

# MARCADORES BIOQUÍMICOS SANGUÍNEOS EN EL DIAGNÓSTICO Y CONTROL DE TRASTORNOS METABÓLICOS EN VACAS LECHERAS

Fernando G Wittwer M, MV, MVSC.

Laboratorio de Patología Clínica, Fac. de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile.  
[fwittwer@uach.cl](mailto:fwittwer@uach.cl)

## Enfermedades de la producción y estrés metabólico en vacas

La intensificación de los sistemas productivos junto a la selección genética de los animales ha incrementado la producción animal. Paralelamente, se han impuesto mayores exigencias metabólicas a los animales predisponiéndolos a desarrollar las *enfermedades de la producción*. Éstas se producen debido a un desequilibrio entre los ingresos, circulación y egresos de uno o más metabolitos en el organismo, alejando sus concentraciones de los límites fisiológicos. En estas circunstancias se desarrollan alteraciones bioquímicas y fisiológicas que inicialmente condicionan mermas productivas y de fertilidad en el rebaño que culminan en trastornos clínicos e incluso la muerte de animales. Para prevenirlas es fundamental mantener el equilibrio entre la cantidad de un nutriente que ingresa, es absorbida, circula en la sangre, es depositada en los compartimientos u órganos de reserva y egresa por conceptos de mantención y producción.

Los trastornos metabólicos en los rumiantes son en su mayoría relacionados con desequilibrios nutricionales, incluidos las carencias nutricionales simples producto de mezcla incompleta de la dieta o un manejo alimentario inadecuados, o bien por problemas más complejos asociados a las interacciones entre la nutrición, el ambiente y el manejo (Cuadro 1). Su presentación es más frecuente en animales manejados en condiciones de pastoreo, debido a la elevada variación en la disposición y contenido de nutrientes de los pastos utilizados como forrajes, asociadas a características de suelo, composición botánica y estado de desarrollo de los pastos y sus cambios estacionales y diarios. Los desequilibrios nutricionales afectan a un grupo de animales en un rebaño, generalmente los metabólicamente más susceptibles, que corresponden a los mayormente exigidos desde el punto de vista productivo, vale decir vacas en el período de transición, ovejas al final de gestación, animales en crecimiento, los que comúnmente cursan inicialmente con una alteración en su salud de tipo sub-clínica o inaparente. Es en esta condición que se requiere de un método de diagnóstico o evaluación de balance metabólico oportuno, antes que la producción de los animales se vea afectada.

Cuadro 1. Alteraciones metabólicas en vacas

Carencia o disfunción	Alteraciones metabólicas
➤ Carencia de energía	BEN, cetosis o acetonemia tipo 1 y 2, hígado graso
➤ Desbalance de proteínas	Desnutrición proteica, asincronía ruminal RDP/E°
➤ Disfunción ruminal	Acidosis ruminal sub aguda “SARA”, acidosis láctica, desvío a la izquierda del abomaso
➤ Disfunción mineral	Hipocalcemia, paresia puerperal, tetania hipomagnesémica
➤ Carencia mineral	Mg, P, Na, Se, Cu, Zn, Fe, Co, I

El período de transición de la vaca lechera (3 semanas preparto a 3 semanas posparto) constituye el de mayor exigencia para mantener su homeostasia, producto de los cambios fisiológicos, nutricionales, metabólicos e inmunes que se presentan en las 6 semanas alrededor del parto. A ello hay que asociar los cambios de manejo (reagrupamiento, ambientes diferentes) y alimentación (dietas preparto, lactancia) propios del fin de la gestación, parto e inicio de la lactancia. En esta situación la capacidad homeorrética (cambios coordinados en el metabolismo para adaptarse a un nuevo estado fisiológico) se ve sobrepasada produciéndose en la vaca el *estrés metabólico*, definido como la “incapacidad de adaptación fisiológica al

rápido crecimiento fetal, parto y alta demanda de energía para lactancia, con consecuente alteración en la utilización de nutrientes esenciales, favoreciendo la presentación de trastornos metabólicos, procesos inflamatorios y el estrés oxidativo” (Figura 1).

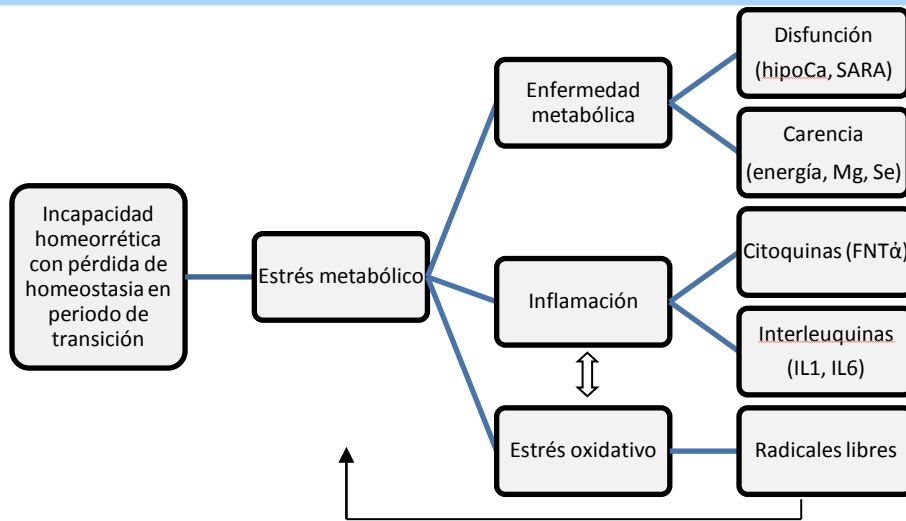


Figura 1. Causa y consecuencias del estrés metabólico de vacas en transición (Adaptado de Sordillo y Mavangira, 2014).

El estrés metabólico genera significativas pérdidas económicas en la industria ganadera, limitando la productividad de las vacas y originando enfermedades. Al respecto, se describe que el 30 al 50% de las vacas cursan con una enfermedad durante el período de transición (Figura 2), constituyendo con ello preocupación no solo productiva sino también asociada al bienestar animal. De allí que la determinación de la concentración de analitos cuyas concentraciones son influidas por el estatus metabólico de los nutrientes en el organismo, se realiza frecuentemente en muestras de sangre, leche y orina de vacas lecheras. Su determinación permite evaluar la condición o balance metabólico nutricional de los animales e identificar tempranamente los trastornos metabólicos que afectan de forma clínica o subclínica los rebaños.

