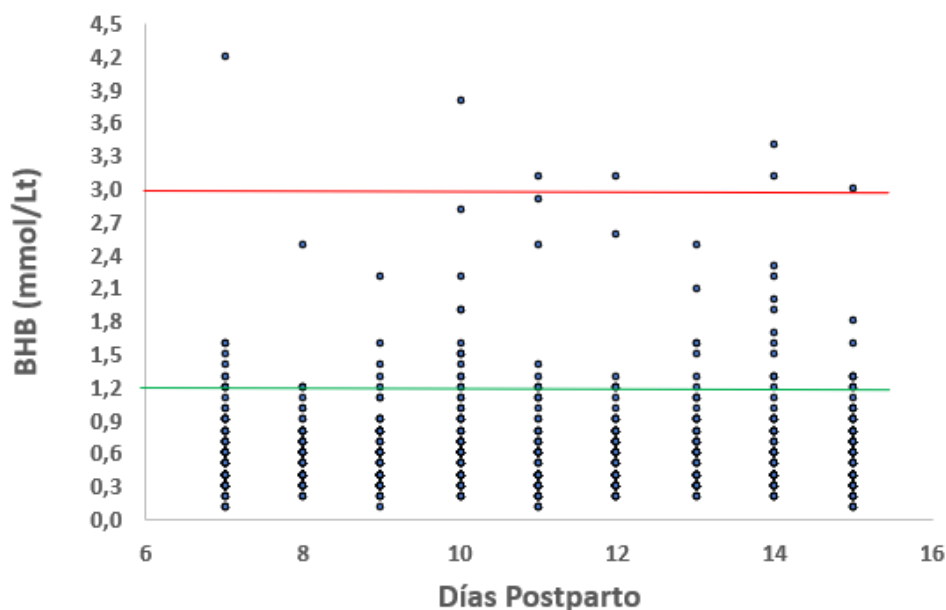


Figura 1. Distribución de la presentación de cetosis basado en las concentraciones séricas de β HB en bovinos lecheros durante el postparto temprano (n=1149). Cetosis clínica: β HB 3.0 mmol/Lt (Línea Roja); Cetosis subclínica: β HB \geq 1.2 - <3.0 mmol/Lt (Línea verde).

Llama la atención el hecho de que dentro de las enfermedades puerperales evaluadas no se reportaron casos de cetosis clínica. En

contraste, 11.1% de los animales tuvieron un diagnóstico de al menos una enfermedad puerperal cuya prevalencia se distribuyó de la siguiente manera: Mastitis (4.5%), retención de placenta (4.2%), cojera (1.3%), fiebre de leche (1.2%), metritis (0.8%) y un caso de desplazamiento de abomaso (0.08%).

La evaluación de eficiencia del punto de corte de cetosis (≥ 1.2 mmol/Lt) para definir la prevalencia de enfermedades puerperales está expuesta en la Tabla 2.

Tabla 2. Prevalencia de enfermedades postparto en bovinos de leche definida por el incremento de los niveles séricos de β HB (≥ 1.2 mmol/Lt) y evaluación de la eficiencia de la prueba de diagnóstico

| | PV (%) | PA (%) | Sen (%) | Esp (%) | VPP (%) | VPN (%) | IP+ | IP- |
|---------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------|------------|
| Fiebre de Leche | 1.2 | 0.6 | 50 | 92.6 | 7.7 | 99.3 | 6.3 | 0.5 |
| Retención de Placenta | 4.2 | 0.3 | 8.3 | 92.1 | 4.4 | 95.8 | 10.5 | 0.2 |
| Mastitis | 4.5 | 0.1 | 1.9 | 91.8 | 1.1 | 95.2 | 2.3 | 0.9 |
| Desplazamiento de Abomaso | 0.08 | 0 | 0 | 92.1 | 0 | 99.9 | 0.0 | 1.1 |
| Cojera | 1.3 | 0 | 0 | 91.9 | 0 | 98.6 | 0.0 | 1.1 |
| Metritis | 0.8 | 0.2 | 22.2 | 92.2 | 2.2 | 99.3 | 2.8 | 0.8 |
| Enfermedad Puerperal | 11.1 | 1.1 | 89.8 | 93.4 | 59.4 | 98.6 | 13.6 | 0.1 |

PV: Prevalencia Verdadera; PA: Prevalencia Aparente; Se: Sensibilidad; Esp: Especificidad; VPP: Valor Predictivo Positivo; VPN: Valor Predictivo Negativo; IP+: Índice de Probabilidad positivo (IP+); y negativo (IP-).

