

TRATAMIENTO DE LA CETOSIS: RECORRIDO HISTÓRICO Y ACTUALIDAD

La cetosis o hipercetonemia es, junto con la hipocalcemia, la enfermedad metabólica más importante en el ganado vacuno lechero. Aunque se ha avanzado muchísimo en su conocimiento, especialmente en la profilaxis a través del manejo y de la alimentación, sigue siendo muy prevalente, por lo que el tratamiento de los casos clínicos y subclínicos no puede ser descuidado en ninguna granja lechera.

Raquel Patrón Collantes¹ , Juan Vicente González Martín²

¹ DVM profesora asociada de Producción Animal UCM; Trialvet, Asesoría e Investigación Veterinaria SL ² DVM, PhD, Dipl. ECBHM profesor titular de Medicina y Cirugía Animal UCM; Trialvet, Asesoría e Investigación Veterinaria SL

RECUERDO HISTÓRICO

La cetosis es una enfermedad conocida desde hace más de ciento cincuenta años. Como es lógico, en todo este tiempo la manera de encarar esta enfermedad ha pasado por distintas fases. Las primeras descripciones, datadas ya en 1849, se centraron en el cuadro nervioso provocado por la cetosis. El porcentaje de vacas con cetosis que sufren esta forma de la enfermedad es pequeño, pero sus signos clínicos, dado que afectan al sistema nervioso, son fácilmente diagnosticables. Como el proceso nervioso aparecía después del parto, la enfermedad se denominó manía puerperal y se trató con hidrato de cloral, un medicamento descubierto en 1870 que tiene efectos sedantes y anticonvulsivos. Entre los signos clínicos que se pueden ver en casos de cetosis nerviosa están la ataxia, la marcha en círculos, la hiperestesia, el presionar con la cabeza contra objetos sólidos, la agresividad, los temblores musculares, la tetania, el nistagmo, el babeo, el lameteo y la masticación de objetos extraños. Hay casos graves en los que podemos encontrarnos la vaca caída con grandes temblores tetánicos como si se tratara de una hipomagnesemia, mordiéndose hasta autolesionarse de manera semejante a lo que sucede en la enfermedad de Aujeszky o con una agresividad semejante a la que se ve en la rabia.

Algo más de setenta años después de las primeras descripciones de la cetosis nerviosa, en 1923, Sjollem y Van Der Zande descubrieron por primera vez que esas vacas tenían niveles muy altos de cuerpos cetónicos en la sangre (acetonemia) y en la orina (cetonuria). Con ellos empezó la fase del estudio clínico de la enfermedad, denominada desde entonces cetosis bovina. Comprobaron que la forma nerviosa de la enfermedad no era la más frecuente, sino que lo que sufrían la mayoría de las vacas era un cuadro clínico adelgazante, que comenzaban disminuyendo la producción láctea; posteriormente, dejaban de comer, primero el pienso y luego ensilados, pero curiosamente no dejaban de comer heno y, en consecuencia, adelgazaban. Además, observaron que muchas vacas

con cetosis tenían otras enfermedades concomitantes como metritis, desplazamiento de abomaso o mastitis, y pudiera ser la cetosis primaria o secundaria a esas enfermedades. Hupka, en 1928, descubrió que la enfermedad estaba asociada a la hipoglucemia, por lo que la glucosa inyectada subcutáneamente era el tratamiento de elección. Por todo ello cambia el enfoque y nombre de la enfermedad, que pasa de ser un proceso nervioso, manía puerperal, a ser un proceso digestivo que Stinson, en 1929, denominará dispepsia posparto. El tratamiento con glucosa también ha llegado hasta nuestros días, aunque ahora es aplicado de forma intravenosa (IV).

“HATZIOLOS Y SHAW REPORTARON POR PRIMERA VEZ EN 1950 EL USO DE CORTISONA INTRAMUSCULAR, IM, COMO TRATAMIENTO DE LA CETOSIS”

Rápidamente se observó que las vacas que se curaban con un único tratamiento de 500 ml de glucosa IV al 50 % –el mismo que se usa en la actualidad– eran pocas. Lo normal era que las vacas retornasen a los valores previos o incluso inferiores de glucosa en sangre a las dos horas del tratamiento. Para solventar eso se aplicó el tratamiento

con glucosa IV de manera repetida o incluso en infusión continua durante varios días, siendo el tratamiento más eficaz, pero poco viable.