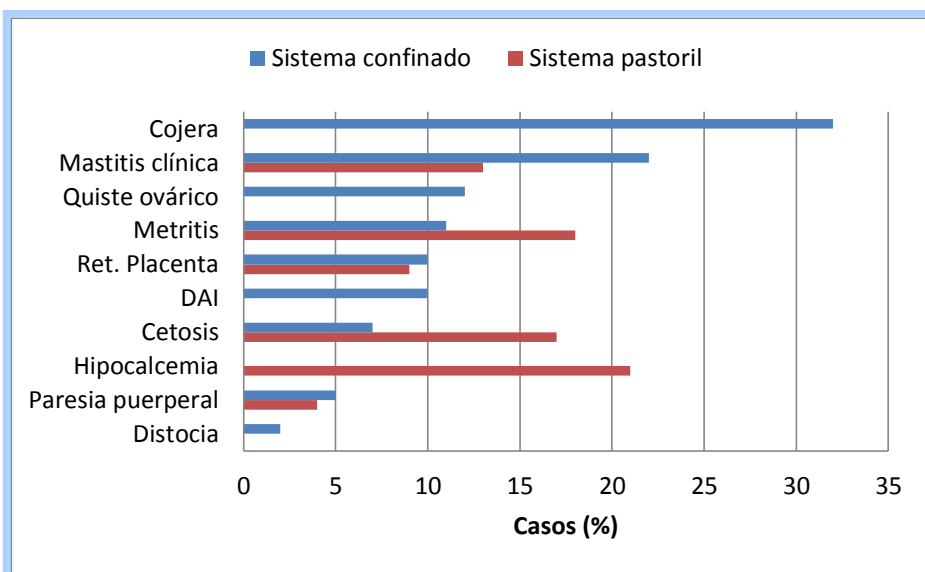


Figura 2. Enfermedades asociadas al estrés metabólico de vacas lecheras en sistemas confinado de USA y Europa (Sordillo y Mavangira, 2014) y (b) pastoril de Chile (Sepúlveda-Varas et al. 2015).

### **Perfil metabólico (PM)**

Los análisis bioquímicos clínicos para individuos se han utilizado rutinariamente en las prácticas veterinarias, es así que exámenes de campo o al lado de la vaca, como las pruebas rápidas para la cetosis, hipocalcemia puerperal, pH ruminal, inmunoglobulinas en terneros, constituyen un apoyo del laboratorio al diagnóstico de enfermedades metabólicas y alteraciones de salud de los animales. Sin embargo, hoy en día la medicina individual en animales de producción tiene un uso limitado, mientras que los procedimientos de diagnóstico de rebaño constituyen una herramienta útil para monitorear, diagnosticar y controlar enfermedades que afectan a grupos de individuos.

Los marcadores bioquímicos corresponden a analitos que pueden ser cuantificados en muestras de tejidos como sangre o fluidos corporales como leche u orina de un animal o en un grupo en el rebaño, y que definen el grado de equilibrio metabólico logrado mediante la “homeorresis”, que corresponde al mecanismo que regula y coordina los cambios en los procesos metabólicos de tejidos del animal que son requeridos para sostener una condición o carga fisiológica, como sucede en el período de transición, especialmente al inicio de la producción láctea. Basado en este concepto y la idea que “lo que nos es medido difícilmente puede ser corregido”, en los años setenta se comenzó a utilizar en Europa los "perfiles metabólicos" (PM), técnica que se ha ido adaptado a diferentes sistemas y especies productivas, incorporando nuevos marcadores o formas de aproximación, acorde con las realidades locales y los avances científicos y tecnológicos.

Un **PM** es definido como un conjunto de análisis bioquímicos realizados en un momento definido con el propósito de monitorear la salud metabólica del rebaño y contribuir a establecer las alteraciones metabólicas y enfermedades que afectan la producción. Es un examen complementario utilizado en la evaluación y diagnóstico de las “*enfermedades de la producción*” que se analiza, en uno o más grupos de animales representativos del rebaño, en los que se determinan bio-marcadores indicadores del balance metabólico nutricional y del estrés metabólico. Los resultados obtenidos se comparan con intervalos de referencia poblacionales (IR) o umbrales críticos (cut-off), indicando así el grado de adecuación de las principales vías metabólicas relacionadas con energía, proteína y minerales, la funcionalidad de órganos vitales para la producción como el hígado y el grado de salud o bienestar de los animales. Su mayor utilidad se ha centrado en el estudio de los desbalances metabólicos nutricionales que se presentan en las vacas lecheras durante el período de transición e inicio de la lactancia. Su empleo se ha promovido bajo dos sistemas, a) evaluación a nivel de individuos como indicador para *estimar el riesgo* de presentación de trastornos metabólicos e inflamatorios en las vacas en transición y b) a nivel de rebaño para hacer una *prospección de los desbalances metabólicos* asociados a una inadecuada alimentación o manejo en lotes de vacas agrupadas acorde a su condición fisiológica, productiva o sanitaria.

**Evaluación de riesgo.** Este sistema emplea la determinación de bio-marcadores o analitos muy definidos durante el período de transición de vacas lecheras con el propósito de establecer el riesgo que individuos de un rebaño cursen posteriormente con enfermedades específicas. Los primeros trabajos en esta línea fueron realizados por Sommer en Alemania quien describió la metafilaxis como parte de la medicina preventiva de rebaños al demostrar que un diagnóstico temprano basado en la determinaciones séricas de colesterol y AST en vacas preparto, permite identificar vacas en riesgo, las que al ser tratadas preventivamente disminuye en ellas la presentación de enfermedades en el posparto (Cuadro 2). Bajo este enfoque, se determina en algunos animales la concentración sanguínea de un analito en un período definido y sus resultados se comparan con un umbral crítico predefinido. Las vacas con resultados sobre o bajo los puntos de corte definen el mayor riesgo que cursen posteriormente con una patología definida. Considerando que la mayor presentación de trastornos metabólicos, como cetosis y desvío del abomaso e inflamatorios como mastitis y metritis es al final del período de transición e inicio de la lactancia, la estrategia de muestreo se concentra previo a su presentación por ello la mayor carga de muestras se ubica en el preparto o inmediatamente después del parto.

Cuadro 2. Efecto de una metafilaxis basada en la determinación de colesterol y AST séricos (hipocolesterolemia o AST aumentado) en la presentación de enfermedades en el posparto de vacas.

	Tratadas (n=202)	Control (n=283)
Retención de placenta	5%	9%
Enfermedad metabólica	2%	12%
Endometritis	8%	25%
Disfunción ovárica	11%	19%
Mastitis	1%	8%

*Adaptado de Sommer, 1975*

Esta técnica se ha empleado mayormente para definir las vacas que cursan con balance energético negativo (BEN), y su mayor riesgo de enfermar en el posparto; con dicho propósito se utiliza la determinación de ácidos grasos no esterificados (NEFA) y  $\beta$ OHbutirato (BHB) en sangre, de igual manera se ha utilizado las determinaciones de colesterol sérico preparto y posparto y de calcio sérico. Todas ellas se asocian con incremento en las presentaciones de metritis y otras enfermedades del posparto. (Cuadro 3).