Las variables candidatas para entrar al modelo final de Regresión logística asociadas con el aumento de la concentración sérica de β HB (> 1.2 mmol/Lt) y la presentación de enfermedades puerperales en bovinos de leche fueron: condición corporal, número de partos, retención de placenta, fiebre de leche y enfermedad puerperal. Los resultados del modelo final se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Factores asociados a la ocurrencia del aumento de la concentración sérica de β HB (>1.2 mmol/Lt) y la presentación de enfermedades puerperales en bovinos de leche.

| Variable | Categorías | n | OR* | IC 95%** | | Valor P*** |
|---------------------------|-------------|------|-------|----------|----------|------------|
| | | | | inferior | Superior | |
| Condición Corporal | < 2.5 | 260 | | | | |
| | >2.5 - <3.5 | 563 | 1.2 | 0.7 | 2.1 | 0.51 |
| | ≥ 3.5 | 76 | 2.7 | 1.3 | 5.9 | 0.011 |
| Número de partos | 1 | 287 | | | | |
| | 2 | 241 | 3.1 | 1.3 | 7.1 | 0.009 |
| | ≥ 3 | 621 | 3.7 | 1.7 | 7.8 | 0.001 |
| Desplazamiento de Abomaso | No | 1148 | | | | |
| | Si | 1 | 0.000 | 0.000 | 0 | 0.9 |
| Mastitis | No | 1097 | | | | |
| | Si | 52 | 4.5 | 0.62 | 33.4 | 0.135 |
| Cojera | No | 1134 | | | | |
| | Si | 15 | 3.3 | 0.74 | 14.7 | 0.118 |
| Retención de placenta | No | 1101 | | | | |
| | Si | 48 | 7.9 | 1.90 | 32.4 | 0.004 |
| Fiebre de leche | No | 1135 | | | | |
| | Si | 14 | 11.6 | 3.79 | 35.40 | 0.0001 |
| Enfermedad posparto**** | No | 1022 | | | | |
| | Si | 127 | 8.9 | 3.336 | 24.244 | 0.0001 |

*OR= Odds ratio

**IC 95%= Intervalo de confianza de 95%

***Valores $P < 0.05$ son estadísticamente diferentes

****Enfermedad Posparto= Presentación de al menos una enfermedad.

La curva ROC y el ABC (Área Bajo la Curva) de los resultados de las concentraciones de $\beta\text{HB} \geq 1.2$ mmol/Lt para cada una de las enfermedades puerperales observadas están resumidas en la Figura 2 y en la Tabla 4.

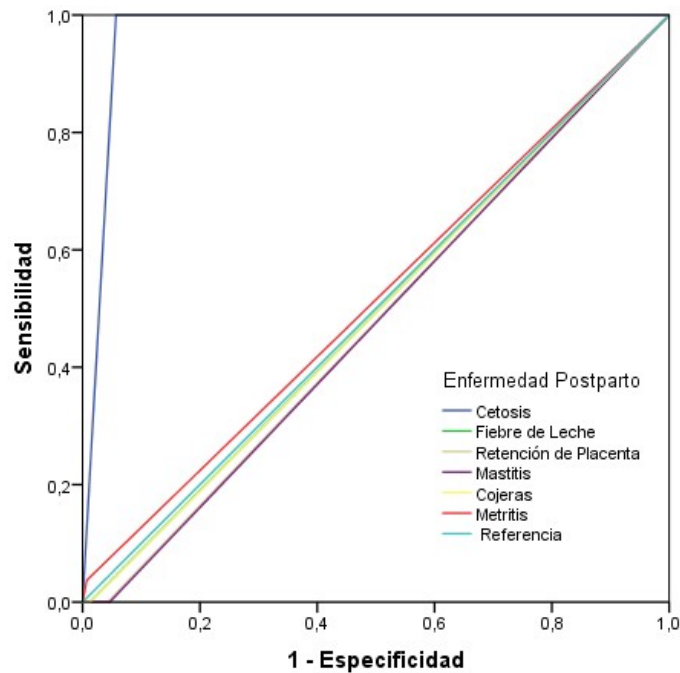


Figura 2. Curva ROC para evaluar la relación entre la medición de la concentración de βHB (mmoles/Lt), la presentación de hipercetonemia y la ocurrencia de enfermedades puerperales en bovinos le leche.

Se pudo observar que la única entidad asociada con las concentraciones séricas elevadas ($\beta\text{HB} \geq 1.2$ mmol/Lt) fue hipercetonemia $p < 0.001$.