Tratando de obviar el tratamiento IV, se intentó recurrir al tratamiento oral. Al aplicar la glucosa oral, se comprobó que esta era transformada en ácido láctico por la flora ruminal, por lo que no solventaba la cetosis.

En 1939 Marston, revisando todas las investigaciones anteriores, evidenció el papel fundamental de los ácidos grasos volátiles en el metabolismo energético. A esas alturas se sabía que el ácido acético, y sobre todo el ácido butírico, presente en los silos, daban lugar en la pared del rumen a ácido acetoacético, que, a su vez, se transformaba después en betahidroxibutirato, BHB, y por lo tanto eran productores de los cuerpos cetónicos. Sin embargo, el otro ácido graso volátil que se encontraba en el rumen, el ácido propiónico, era glucogénico, y constituía la principal fuente de glucosa de los rumiantes. También se descubrió que el acético y el butírico son el origen de la grasa de la leche y el propiónico del azúcar, la lactosa, que, a su vez, está compuesta por dos hexosas, la glucosa y la galactosa. Más tarde se descubrió que el BHB no solo procedía de la pared ruminal al metabolizarse el ácido butírico de los silos, sino que se producía mayoritariamente en el hígado. De hecho, los mayores niveles de BHB en sangre se daban en vacas en ayunas.

Con los conocimientos anteriores se empezaron a probar diversos tratamientos orales con precursores de la glucosa como propionato de sodio; lactato de calcio, de sodio o de amonio; acetato de sodio, etc. Finalmente Schulz, en 1952, publicó cómo el tratamiento con propionato sódico reducía los niveles de cetosis en sangre y recuperaba los de glucosa y, en 1954, Johnson propuso el uso de glicerol y de propilén glicol, este último a dosis de 500 ml/día por vía oral repartido en dos tomas. Este último tratamiento también ha llegado hasta nuestros días.

Otra vía de investigación se basó en la influencia de las hormonas en esta enfermedad. Hatzios y Shaw reportaron por primera vez en 1950 el uso de cortisona intramuscular, IM, como tratamiento de la cetosis. Posteriormente se usaron hidrocortisona, ACTH, fluorohidrocortisona y más recientemente la dexametasona. Desde el principio se observaron efectos positivos y también efectos secundarios que llegaron a ser mortales como la hipopotasemia producida por el uso de dosis repetidas, más acentuada cuando

se usaba el mineralocorticoide fluorohidro cortisona. Aun así, se siguen usando en la actualidad, aunque solo con una única dosis.

Por aquella época se exploraron otras posibles causas y tratamientos de la cetosis, como por ejemplo los déficits de vitaminas y minerales. Así Henderson, en 1947, la asociaron al déficit de cobalto y lo usaron como tratamiento. Más tarde White, en 1955, además del cobalto, utilizó también vitamina B12 de manera terapéutica. Otros micronutrientes estudiados en aquella época fueron la vitamina E, el selenio y el fósforo.

Años más tarde se estudiaron otras hormonas relacionadas con el metabolismo glucídico, como por ejemplo la insulina y el glucagón. En 1971, Cote publicó el uso de protamina zinc insulina, 200 unidades internacionales inyectadas intramuscularmente, en el tratamiento de la cetosis. El uso de la insulina es reportado hasta fechas recientes.

Así, a principios de la década de los 80, el tratamiento de la cetosis clínica estaba estandarizado. El artículo de Baird, de 1982, lo resume en glucosa subcutánea o intravenosa, propilén glicol o propionato oral y un glucocorticoide intramuscular.