Cuadro 3. Asociaciones entre concentraciones séricas de ácidos grasos libres, (NEFA);  $\beta$ hidroxi-butirato (BHB) y calcio (Ca), de vacas en transición con el riesgo de presentación de enfermedades al posparto.

Analito	Punto de corte	Días del parto	Enfermedad	Riesgo	Referencia
NEFA	1,1 mmol/L	-21 a -3	Todas	2,1	Van Saun 2006
“	0,5 ”	3 a 21	Todas	4,2	“
“	0,3	-14 a -3	K+DA+RP+M	1,6	Ospina et al. 2013
“	0,6	3 a 14	“	1,9	“
BHB	1,0	3 a 14	“	3,1	“
“	1,2 “	1 a 7	DA	8,0	LeBlanc et al 2005
“	1,2 “	1 a 7	Metritis	3,3	Duffield et al 2009
“	1,0 “	3 a 14	Cetosis	2,8	Ospina et al 2010
Ca	2,0 “	21 a 21	Todas	4,0	Van Saun 2006

\*K= cetosis; DA= desvío de abomaso; RP= retención de placenta; M= metritis

En esta línea destacan los trabajos realizados por Ospina en Cornell-USA valorando BEN, a nivel de individuos, en base al aumento de las concentraciones séricas de NEFA pre y posparto y BHB posparto y su relación con la presentación de enfermedades en el posparto (cetosis subclínica y clínica, desvío de abomaso, retención de placenta y metritis) (Cuadro 4). Se ha señalado que vacas con concentraciones de NEFA preparto de  $>0,3$  y posparto  $>0,7$  mmol/L o de BHB posparto  $>1,0$  mmol/L tienen una menor probabilidad de preñez y su producción de leche se verá disminuida.

Cuadro 4. Concentraciones séricas pre y posparto de ácidos grasos libres, (NEFA) y  $\beta$ hidroxi-butirato (BHB) como predictores de riesgo de enfermedades en el período de transición en vacas lecheras.

Enfermedad	NEFA (mmol/L)*			
	Preparto (-14 a -2 días)		Posparto (3 a 14 días)	
	Punto de corte	Riesgo	Punto de corte	Riesgo
DA**	0,3	2,0	0,7	9,7
Cetosis	0,3	1,8	0,6	5,0
Ret. placenta y metritis	0,4	2,2	-	-

Metritis	-	-	0,4	17,0
Otras	0,3	1,8	0,6	4,4
<b>BHB (mmol/L)*</b>			Posparto (3 a 21 días)	
DA*	-	-	1,0	6,9
Cetosis	-	-	1,0	4,9
Metritis	-	-	0,7	2,3
Otras	-	-	1,0	4,4

\*\*Desvío de abomaso

\*Adaptado de Ospina et al 2010

Los últimos trabajos en esta línea buscan proyectar los resultados de individuos a la salud del rebaño, definiendo la asociación entre el porcentaje de vacas que en el período de transición presentan valores alterados de un analito, con trastornos en la salud, producción o fertilidad en el período de lactancia posterior. De esta forma constituye una **alarma** de futuras pérdidas esperables de mantenerse dicha condición (Cuadro 5). El número de animales a muestrear varía acorde el intervalo de confianza y error diagnóstico aceptados, la precisión y exactitud de la técnica analítica usada, la prevalencia esperada y el número de animales en riesgo. Así para NEFA y BHB en un rebaño de 1000 vacas con 3 a 4 partos diarios, que tendría  $\pm 35$  vacas en riesgo, se deberían muestrear 14 vacas (con IC de 75% y error de  $\pm 10$ ). Actualmente aconsejan usar esta técnica determinando BHB cada 2 semanas en 20 vacas de 3 a 14 días posparto (ejemplo de rebaño de 1000 vacas) y en caso de haber 15% a 40 % de positivas (BHB  $\geq 1,2$  mmol/L), controlar todas las vacas en riesgo dos veces a la semana y tratar las positivas con propilen glicol, si la prevalencia es  $>40\%$  se deben tratar todas las vacas en riesgo desde el día 3 de lactancia por 5 días y continuar el monitoreo bisemanal.

Cuadro 5. Asociación entre el porcentaje de vacas lecheras en transición con concentraciones séricas aumentadas de NEFA o BHB con alteraciones productivas y de fertilidad posterior.

% vacas sobre punto de corte	Analito (en mmol/L)	Días de muestreo referido al parto	Alteración	Magnitud
$\geq 15^*$	NEFA $\geq 0,3$	-3 a -14	Cetosis o DA	3,6 veces
$\geq 15^*$	NEFA $\geq 0,3$	-3 a -14	Prod leche 305 ds	-282 kg/vaca/rebaño
$\geq 15^*$	NEFA $\geq 0,6$	+3 a +14	Prod leche 305 ds	-288 kg/vaca/rebaño
$\geq 15^*$	BHB $\geq 1,2$	+3 a +14	Prod leche 305 ds	-534 kg/vaca/rebaño
$\geq 15^*$	NEFA $\geq 0,3$	-3 a -14	% preñez 70 ds	-1,2 veces
$\geq 15^*$	NEFA $\geq 0,7$	+3 a +14	% preñez 70 ds	-0,9 veces
$\geq 30^{**}$	NEFA $\geq 0,5$	-1 a -7	Prod leche a 1° control	-3 kg/d/vaca
$\geq 15^{**}$	BHB $\geq 0,8$	-1 a -7	Prod leche a 1° control	-4,4 kg/d/vaca
$\geq 30^{**}$	NEFA $\geq 1,0$	+1 a +7	Preñez 1° servicio	0,6 Odds Ratio

Datos de: \*Ospina et al 2013; \*\*Chapinal et al. 2012.

Investigadores italianos (Bertoni et al 2013) enfatizan la importancia de centrar el uso de los marcadores sanguíneos al periodo de transición. Para ello describen la utilidad de evaluar los procesos inflamatorios que se presentan alrededor del parto mediante índices compuestos basados en varios marcadores que denominan “Índice de funcionalidad hepática (LFI)”. Este índice se obtiene de establecer los cambios en las concentraciones séricas de albumina, colesterol y bilirrubina entre los días 3 a 28 posparto, para luego compararlo con un estándar definido, obteniendo con ello una herramienta que permite medir la magnitud de la inflamación en el periparto y su efecto en la producción, fertilidad y salud posterior de la vaca.

**Prospección diagnóstica.** Constituye el enfoque tradicional de los PM descrito por Payne en los setenta en UK, siendo a la fecha la forma más utilizada en la evaluación de la condición metabólica de los rebaños lecheros en Chile. En este examen se determinan varios analitos en muestras de sangre obtenidas de uno o más grupos de vacas seleccionadas del rebaño y cuyos resultados se comparan con sus respectivos intervalos de referencia (IR). Se emplea como examen de aproximación diagnóstica para evaluar el balance metabólico-nutricional e identificar los potenciales factores responsables por la presentación de enfermedades. Este enfoque permite mayor flexibilidad para los períodos de muestreo, siendo su limitante solo el costo de los análisis, situación superada en la actualidad con el empleo de equipos de química clínica automatizados para análisis de multi-analitos en corto tiempo en lotes de muestras y con bajo consumo de reactivos y costo.