Tabla 4. Distribución del Área Bajo la Curva de los resultados de la medición de β HB a un punto de corte ≥ 1.2 mmol/Lt en relación con la identificación de patologías en el puerperio temprano en bovinos de leche

| Resultado de la prueba | Área Bajo la Curva | | | Intervalo de confianza 95% Asintótico | |
|------------------------|--------------------|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------|
| | Área | Error Estándar ^a | Significancia Asintótica ^b | Inferior | Superior |
| Hipercetonemia | 0.971 | 0.005 | 0.001 | 0.961 | 0.982 |
| Fiebre de Leche | 0.494 | 0.056 | 0.912 | 0.385 | 0.603 |
| Retención de placenta | 0.479 | 0.054 | 0.704 | 0.373 | 0.584 |
| Mastitis | 0.477 | 0.054 | 0.680 | 0.371 | 0.582 |
| Cojera | 0.493 | 0.056 | 0.905 | 0.384 | 0.602 |
| Metritis | 0.515 | 0.058 | 0.790 | 0.402 | 0.628 |

^aBajo la suposición no paramétrica

^bHipótesis nula: área verdadera = 0,5, $P < 0.05$ es estadísticamente significativo

DISCUSIÓN

La prevalencia de cetosis durante la segunda semana posparto (7.9%), observada en el presente estudio fue menor a la reportada por otros estudios en Alemania (9.6%) (Mahrt, Burfeind, & Heuwieser, 2015) y México (29.1%) (Mellado, Dávila, Gaytán, & García, 2018) durante el periodo de 7–15 días posparto. El mismo comportamiento se observó al comparar con estudios que se realizaron durante los primeros 21 días posparto en Colombia (8.3% y 48.6%)(Brunner et al., 2019; Garzón Audor & Oliver Espinosa, 2018) y estudios de América del sur donde la prevalencia estuvo alrededor del 10.7% (Brunner et al., 2019). La prevalencia de cetosis clínica (0.6%) (basado en las concentraciones

séricas de β HB y no en signos clínicos) fue menor a la reportada por otros estudios de Colombia (6.0 %), (Garzón Audor & Oliver Espinosa, 2018) (8), Holanda (11.6%)(5) , Canadá (3,7%) (Seifi et al., 2011) y México (10.8%)(Mellado, Dávila, Gaytán, Macías-Cruz, et al., 2018). La prevalencia de cetosis subclínica también fue menor comparado a lo encontrado en el altiplano cundiboyacense de Colombia (42.6% y 8%) (Garzón Audor & Oliver Espinosa, 2018), Inglaterra (17%) (1) y Holanda (47.2%)(Vanholder et al., 2015).

La explicación de estos resultados puede depender de las diferencias en la estabilidad de la oferta forrajera que ofrecen los sistemas productivos de pastoreo (Compton et al., 2015; Garzón Audor & Oliver Espinosa, 2018) y estabulados (Total Mixed Rations - TMR), que pueden afectar significativamente la producción de leche y la proporción de ácidos grasos volátiles cetogénicos (Butirato y acetato) ó glucogénicos (Propionato) (Smith, 2013), producidos por las bacterias ruminales (Miettinen & Huhtanen, 2010; Shingfield, Jaakkola, & Huhtanen, 2002).

La evaluación de la condición corporal se ha utilizado en la mayoría de estudios como un indicador del balance energético (Rathbun et al., 2017; Roche et al., 2015), estos coinciden con nuestros resultados en que los animales con mayor CC >3-3.5 tienen mayor riesgo de presentar cetosis, que según la definición de (Gordon et al., 2013) y (Garzon & Oliver, 2018) puede ser clasificada como Tipo 2 o secundaria y ocurre durante el parto o el posparto temprano porque la lipólisis inducida por el BEN o por el efecto de la disminución de consumo de alimento causado por la presentación concomitante de enfermedades, sumado al incremento en las concentraciones de AGNEs circulantes, resultan en una producción excesiva de cuerpos cetónicos debido a que

se incrementa la actividad mitocondrial de la enzima Carnitil-Palmitoil Transferasa I (CPT-1) (Thomas H. Herdt, 2000) y no hay suficiente disponibilidad de propionato u oxalacetato provenientes de la dieta, los cuales son a su vez son precursores de gluconeogénesis para incorporar glucosa al ciclo de Krebs (Hanson & Owen, 2013) (Smith, 2013). Los AGNE también pueden ser re-esterificados a triglicéridos en el citosol del hepatocito y se acumulan en el hígado, debido a que su transporte depende de una lipoproteína de muy baja densidad, cuya síntesis y secreción es baja en los rumiantes, lo que representa, a su vez, más producción de cuerpos cetónicos e infiltración grasa del hígado particularmente en animales con una condición corporal alta, como ha sido observado en otros reportes en sistemas lecheros bajo condiciones de pastoreo donde el riesgo de cetosis ha sido mayor (OR = 5.25, P = 0.018) tanto en Argentina (Garro et al., 2014) como en Colombia (RR = 3.35, P = 0.02) (Garzón-Audor & Oliver-Espinosa, 2019).

El número de partos ha sido un factor importante en la presentación de hipercetonemia y de cetosis bovina. En este estudio, animales con tres o más partos tuvieron menor prevalencia de cetosis (10%), comparado con lo observado en un estudio en Alemania (17 - 20%) (Ruoff, Borchardt, Mahrt, & Heuwieser, 2016). Sin embargo, el riesgo de hipercetonemia incrementó con el número de partos, así, animales con dos (OR: 3.1, IC 95% (1.3 - 7.1) P=0.009) y tres o más partos (OR: 3.7, IC 95 (1.7 - 7.8) P=0.001) tuvieron mayor riesgo, respectivamente, en comparación con los animales de primer parto como lo han reportado otros estudios (Vanholder et al., 2015), esto puede estar asociado a que la producción de leche tiende a aumentar con el número de lactancias (Roche et al., 2015), lo cual incrementa los requerimientos energéticos generando cetosis primaria (Garzon &

Oliver, 2018; Gordon et al., 2013). De esta forma, la inducción de lipólisis ocasionada por las decrecientes concentraciones de glucosa al inicio de la lactancia o por la presentación de enfermedades concomitantes, pueden dar lugar al incremento excesivo de la concentración de Acetil-CoA en la mitocondria y déficit de oxalacetato, generando la formación excesiva tanto de β HB como de Acetoacetato en circulación (Thomas H. Herdt, 2000), por tanto puede ser fácilmente detectado en sangre, lo cual puede facilitar el diagnóstico.

De la misma forma se ha documentado la relación existente entre la presentación de enfermedades puerperales y la cetosis bovina. Sin embargo, la prevalencia de fiebre de leche observada en este estudio (1.2%) fue similar al 1.3 y 1.7% reportados en Canadá y Europa, respectivamente (Berge & Vertenten, 2014; Seifi et al., 2011) y menor al 3.3% encontrado en el altiplano Cundi-boyacense Colombiano (Garzón Audor & Oliver Espinosa, 2018). A pesar de la variación en la prevalencia, los estudios han coincidido en establecer que los animales que presentan fiebre de leche tienen mayor riesgo de presentar cetosis al igual que este estudio (OR: 11.6, IC 95% (3.79 – 35.40) $P=0.0001$), aunque el riesgo reportado fue menor (OR = 2.0, IC 95% (1.3 – 3.1) $P<0.01$) (Berge & Vertenten, 2014). Aunque los estudios son distintos por el tipo de manejo de los animales, los resultados se pueden explicar por la disminución de consumo de alimento o anorexia que se observa durante la etapa 2 de los signos clínicos de la hipocalcemia, sin embargo, la duración de esta etapa no supera las 72 horas durante el posparto temprano (G. R. Oetzel, 1988). Por otra parte, otro estudio ha encontrado la hipocalcemia subclínica como un factor de riesgo (OR: 5.47 IC 95% (1.80 – 16.65) $p<0.001$) para la presentación de cetosis (Rodríguez, Arís, & Bach, 2017), aunque no encontró una asociación

causal, tal vez porque diferentes mecanismos pueden alterar la producción de leche y el metabolismo de la glucosa, por ejemplo, Schlumbohm y Harmeyer (1990) (citados por (Rodríguez et al., 2017)) observaron que la hipocalcemia en lechones induce reducción del uso de glucosa, que parece estar mediada por los bajos niveles de insulina, generados por la hipocalcemia. Adicionalmente, otros autores argumentan que la fiebre de leche debe ser considerada como una covariable en estudios de cetosis, debido a que comparten la susceptibilidad de presentación dependiendo del manejo del periodo de transición (Seifi et al., 2011; Suthar et al., 2013).

Otras enfermedades de ocurrencia común en el puerperio, como la retención de membranas fetales, constituyó un riesgo para la presentación de cetosis en este estudio (OR:7.9, IC 95% (1.9 – 32.4) $p=0.004$), al igual que ha sido reportada en otros estudios como un factor de riesgo para la cetosis de tipo II (Garzón-Audor & Oliver-Espinosa, 2019; Gordon et al., 2013), y cuya ocurrencia se ha explicado fisiológicamente por la disminución de consumo de alimento (2 – 6 Kg/Día) que ocurre cuando se desarrollan signos clínicos de metritis, (Huzzey 2007, citado por (Garzón-Audor & Oliver-Espinosa, 2019)). Curiosamente, en este estudio ninguno de los animales con historia de retención se observó o reportó con metritis clínica. Con base en esto podría ser válido atribuir como posible asociación causal la disminución de consumo inducida por la retención de membranas fetales (Dervishi, Zhang, Hailemariam, Dunn, & Ametaj, 2016) o tal vez la mayor cantidad de NEFA circulantes observadas durante el posparto de vacas con retención de placenta en comparación con las que no presentan la enfermedad (Civelek, Aydin, Cingi, Yilmaz, & Kabu, 2010).