El PM evalúa el balance o equilibrio metabólico, así como los cambios que se producen durante el período de transición en la vaca, o de otros períodos críticos en grupos de animales. La prueba tiene un enfoque amplio que incluye analitos que reflejan el balance de energía (NEFA y BHB, colesterol), proteínas (urea y albúmina) y macro y micro minerales (Ca, P, Mg, Na, Cu, Zn, Se). El panel de análisis es flexible pudiendo reducirse o ampliarse según las circunstancias. Habitualmente se incluyen analitos para evaluar la condición de salud hepática (AST, GMD, GGT) y actualmente se está avanzando en la incluir analitos asociados a inflamación y bienestar animal (haptoglobina, globulinas).

La realización de un PM en un rebaño involucra cinco pasos: a) definir el objetivo que motiva realizar el examen; b) definir los exámenes a solicitar, el o los grupos a ser muestreados y obtener las muestras de los animales seleccionados; c) ejecutar los análisis requeridos; d) obtener los resultados individuales y del grupo y comparar con IR y e) interpretar los resultados.

a) **Objetivo.** El perfil metabólico fue diseñado con el propósito de monitorear la salud metabólica del rebaño, identificar vacas metabólicamente superiores y contribuir a determinar las alteraciones metabólicas y en general las enfermedades que afectan la producción. Actualmente se considera que su objetivo es “obtener lo antes posible la opinión de un grupo de animales sobre su condición metabólica nutricional y sanitaria”. Basado en este concepto teórico general un PM está indicado cuando se pretende: a) evaluar y controlar el balance metabólico de un grupo de animales acorde a sus ingresos (nutrición), circulación (capacidad de movilización y regulación interna) y egresos (producción); b) diagnosticar la presencia de trastornos metabólicos en un rebaño; c) establecer la presencia o ausencia de un factor asociado a la presentación de enfermedades en el rebaño y d) servir de instrumento de evaluación metabólica en grupos de animales.

El PM no es un examen de evaluación de una dieta, sino como su nombre lo indica, de evaluación del estado metabólico de un grupo de animales de un rebaño en respuesta a su dieta. Se debe considerar que su correcta aplicación está determinada por la adecuada selección de los animales muestreados y que es esencial integrar los resultados del PM con la información obtenida a partir del análisis de los registros prediales. Bajo estas condiciones es factible evaluar el estado nutricional del rebaño, detectar en forma temprana alteraciones en su salud, identificar riesgos potenciales para la presentación de enfermedades y analizar sus posibles causas orientando al médico veterinario en sus decisiones.

Considerando que el PM ha sido más utilizado en rebaños lecheros bovinos, los antecedentes entregados a continuación hacen referencia mayormente a este tipo de animales, empleándose en el:

- Control del balance metabólico nutricional sanitario del rebaño.
- Sospecha de la presencia de trastorno metabólico de energía/proteínas en un grupo de animales.
- Diagnóstico o evaluación de carencias minerales.
- Estudio de problemas de fertilidad, volumen o calidad de la producción de leche, ganancia de peso en animales de carne.
- Evaluación de respuesta a intervenciones nutricionales.

b) **Muestra:** La muestra debe ser obtenida de **grupos** e individuos “representativos” de la población de animales del rebaño. Es fundamental agrupar a los individuos en base a los factores fisiológicos que afectan la concentración de los analitos a ser medidos, minimizando al máximo las causas de variación de origen no nutricional. La selección de los animales acorde con su etapa productiva permite observar tendencias, al asociar las concentraciones de los componentes sanguíneos con la producción y comparar entre grupos en distintos estados fisiológicos. El momento más apropiado para obtener las muestras es cuando los mecanismos homeostáticos se encuentran fisiológicamente desafiados e inefectivos, siendo este el período de transición que es coincidente con la mayor incidencia de enfermedades de la producción. Por ello los grupos más analizados en un rebaño lechero son: a) vacas en transición pre-parto: 3 a 21 días preparto, idealmente 3 a 14 días; b) vacas en transición pos-parto: 3 a 30 días en lactancia, idealmente 7 a 21 días y c) vacas en inicio de lactancia: 45 a 80 días de lactancia, idealmente 50 a 70 días. De ellos con mayor frecuencia los veterinarios remiten muestras de los grupos 1 y/o 2.

De cada grupo, independiente del tamaño, se seleccionan 6 a 14 individuos, comúnmente 8 vacas, de las cuales se obtendrán las muestras a analizar. En lecherías de gran tamaño se recomienda sub dividir los grupos o bien obtener un número mayor de muestras por grupo. Por ejemplo, con un lote de 200 vacas en lactancia se puede dividir en dos sub grupos por producción o edad. De cada animal seleccionado se obtienen las muestras requeridas acorde con los exámenes a solicitar. Habitualmente corresponden a muestras de sangre ( $\pm 5$  mL con heparina y 5 mL para suero), las que deben ser obtenidas idealmente posterior al ordeño de la mañana ya que las concentraciones de algunos metabolitos como BHB, urea, Pi varían durante el día (Figura 3). Cuando el objetivo del PM es diagnosticar una enfermedad subclínica, los animales seleccionados deben ser aquellos que se encuentran en riesgo de presentar la enfermedad y aún no presentan signos clínicos. Para el diagnóstico de enfermedades en que se presentan individuos con signos clínicos se requiere seleccionar individuos que estén cursando con la enfermedad, pudiendo en este caso ser sólo 2 o 3 animales.

Junto a las muestras se debe completar una **solicitud de examen** que debe contener información general del rebaño, motivo del examen, grupo (s) de animales incluidos, información de las vacas (producción, días respecto a parto, condición corporal, su manejo y alimentación) y los análisis requeridos.

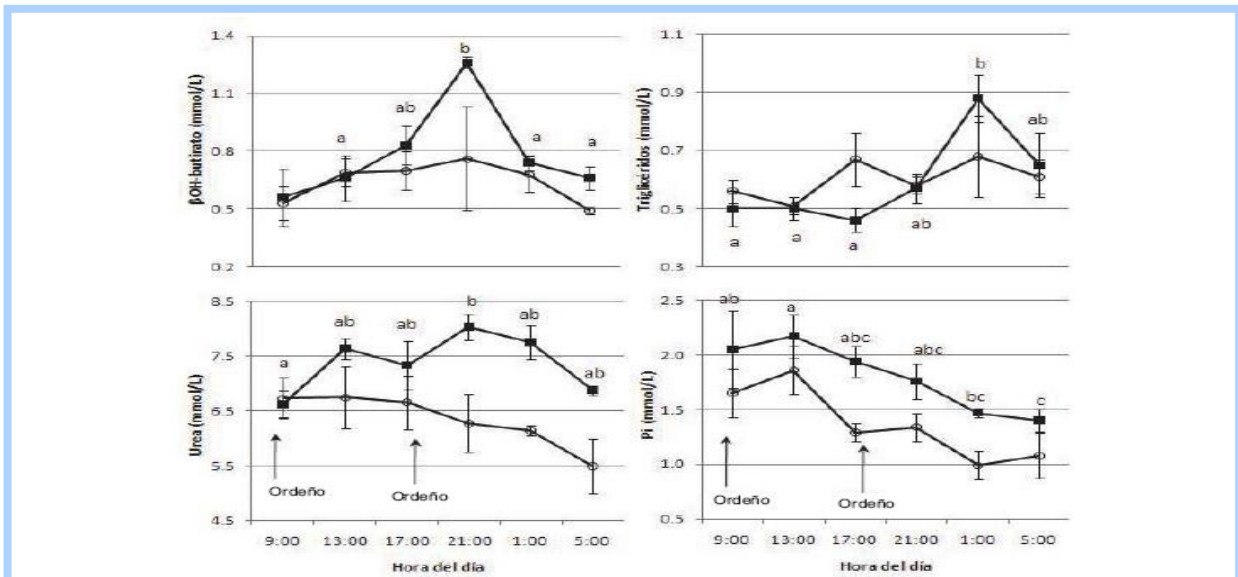


Figura 3. Variación diaria de las concentraciones plasmáticas ( $x \pm EE$ ) de  $\beta$ hidroxi-butirato, urea, fosfato inorgánico (Pi) y triglicéridos en vacas lecheras a pastoreo (o) y suplementadas con concentrado energético (■). (Noro et al., 2011)

c) **Análisis:** Los análisis que se realizan en el laboratorio cuantifican en las muestras los valores de los analitos preseleccionados. La selección de los marcadores bioquímicos dependerá de los requerimientos diagnósticos, las posibilidades de laboratorio, las muestras obtenidas y los costos involucrados. Los analitos mayormente utilizados se presentan a continuación:

**Energía** (*BHB, NEFA, glucosa, colesterol*): El BHB es un buen marcador de respuesta rápida del grado de síntesis de cuerpos cetónicos asociado a la movilización de lípidos producto del BEN; es un analito de alta sensibilidad, especialmente en vacas en lactancia, pero con limitada especificidad por la absorción de butirato ruminal. El NEFA también es un marcador de respuesta rápida y específico para movilización lipídica, siendo más sensible en vacas preparto pero de costo analítico alto. Sus concentraciones aumentan notoriamente con la movilización grasa de inicio de lactancia por lo que se debe tener IR para pre y posparto. La glucemia es un marcador rápido del balance de energía, pero de baja sensibilidad limitando su uso.

Junto a la obtención de la muestra se recomienda obtener la condición corporal (CC) de los animales, que es un buen indicador de respuesta lenta del balance de energía, por lo que su inclusión como analito en los resultados del PM amplía su utilidad. La colesterolemia es un indicador de consumo de la ración y de aporte de fibra en la dieta, por lo que su disminución se asocia a baja ingesta. Su concentración aumenta notoriamente con el aumento de consumo en el posparto requiriéndose IR para pre y posparto.

**Proteínas** (*Urea y albúminas*). La uremia es un marcador de respuesta rápida, sensible y específico de la sincronía de la proteína degradable (RDP) con la energía disponibles en el rumen (RDP:E°). Su mayor utilidad es en el diagnóstico de asincronía ruminal producto de una ingesta elevada de RDP o escasa en energía, situaciones en que incrementa su concentración en sangre y asociado a ello en la leche.

La albuminemia es un marcador de respuesta lenta (2 semanas) frente a una disminución en la síntesis hepática de albúmina producto de carencias en la dieta o un desgaste por sostener altas producciones lácteas. Su sensibilidad es limitada y su especificidad baja ya que otras alteraciones orgánicas como la disfunción hepática cursan con hipoalbuminemia.

**Minerales** (*Ca, Pi, Mg, Na, Cu, Zn, Se*). La calcemia es un analito de utilidad sólo frente a cuadros clínicos o subclínicos de hipocalcemia, su intenso control hormonal tiende a mantener estable su concentración sanguínea por lo que su sensibilidad para detectar desbalances nutricionales es baja, si bien últimamente se ha descrito la importancia de controlar las hipocalcemias ( $Ca < 2,0$  mmol/L) en el periodo de transición por su asociación con procesos inflamatorios al inicio de lactancia. La fosfatemia es un marcador sensible y de respuesta rápida frente a situaciones de desbalances nutricionales de P, siendo su especificidad limitada; a su vez, en muestras antiguas o mantenidas en altas temperaturas sus concentraciones plasmáticas incrementan. La magnesemia es un marcador sensible, específico y de respuesta rápida del balance metabólico nutricional de Mg. La natremia es un analito de utilidad frente a desbalances severos del Na, su control hormonal regula su concentración sanguínea, siendo por ello baja su sensibilidad para detectar carencias nutricionales. La cupremia y zinquemia son marcadores de respuesta lenta y de sensibilidad media frente a carencias de Cu y Zn además este último es de baja especificidad. La determinación de la actividad sanguínea de GPx es un marcador sensible y de respuesta lenta (1 mes) del balance metabólico nutricional de Se.

**Salud y bienestar animal** (*globulinas, AST, GMD, GGT, hemoglobina, haptoglobina*). La globulinemia es un indicador de la presencia de cuadros infecciosos en el rebaño, encontrándose aumentada en animales con mastitis, metritis y pododermatitis, entre otras causas. Las actividades sanguíneas de las enzimas AST GMD y GGT son marcadores de sensibilidad moderada de daño hepático en cuyo caso se encuentran aumentadas. La hemoglobinemia es un indicador sensible del estado general de salud de los animales y por ende de su bienestar, ya que cuadros de anemia se presentan en animales con carencias nutricionales crónica (proteínas, Fe, Cu, Co), cuadros tóxicos (exceso de brasicas) o alteraciones orgánicas (hepatopatías, infecciones crónicas). Actualmente se plantea la determinación de proteínas de fase aguda como indicadores de bienestar animal, fundamentalmente la haptoglobina en bovinos, ya que sus



concentraciones aumentan fuertemente en respuesta a inflamación independiente de su origen, infeccioso o traumático.

Cuadro 5. Marcadores bioquímicos sanguíneos utilizados en perfiles metabólicos (de Wittwer, 2012).