Vale la pena aclarar que la relación entre cetosis y la presentación de enfermedad puerperal (OR = 8.9, IC (3.336 – 24.244) P = 0.0001), puede tener una relación bidireccional y multicausal por lo que establecer una relación causal y temporal entre estas es difícil en muchos casos ya que una puede ser la consecuencia de otra (Benedet et al., 2019; Garzón-Audor & Oliver-Espinosa, 2019; J.A.A. McArt et al., 2012). No obstante, se puede afirmar que la disminución en el consumo de alimento provocada por la presentación clínica de enfermedades puerperales (Smith, 2013), así como el balance energético negativo típico del postparto, afectan la concentración sanguínea de glucosa y desencadenan lipólisis severa y cetosis primaria hasta en un 30% de animales hipoglicémicos (Dubuc & Buczinski, 2018). Pero también, se ha sido reportado que la cetosis puede causar otras enfermedades posparto como metritis o cojera (Dervishi, Zhang, Hailemariam, Goldansaz, et al., 2016; Zhang et al., 2015), debido al conocido compromiso de la función inmune de la vaca en transición y la resistencia a la insulina, generados por los altos niveles de AGNEs circulante (Contreras & Sordillo, 2011). La IL-6, adipoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α y proteínas de fase aguda como la Haptoglobina y amiloide sérico A (Dervishi, Zhang, Hailemariam, Goldansaz, et al., 2016; Zhang et al., 2015), los cuales favorecen la presentación de estas entidades porque desencadenan alteraciones inflamatorias en el útero, favoreciendo infecciones secundarias (Dervishi, Zhang, Hailemariam, Goldansaz, et al., 2016). Por otra parte, la inducción de estos factores facilita el mecanismo de acción del ácido lipoteicoico y lipopolisacáridos producidos por bacterias ruminales, pudiendo causar inflamación o necrosis de la microvasculatura periférica y cojera (Zhang et al., 2015).

Aunque se ha observado que las concentraciones séricas de β HB ≥ 1.2 (22) o ≥ 1.1 mmol/Lt (16) en sangre y 0.10 mmol/Lt en leche (9) incrementan entre 4.7 (IC%(2.06 – 10.91) $p=0.0003$) - 14.7 (IC 95% (7.2 – 29.8) $p<0.01$) (Berge & Vertenten, 2014) veces el riesgo de manifestar signos clínicos de cetosis, en este estudio no se identificaron animales con signos clínicos de esta enfermedad. Al evaluar la posibilidad de utilizar la concentración sérica de β HB (mMol/Lt) como predictor de enfermedad puerperal.

La hipercetonemia o acetonemia se consideró como buen predictor de enfermedad puerperal aunque la probabilidad condicional de que un animal con un resultado positivo a la prueba esté enfermo y la proporción de animales enfermos y positivos sean bajas (Sen: 10.2%; VPP: 59.4%); La hipercetonemia definida como la concentración sérica de β HB a un punto de corte de 1.2 mmol/Lt mostró ser eficiente en identificar individuos con una condición clínica postparto con una Sensibilidad de 89.8% y especificidad del 93.4%, sin embargo, no logra de manera acertada ser un buen método de diagnóstico para enfermedades específicas del posparto ya que su sensibilidad varió entre el 0-50%, pero su especificidad varió entre 91.8 – 92.6% con lo cual el hallazgo de concentraciones de β HB ≥ 1.2 mmol/Lt permitió identificar adecuadamente a aquellos animales que no tenían ninguna condición clínica postparto (Erb, 2011). Esto adicionalmente se confirmó con los bajos valores positivos predictivos observados (0 – 59.4%) y especialmente al observar el rango de valores predictivos negativos (95.6- 99.9%), lo que indica claramente que la prueba es útil para descartar hipercetonemia en animales con otras condiciones clínicas (Erb, 2011). De manera similar al observar los resultados de interpretación de la prueba utilizando la el Índice de Posibilidad Positivo

(IP+), se pudo observar que la prueba podía ser eficiente en la identificación de animales que tuvieron retención de placenta (IP+=10.5) o enfermedad puerperal (IP+=13.6). En un estudio se observó que las concentraciones séricas β HB superiores a 1.0 y hasta 1.7 mmol/Lt estuvieron asociadas, pero no fueron predictores en los casos de desplazamiento de abomaso (IP+ = 1.87 - 3.1), cetosis clínica (IP+ = 2.17 - 3.8) o metritis (IP+ = 2.01 - 2.13) (Duffield et al., 2009; Seifi et al., 2011). En otro estudio el IP fue menor a 5 cuando se definió la prevalencia de cetosis clínica, metritis, desplazamiento de abomaso y cojera (Suthar et al., 2013). En este trabajo animales con niveles de β HB ≥ 1.2 mmol/Lt se consideran en condición de hipercetonemia, y no de cetosis clínica o subclínica; por la ausencia de signos clínicos de la enfermedad y datos de producción y calidad de leche.

Una forma adicional de ver la eficiencia del punto de corte de la concentración de β HB ≥ 1.2 mmol/Lt y su relación con la identificación de patologías en el puerperio temprano, basado en el uso de curvas ROC, reveló que en el caso de hipercetonemia el área bajo la curva ABC = 0.971, $p < 0.05$) fue altamente precisa para detectar casos de cetosis al mencionado punto de corte, esto es diferente a lo reportado por estudios en los que se observó una relación mucho menos precisa (ABC = 0.6 - 0.84) cuando el punto de corte varió de 1.1 - 1.4 mmol/Lt (Compton et al., 2015; Suthar et al., 2013). La diferencia entre investigaciones ponen en manifiesto la importancia de la definición de un punto de corte adecuado a la hora de validar una prueba de diagnóstico y resalta la importancia de considerar las diferencias inherentes al manejo de los sistemas de producción de leche (Brunner et al., 2019; Tatone et al., 2016) el tipo de alimentación y su efecto sobre la producción de Ácidos Grasos Volátiles a nivel ruminal (Miettinen &

Huhtanen, 2010; Shingfield et al., 2002) en asocio con los factores que determinan el nivel de producción, la condición corporal al periparto (Rathbun et al., 2017) y los factores de riesgo que favorecen la presentación de enfermedades puerperales y el riesgo de cetosis (Brunner et al., 2019; Compton et al., 2015; Daros et al., 2017; Garro et al., 2014; Garzón-Audor & Oliver-Espinosa, 2019).

En conclusión, las concentraciones séricas de β HB \geq 1.2 mmol/Lt sirven para alertar no solamente sobre la presentación de cetosis, sino de condiciones clínicas durante el puerperio, aunque, es un predictor específico de una enfermedad en particular, esto resulta útil en la detección temprana de condiciones que afectan la salud durante el postparto a nivel de hato. Adicionalmente, en condiciones de pastoreo la condición corporal alta, el número de partos, la presentación de enfermedad puerperal, fiebre de leche o retención de placenta son factores de riesgo para la presentación de cetosis, lo cual resalta la necesidad implementar estrategias de monitoreo y prevención de estos factores en el control de esta entidad.

REFERENCIAS

- Benedet, A., Manuelian, C. L., Zidi, A., Penasa, M., & De Marchi, M. (2019). Invited review: β -hydroxybutyrate concentration in blood and milk and its associations with cow performance. *Animal*, 1–14. <https://doi.org/10.1017/S175173111900034X>
- Berge, A. C., & Vertenten, G. (2014). A field study to determine the prevalence, dairy herd management systems, and fresh cow clinical conditions associated with ketosis in western European dairy herds. *Journal of Dairy Science*, 97(4), 2145–2154. <https://doi.org/10.3168/jds.2013-7163>
- Brunner, N., Groeger, S., Canelas Raposo, J., Bruckmaier, R. M., & Gross, J. J. (2019). Prevalence of subclinical ketosis and production diseases in dairy cows in Central and South America, Africa, Asia, Australia, New Zealand, and Eastern Europe. *Translational Animal*