Variable	M	Intervalo Referencia	Valoración	T
<b>Energía</b>				
Condición corporal (1 a 5)	-	2,5 a 4,0 puntos Según estado fisiológico	↑ o ↓ = acumulación o movilización de reservas grasas	C
β-OH-butilato	Su	Parto: < 0,5 mmol/L Lactancia: < 1,0 mmol/L	↑ = mayor síntesis de cuerpos cetónicos por carencia de energía	A
NEFA	Su	Parto < 0,4 mmol/L Lactancia < 0,6 mmol/L	↑ = movilización grasa por carencia de energía	A
Colesterol	Su	Parto: 1,7 a 4,3 mmol/L Lactancia: 2,7 a 5,3 mmol/L	↓ = carencia de energía - fibra ↑ = exceso de grasa, alteración hepática.	C
<b>Proteínas</b>				
Albumina	Su	30 – 41 g/L	↓ = Ingesta o síntesis hepática disminuida	C
Urea	Su	2,5 a 7,0 mmol/L	↓ = Ingesta limitada de RDP ↑ = Asincronía ruminal de RDP/energía (exceso RDP, falta de energía)	A
<b>Mineral</b>				
Calcio	Su	2,0 – 2,6 mmol/L	↓ Paresia hipocalcémica (sensibilidad baja)	A
Fosfato	Su	1,1 – 2,3 mmol/L	↓ Deficiencia de P (especificidad baja)	C
Magnesio	Su	0,7 - 1,1 mmol/L	↓ Hipomagnesemia	A
Sodio	Su	134 – 154 mmol/L	↓ Carencia de Na	C
Cobre	Pl	10 - 22 μmol/L	↓ Carencia de Cu	C
Zinc	Su	8 - 24 μmol/L	↓ Carencia de Zn	C
Selenio (GPx)	Sa	>130 U/g Hb	↓ Carencia de Se	C
<b>Salud y bienestar animal</b>				
Hemoglobina	Sa	90 -125 g/L	↓ = Anemia	C
AST	Su	< 110 U/L	↑ = Daño hepatocelular o muscular	A
GMD	Su	< 30 U/L	↑ = Daño hepato-celular	A
GGT	Su	< 40 U/L	↑ = Daño hepato-canalicular	C
Globulinas	Su	< 50 g/L	↑ = Infección (bienestar animal)	C
Haptoglobina	Su	-	↑ = Inflamación (bienestar animal)	A

M: muestra su= suero, pl=plasma, sa=sangre; T= tiempo de respuesta: A= agudo; C= crónico

d) **Informe de resultados.** Para cada grupo de animales se construye un cuadro que incluye para cada uno de los analitos evaluados los valores obtenidos de cada vaca seguido de los resultados del grupo que corresponden a la media (X), desviación estándar (DE), valores de “H” y “CD” y los porcentajes de animales sobre y bajo los IR. El valor “H” representa la diferencia entre el valor promedio del grupo con el promedio de referencia, expresado en DE. Vale decir, indica la diferencia entre la media del grupo en estudio con respecto a la media de referencia expresado en desvíos estándar.  $H = (\bar{x} \text{ del grupo} - \bar{x} \text{ de referencia}) / DE \text{ de referencia}$ . El “CD” o coeficiente de dispersión, compara la magnitud de la varianza de los valores individuales del grupo con relación a la varianza de la población de referencia. En el Cuadro 6 se presenta como ejemplo un informe de resultado de un PM realizado a un grupo de 8 vacas en el cual se entregan los resultados de 9 analitos, además de la información de su producción lechera y la condición corporal (CC).

Cuadro 6 Perfil metabólico de un grupo de vacas Holstein, al inicio de lactancia,

Vaca	Energía			Proteínas			Mineral			Salud y bienestar animal						
	Leche	CC	BHB	URE	ALB	P	Mg	GPx	HEM	GLO	GMD					
	L	1- 5	mmol/L	mmol/L	g/L	mmol/L	mmol/L	U/gHb	g/L	g/L	U/L					
1	27	2,8	0,50	11,2	+	31	1,30	0,85	190	112	47	29				
2	25	2,5	0,40	9,5	+	26	1,50	0,75	156	85	-	65	+	20		
3	29	3,3	1,90	+	8,7	+	30	1,80	1,05	100	-	125	+	48	55	+
4	26	2,5	0,80	+	9,8	+	32	1,60	0,90	131	128	+	43	23		
5	32	3,0	0,90	+	8,5	+	29	1,50	1,00	112	-	110	46	25		
6	33	3,0	0,40	+	10,5	+	34	1,40	0,90	130	115	44	26			
7	34	2,8	1,80	+	10,1	+	30	1,20	0,85	140	118	45	45	+		
8	28	2,9	0,90	+	8,9	+	31	1,46	0,95	146	120	46	24			
Grupo	<b>Media</b>	<b>29</b>	<b>2,9</b>	<b>1,0</b>	<b>9,7</b>	<b>30</b>	<b>1,5</b>	<b>0,9</b>	<b>138</b>	<b>114</b>	<b>48</b>	<b>31</b>				
	<b>DE</b>	<b>3,4</b>	<b>0,3</b>	<b>0,6</b>	<b>0,9</b>	<b>2,3</b>	<b>0,2</b>	<b>0,1</b>	<b>28</b>	<b>13,3</b>	<b>7,1</b>	<b>12</b>				
	<b>H</b>	<b>0,9</b>	<b>0,6</b>	<b>4,3</b>	<b>4,4</b>	<b>-1,5</b>	<b>-0,8</b>	<b>0,1</b>	<b>-1,8</b>	<b>1,0</b>	<b>1,3</b>	<b>2,1</b>				
	<b>CD</b>	<b>0,7</b>	<b>1,1</b>	<b>4,0</b>	<b>0,9</b>	<b>0,8</b>	<b>0,6</b>	<b>0,8</b>	<b>0,8</b>	<b>1,7</b>	<b>1,2</b>	<b>1,6</b>				
	<b>% Bajo LI</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>12,5</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>25,0</b>	<b>12,5</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>				
	<b>%Sobre LS</b>	<b>0,00</b>	<b>0,0</b>	<b>62,5</b>	<b>100</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>25,0</b>	<b>12,5</b>	<b>25,0</b>				
IR	<b>Mínimo</b>	35	2,5	0,1	2,6	29	1,1	0,66	130	90	28	-				
	<b>Máximo</b>	15	3,5	0,6	7,0	41	2,3	1,14	-	122	52	30,0				
	<b>Media</b>	25	3,0	0,3	4,8	35	1,7	0,9	200	106	40	15,0				
	<b>DE</b>	5	0,3	0,15	1,1	3,0	0,3	0,12	35	8,0	6,0	7,5				