- Science*, 3(1), 102–112. <https://doi.org/10.1093/tas/txy102>
- Civelek, T., Aydin, I., Cingi, C. C., Yilmaz, O., & Kabu, M. (2010). Serum Non-Esterified Fatty Acids and Beta-Hydroxybutyrate in Dairy Cows with Retained Placenta. *Animals*, 8318(2), 85–92. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e3283638104>
- Compton, C. W. R., Young, L., & McDougall, S. (2015). Subclinical ketosis in post-partum dairy cows fed a predominantly pasture-based diet: defining cut-points for diagnosis using concentrations of beta-hydroxybutyrate in blood and determining prevalence. *New Zealand Veterinary Journal*, 63(5), 241–248. <https://doi.org/10.1080/00480169.2014.999841>
- Contreras, G. A., & Sordillo, L. M. (2011). Lipid mobilization and inflammatory responses during the transition period of dairy cows. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 34(3), 281–289. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2011.01.004>
- Dann, H. M., & Drackley, J. K. (2005). Carnitine Palmitoyltransferase I in Liver of Periparturient Dairy Cows: Effects of Prepartum Intake, Postpartum Induction of Ketosis, and Periparturient Disorders. *Journal of Dairy Science*, 88(11), 3851–3859. [https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302\(05\)73070-8](https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(05)73070-8)
- Daros, R. R., Hötzel, M. J., Bran, J. A., LeBlanc, S. J., & von Keyserlingk, M. A. G. (2017). Prevalence and risk factors for transition period diseases in grazing dairy cows in Brazil. *Preventive Veterinary Medicine*, 145, 16–22. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2017.06.004>
- Dervishi, E., Zhang, G., Hailemariam, D., Dunn, S. M., & Ametaj, B. N. (2016). Occurrence of retained placenta is preceded by an inflammatory state and alterations of energy metabolism in transition dairy cows. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 7(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s40104-016-0085-9>
- Dervishi, E., Zhang, G., Hailemariam, D., Goldansaz, S. A., Deng, Q., Dunn, S. M., & Ametaj, B. N. (2016). Alterations in innate immunity reactants and carbohydrate and lipid metabolism precede occurrence of metritis in transition dairy cows. *Research in Veterinary Science*, 104, 30–39. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2015.11.004>
- Dubuc, J., & Buczinski, S. (2018). Short communication: Cow- and herd-level prevalence of hypoglycemia in hyperketonemic postpartum dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 101(4), 3374–3379. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13773>
- Duffield, T. F. (2000). Subclinical ketosis in lactating dairy cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 16(2), 231–253.
- 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. *Journal of Dairy Science*, 92(2), 571–580. <https://doi.org/10.3168/jds.2008-1507>
- Erb, H. N. (2011). Prior probability (the pretest best guess) affects predictive values of diagnostic tests. *Veterinary Clinical Pathology*, 40(2), 154–158. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2011.00315.x>
- Garro, C. J., Mian, L., & Cobos Roldán, M. (2014). Subclinical ketosis in dairy cows: Prevalence and risk factors in grazing production system. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 98(5), 838–844. <https://doi.org/10.1111/jpn.12141>
- Garzón-Audor, A., & Oliver-Espinosa, O. (2019). Incidence and risk factors for ketosis in grazing dairy cattle in the Cundi-Boyacencian Andean plateau, Colombia. *Tropical Animal Health and Production*. <https://doi.org/10.1007/s11250-019-01835-z>
- Garzon, A. ., & Oliver, O. J. (2018). Epidemiología de la cetosis en bovinos: una revisión. *Revista CES*, 13(1), 43–61. <https://doi.org/10.21615/cesmvz.13.1.4>.
- Garzón Audor, A. M., & Oliver Espinosa, O. J. (2018). Incidencia y prevalencia de cetosis clínica y subclínica en ganado en pastoreo en el altiplano Cundiboyacense, Colombia. *CES Medicina Veterinaria Y Zootecnia*, 13(2), 121–136. <https://doi.org/10.21615/cesmvz.13.2.3>
- Gordon, J. L., LeBlanc, S. J., & Duffield, T. F. (2013). Ketosis treatment in lactating dairy cattle. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice*, 29(2), 433–445. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2013.03.001>
- Hanson, R. W., & Owen, O. E. (2013). Gluconeogenesis. *Encyclopedia of Biological Chemistry: Second Edition*, 381–386. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-378630-2.00040-2>
- Herdt, T. H. (1988). Fuel homeostasis in the ruminant. *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*, 4(2), 213–231. [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)31045-8](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)31045-8)
- Herdt, T. H. (2000). Ruminant Adaptation to Negative Energy Balance. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 16(2), 215–230. [https://doi.org/10.1016/s0749-0720\(15\)30102-x](https://doi.org/10.1016/s0749-0720(15)30102-x)
- Holtenius, P., & Holtenius, K. (1996). New aspects of ketone bodies in energy metabolism of dairy cows: a review. *Zentralblatt Fur Veterinarmedizin. Reihe A*, 43(10), 579–587.
- Mahrt, A., Burfeind, O., & Heuwieser, W. (2015). Evaluation of hyperketonemia risk period and screening protocols for early-lactation dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 98(5), 3110–3119. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8910>
- McArt, J. A. A., Nydam, D. V., & Oetzel, G. R. (2012). Epidemiology of

- subclinical ketosis in early lactation dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 95(9), 5056–5066. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-5443>
- McArt, J. A. A., Nydam, D. V., Oetzel, G. R., Overton, T. R., & Ospina, P. A. (2013). *Elevated non-esterified fatty acids and β -hydroxybutyrate and their association with transition dairy cow performance*. *Veterinary Journal* (Vol. 198). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.08.011>
- McGee, S. (2002). *Simplifying likelihood ratios*. *Journal of general internal medicine* (Vol. 17).
- Mellado, M., Dávila, A., Gaytán, L., & García, E. (2018). Risk factors for clinical ketosis and association with milk production and reproduction variables in dairy cows in a hot environment, 1611–1616.
- Mellado, M., Dávila, A., Gaytán, L., Macías-Cruz, U., Avendaño-Reyes, L., & García, E. (2018). Risk factors for clinical ketosis and association with milk production and reproduction variables in dairy cows in a hot environment. *Tropical Animal Health and Production*, 50(7), 1611–1616. <https://doi.org/10.1007/s11250-018-1602-y>
- Miettinen, H., & Huhtanen, P. (2010). Effects of the Ratio of Ruminant Propionate to Butyrate on Milk Yield and Blood Metabolites in Dairy Cows. *Journal of Dairy Science*, 79(5), 851–861. [https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302\(96\)76434-2](https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(96)76434-2)
- Oetzel, G. (2007). Herd-level ketosis–diagnosis and risk factors. *Dairy Herd Problem Investigation Strategies*, 67–91.
- Oetzel, G. R. (1988). Parturient paresis and hypocalcemia in ruminant livestock. *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*, 4(2), 351–364. [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)31053-7](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)31053-7)
- Rathbun, F. M., Pralle, R. S., Bertics, S. J., Armentano, L. E., Cho, K., Do, C., ... White, H. M. (2017). Relationships between body condition score change, prior mid-lactation phenotypic residual feed intake, and hyperketonemia onset in transition dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 100(5), 3685–3696. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-12085>
- Roche, J. R., Meier, S., Heiser, A., Mitchell, M. D., Walker, C. G., Crookenden, M. A., ... Kay, J. K. (2015). Effects of precalving body condition score and prepartum feeding level on production, reproduction, and health parameters in pasture-based transition dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 98(10), 7164–7182. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-9269>
- Rodríguez, E. M., Arís, A., & Bach, A. (2017). Associations between subclinical hypocalcemia and postparturient diseases in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 100(9), 7427–7434. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-12210>