+ o – señalan valores sobre o bajo el IR

Una alternativa, destinada a reducir el costo de análisis, es mezclar en volúmenes iguales, las muestras de suero o plasma de las vacas de cada grupo, comúnmente 1 mL de cada muestra, obteniendo así solo “1 pool” de 8 o más mL en la cual se realizan los análisis correspondientes. Su interpretación se realiza de forma similar empleando el valor del pool en reemplazo de la media del grupo ya que equivale al valor de H. Se ha definido que se pueden agrupar hasta 20 muestras en un “pool” logrado de este un valor equivalente a la media del grupo. La probabilidad de tener individuos con valores alterados en el rebaños es < a 10% si el valor de “H” así calculado es < 0,5. Con este sistema se simplifica el trabajo y se reducen los costos, pero se pierde la información referida a la varianza entre los individuos del grupo, además de haber una pérdida de sensibilidad diagnóstica con el riesgo de no identificar rebaños en riesgo.

e) **Interpretación.** Evaluar la condición metabólica y sanitaria de un grupo de animales constituye uno de los aspectos más importantes y difíciles de realizar en el PM, requiriendo para ello tener un adecuado conocimiento de los mecanismos fisiológicos y nutricionales que afectan la concentración sanguínea de cada metabolito. Para la correcta interpretación de un PM se requiere considerar el objetivo por el cual fue solicitado y las posibles causas de variación de un analito: a) fisiológicas (preñez, lactancia, ambiente); b) analíticas (errores de muestra y metrológicos) y patológicas (desbalances metabólicos nutricionales y sanitarios). Si el PM considera más de un grupo se debe analizar primeramente los resultados de cada grupo ordenados acorde con su estado productivo, transición parto – transición posparto - inicio de lactancia, y luego relacionarlos entre ellos.

La interpretación se basa en comparar la media y la dispersión de los datos (DE) de cada variable, las que deben ser similares a las de la población de referencia que generó los IR. Basado en ello se considera que el grupo es diferente a la población de referencia, por ende presenta una alteración cuando:

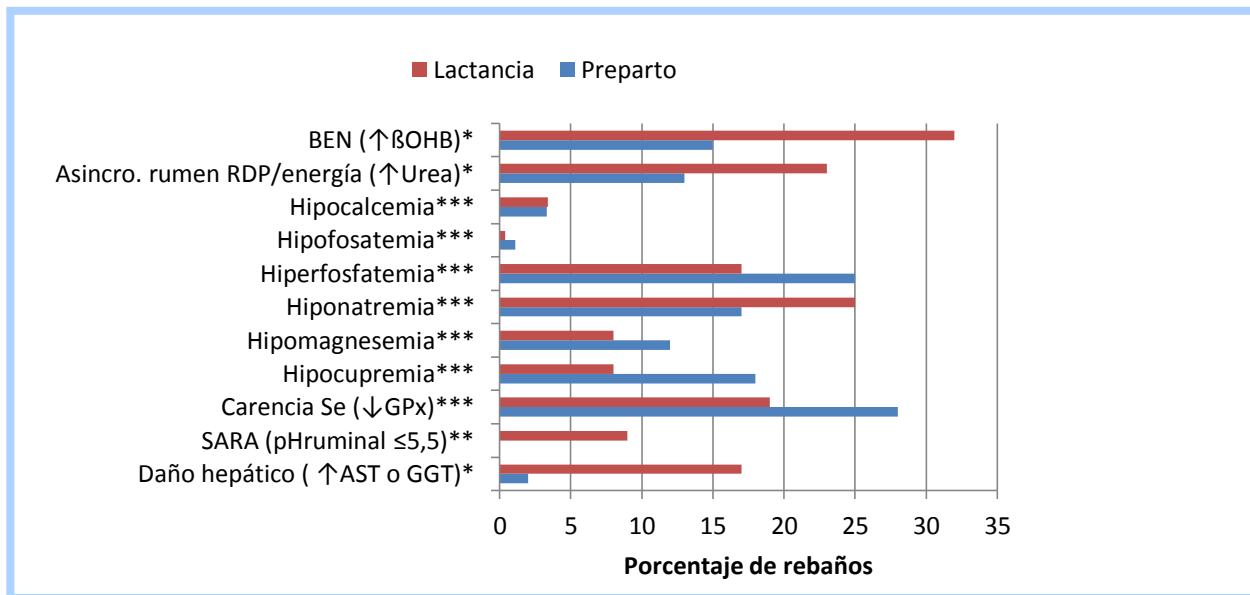
- El valor de “H” es mayor a 2 (positivo o negativo), lo que indica que la media del analito difiere en más de  $\pm 2$  DE a la media poblacional, valor superior a 2 positivo cuando está aumentado o negativo cuando está disminuido.
- El valor de “CD” es mayor a 1, indica que la varianza entre los individuos del grupo es mayor que la varianza de la población de referencia. Este hecho se asocia a un factor, comúnmente de manejo, que provoca una diferencia no deseada entre los individuos del grupo. También se aprecia cuando el porcentaje de individuos del grupo con valores sobre o bajo el IR es mayor al 25%.

Los cambios en la concentración sanguínea de un marcador bioquímico son provocados no solo por su balance de ingreso – egreso, sino también por otros nutrientes, existiendo una relación entre ellos. Por ejemplo, el colesterol se asocia a la ingesta de materia seca, el  $\beta$ HB al uso de reservas de grasa y la urea a la relación RDP/energía en el rumen; por ello los tres están asociados al balance de energía y se asocian entre ellos.

Cualquier alteración en los resultados del perfil metabólico debe ser analizada considerando la estación del año, grupo (s) de animales afectados y las posibles causas que pueden provocar variaciones en la concentración sanguínea de un analito. Información sumaria de la valoración diagnóstica de los analitos utilizados en el PM se presenta en el Cuadro 5. El PM del grupo de 8 vacas Holstein, al inicio de lactancia presentado en el Cuadro 6 corresponde a un rebaño a pastoreo de praderas naturalizadas y suplementadas con 4 kg/d de concentrado y que presenta índices reproductivos bajo lo esperado. De su análisis se aprecia que es un grupo homogéneo, con adecuada condición corporal, pero con INTENSOBEN, (BHB =1,0 mmol/L, H =4,3) y asincronía ruminal de proteínas:energía (urea = 9,7 mmol/L, H= 4,4). El balance mineral es adecuado y la condición general de salud del rebaño no evidencia alteraciones trascendentes, si bien hay 2 posibles casos de lipidosis hepática (GMD > 30 U/L) asociados al BEN y una vaca cursa un cuadro infeccioso crónico con anemia (globulinas >52 g/L y hemoglobina < 90 g/L) que explican sus elevados valores del CD del grupo.