- Ruoff, J., Borchardt, S., Mahrt, A., & Heuwieser, W. (2016). Effects of Hyperketonemia within the First Six Weeks of Lactation on Milk Production and Reproductive Performance. *Advances in Dairy Research*, 4(4). <https://doi.org/10.4172/2329-888x.1000165>
- Seifi, H. A., LeBlanc, S. J., Leslie, K. E., & Duffield, T. F. (2011). Metabolic predictors of post-partum disease and culling risk in dairy cattle. *Veterinary Journal*, 188(2), 216–220. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.04.007>
- Shingfield, K. J., Jaakkola, S., & Huhtanen, P. (2002). Effect of forage conservation method, concentrate level and propylene glycol on diet digestibility, rumen fermentation, blood metabolite concentrations and nutrient utilisation of dairy cows. *Animal Feed Science and Technology*, 97(1–2), 1–21. [https://doi.org/10.1016/S0377-8401\(02\)00006-8](https://doi.org/10.1016/S0377-8401(02)00006-8)
- Smith, B. P. (2013). *Large Animal Internal Medicine* (Elsevier). <https://doi.org/10.3168/jds.2011-4239>
- Song, Y., Li, N., Gu, J., Fu, S., Peng, Z., Zhao, C., ... Liu, G. (2016). β -Hydroxybutyrate induces bovine hepatocyte apoptosis via an ROS-p38 signaling pathway. *Journal of Dairy Science*, 99(11), 9184–9198. <https://doi.org/https://doi.org/10.3168/jds.2016-11219>
- Suthar, V. S., Canelas-Raposo, J., Deniz, A., & Heuwieser, W. (2013). Prevalence of subclinical ketosis and relationships with postpartum diseases in European dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 96(5), 2925–2938. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-6035>
- Tatone, E. H., Duffield, T. F., LeBlanc, S. J., DeVries, T. J., & Gordon, J. L. (2017). Investigating the within-herd prevalence and risk factors for ketosis in dairy cattle in Ontario as diagnosed by the test-day concentration of β -hydroxybutyrate in milk. *Journal of Dairy Science*, 100(2), 1308–1318. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11453>
- Tatone, E. H., Gordon, J. L., Hubbs, J., LeBlanc, S. J., DeVries, T. J., & Duffield, T. F. (2016). A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of point-of-care tests for the detection of hyperketonemia in dairy cows. *Preventive Veterinary Medicine*, 130, 18–32. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2016.06.002>
- Vanholder, T., Papen, J., Bemers, R., Vertenten, G., & Berge, A. C. B. (2015). Risk factors for subclinical and clinical ketosis and association with production parameters in dairy cows in the Netherlands. *Journal of Dairy Science*, 98(2), 880–888. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8362>
- Xu, S., Wu, Z., Zou, Y., Li, S., & Cao, Z. (2017). Evaluation of a Hand-Held Meter to Detect Subclinical Ketosis in Dairy Cows. *Advances in Dairy Research*, 5(2), 2–5. <https://doi.org/10.4172/2329-888x.1000173>

Zhang, G., Hailemariam, D., Dervishi, E., Deng, Q., Goldansaz, S. A., Dunn, S. M., & Ametaj, B. N. (2015). Alterations of innate immunity reactants in transition dairy cows before clinical signs of lameness. *Animals*, 5(3), 717–747. <https://doi.org/10.3390/ani5030381>

Anexos

Anexo 1: Instrucciones para autores

Revista UDCA:

<https://revistas.udca.edu.co/index.php/ruadc/index>

Instrucciones para autores:

<https://revistas.udca.edu.co/index.php/ruadc/information/authors>

Revista de MVZ Cordoba:

<https://revistas.unicordoba.edu.co/index.php/revistamvz/index>

Instrucciones para autores:

<https://revistas.unicordoba.edu.co/index.php/revistamvz/about/submissions>