El veterinario a cargo del rebaño debe juzgar la trascendencia de las alteraciones detectadas en función de la magnitud del cambio y los antecedentes del rebaño, fundamentalmente sanitarios, nutricionales, de producción y manejo. El empleo de los PM en el sur de Chile ha permitido en numerosas oportunidades que el ganadero o el nutricionista, asesorado por el médico veterinario, adopte las medidas correctivas que han permitido prevenir o superar problemas productivos, de fertilidad y sanitarios en muchos rebaños. Es así que entre los años 1986 y 2010 se realizaron un promedio de 129 PM anuales en grupos de vacas lecheras parto e inicios de lactancia, en los cuales las alteraciones mayormente diagnosticadas fueron: BEN, asincronía ruminal de proteínas degradables/energía, hiperfosfatemia, hiponatremia, y carencia de selenio (Figura 4), con excepción de esta última, que disminuyó durante el último decenio, las restantes aumentaron fuertemente en dicho período.

Figura 4. Porcentaje de rebaños con alteraciones metabólicas diagnosticadas mediante perfiles metabólicos realizados en el sur de Chile a 3216 grupos de vacas parto e inicio de lactancia.



Datos de: Weschenfelder et al. 2010\*; Noro et al. 2011\*\*; Wagemann et al. 2014\*\*).

## Referencias

- Bertoni G. 1999. Guida alla interpretazione dei profili metabolici. Univ Perugia. 135p.
- Bertoni G, E Trevisi. 2013. Use of the liver activity index and other metabolic variables in the assessment of metabolic health in dairy herds. *Vet Clin Food Anim* 29: 413–431.
- Chapinal N, SJ LeBlanc, ME Carson et al. 2012. Herd-level association of serum metabolites in the transition period with disease, milk production, and early lactation reproductive performance. *J Dairy Sci.* 95:5676–82.
- Duffield TF. 2007. Peripartum metabolic profiling. *Proc Am Assoc Bov Pract.* 40: 213-218.
- Duffield TF, Lissemore KD, McBride BW, Leslie KE. 2009. Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows on health and production. *J Dairy Sci.* 92: 571–580.
- Herdt TH, Dart B, Neuder L. 2001. Will large dairy herds lead to the revival of metabolic profile testing?. *Proc Am Assoc Bov Pract.* 27 - 34.
- LeBlanc SJ, Leslie KE, Duffield TF. 2005. Metabolic predictors of displaced abomasum in dairy cattle. *J Dairy Sci.* 88: 159-170.
- Melendez P, Marin MP, Robles J, Rios C, Duchens M, Archbald L. 2009. Relationship between serum nonesterified fatty acids at calving and the incidence of periparturient diseases in Holstein dairy cows. *Theriogenology.* 72: 826–833.
- Noro M, J Borkert, GA Inostroza, R Pulido, F Wittwer. 2011. Variaciones diarias de metabolitos sanguíneos y su relación con el comportamiento alimenticio en vacas lecheras a pastoreo primaveral. *Revista Científica, FCV-LUZ,* 21: 125-130.
- Noro M, R Chihuailaf, J Céspedes, F Wittwer. 2010. Acidosis subaguda (SARA) y alcalosis ruminal en rebaños lecheros en pastoreo otoñal y primaveral. XXXV Congreso Soc. Chilena Prod. Animal. pp 193-194

- Ospina PA, Nydam DV, Stokol T, Overton TR. 2010. Evaluation of nonesterified fatty acids and  $\beta$ -hydroxybutyrate in transition dairy cattle in the northeastern United States: Critical thresholds for prediction of clinical diseases. *J Dairy Sci.* 93:546-554.
- Ospina P, JA McArt, TR Overton, Stokol T, DV Nydam. 2013. Using nonesterified fatty acids and  $\beta$ -hydroxybutyrate concentrations during the transition period for herd-level monitoring of increased risk of disease and decreased reproductive and milking performance. *Vet Clin Food Anim.* 29: 387-412.
- Ospina PA, Nydam DV, Stokol T, et al 2010. Associations of elevated nonesterified fatty acids and  $\beta$ -hydroxybutyrate concentrations with early lactation reproductive performance and milk production in transition dairy cattle in the north-eastern United States. *J Dairy Sci.* 93:1596–603.
- Oetzel GR. 2004. Monitoring and testing dairy herds for metabolic disease. *Vet Clin Food Anim.* 20: 651-674.
- Payne JM, Payne S. 1987. *The metabolic profile test.* Oxford: Oxford University Press. 179p.
- Sepúlveda-Varas P, DM Weary, M Noro, MAG von Keyserlingk. 2015. Transition diseases in grazing dairy cows are related to serum cholesterol and other analytes. *PLoS ONE* 10: 1-13.
- Sommer H. 1975. Preventive medicine in dairy cows. *Vet Med Rev.* 1:42-63.
- Sordillo LM, V Mavangira. 2014. The nexus between nutrient metabolism, oxidative stress and inflammation in transition cows. *Animal Production Science.* 54: 1204–1214.
- Van Saun RJ. 2009. Metabolic profiling. In: Anderson DE, Rings DM, editors. *Current Veterinary Therapy, Food Anim Prac.* WB Saunders Company. pp 153–164.
- C Wagemann, R Chihuailaf, F Wittwer, M Noro. 2014. Estudio retrospectivo de la prevalencia de desbalances minerales en grupos de vacas lecheras en el sur de Chile. *Arch. Med. Vet.* 363-373.
- M Weschenfelder, C Barboza, C Wagemann, H Böhmwald, R Chihuailaf, F Wittwer, M Noro. 2010. Presentación de desbalances energéticos y alteraciones hepáticas en rebaños lecheros de Chile durante 1986 – 2010. XXXV Congreso Soc. Chilena Prod. Animal. pp 179-180.
- Whitaker D, Kelly JM. 1995. Use and interpretation of metabolic profiles in dairy cows . Dept Vet Clin Studies, Univ Edimburgh. 13p.
- Wittwer F. 2000. Marcadores bioquímicos no controle de problemas metabólicos nutricionais em gado de leite. In: González FHD, Barcellos JO, Ospina H, Ribeiro LAO, eds. *Perfil metabólico em ruminantes: seu uso em nutrição e doenças nutricionais.* UFRGS, Brasil. pp53-62.
- Wittwer F. 2012. *Manual de patología clínica veterinaria.* Imprenta América, Valdivia, Chile.. 200p.

[https://www.researchgate.net/publication/\\_Marcadores\\_bioquimicos\\_sanguineo\\_en\\_el\\_diagnostico\\_y\\_control\\_de\\_trastornos\\_metabolicos\\_en\\_vacas\\_lecheras](https://www.researchgate.net/publication/_Marcadores_bioquimicos_sanguineo_en_el_diagnostico_y_control_de_trastornos_metabolicos_en_vacas_lecheras)

## **Fuente.**

**[https://www.researchgate.net/publication/286778844\\_Marcadores\\_bioquimicos\\_sanguineos\\_en\\_el\\_diagnostico\\_y\\_control\\_de\\_trastornos\\_metabolicos\\_en\\_vacas\\_lecheras](https://www.researchgate.net/publication/286778844_Marcadores_bioquimicos_sanguineos_en_el_diagnostico_y_control_de_trastornos_metabolicos_en_vacas_lecheras)**