En ese artículo ya se apunta la importancia de la cetosis subclínica y la necesidad de su estudio en profundidad. Realmente desde un punto de vista biopatológico se observó que el problema residía en la elevación de los cuerpos cetónicos en la sangre. Con niveles altos se observaba el cuadro clínico, adelgazante o nervioso, pero con niveles más bajos disminuía la producción láctea y aumentaba el riesgo de que aparecieran enfermedades como el desplazamiento de abomaso o problemas infecciosos del tipo de metritis o mastitis. La enfermedad pasó a denominarse entonces hipercetonemia. Cuando el porcentaje de animales afectados en una explotación es alto, el problema hay que abordarlo desde el punto de vista del cambio del manejo y la alimentación del rebaño, pero el tratamiento de los animales afectados de hipercetonemia, tanto si manifiestan signos clínicos como si lo hacen de manera subclínica, es el mismo para todos. Al aplicarse los tratamientos anteriores en vaca con hipercetonemia subclínica se está haciendo un tratamiento preventivo de la cetosis clínica y de las enfermedades secundarias a ella.

En 1976, Richardson et al., comprobaron como la monensina alteraba la fermentación ruminal a favor del ácido propiónico y en detrimento del acético y el butírico. Sin embargo, aún pasaron otros veinte años hasta que Duffield et al., en 1999, la usaran como tratamiento exclusivamente preventivo de la cetosis en forma de bolo de liberación lenta. Otros tratamientos profilácticos orales son la niacina y la colina. Todos estos tratamientos preventivos se deben comenzar a aplicar días antes del parto.

“DESDE UN PUNTO DE VISTA BIOPATOLÓGICO SE OBSERVÓ QUE EL PROBLEMA RESIDÍA EN LA ELEVACIÓN DE LOS CUERPOS CETÓNICOS EN LA SANGRE”

EL TRATAMIENTO DE LA CETOSIS EN LA ACTUALIDAD. ¿QUÉ DICE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA?

En los años 80 y 90 aparecen dos movimientos que cambiarán la medicina bovina. El primero tiene su origen en la medicina humana, es la medicina basada en la evidencia, EBM por sus siglas en inglés. Las actuaciones médicas como los diagnósticos o los tratamientos estarán basados en la evidencia científica y esta se obtiene de los ensayos clínicos aleatorizados, ciegos y con grupo control. En segundo lugar, en la medicina

bovina se pasa de la medicina individual a la medicina de rebaño o medicina de la producción. Se trata más de mantener la salud que de curar animales enfermos. Se trabaja de la mano de la epidemiología, tanto para determinar factores de riesgo como para ver las consecuencias a largo plazo en la salud, la reproducción y la producción de los tratamientos terapéuticos y profilácticos.

Así, en 2013, Gordon et al. hacen una revisión sistemática de los diversos tratamientos existentes, siguiendo las directrices de la EBM. Analizan 1.395 artículos y seleccionan los estudios que se hicieron específicamente para estudiar la cetosis, pero con grupo control solo quedaron diez artículos, de los cuales aleatorizados había siete. Las conclusiones a las que llegaron fueron que el propilén glicol oral es la base del tratamiento de la cetosis clínica o subclínica, que la glucosa puede estar indicada en los casos de cetosis nerviosa, que los efectos de los corticoides son equívocos, que la evidencia del uso de la insulina es limitada y que la combinación de butafosfán y cianocobalamina podía probar su utilidad en el futuro. Pero, sobre todo, manifestaron que eran necesarios más estudios bien diseñados para aclarar las dudas. Después de este trabajo se han ido publicando trabajos mejor diseñados, por lo que vamos a ver el uso de cada uno de los fármacos.

Glucosa

Aunque el tratamiento con glucosa fue el primero ensayado y su uso llega hasta nuestros días, a pesar de que ahora siempre va asociado al propilén glicol oral, hay algunos puntos que habría que considerar. El tratamiento estandarizado consiste en 500 ml de glucosa al 50 %, aplicado uno o varios días seguidos. Ese tratamiento aporta 250 g de glucosa, sin embargo, una vaca que produzca 40 litros de leche secreta diariamente 1.600 g de lactosa, ¡más de cinco veces la glucosa que aportamos!

Por otro lado, Gordon et al. (2017) vieron como las vacas con cetosis, que tenían niveles más bajos de glucosa en sangre, produjeron 3,1kg más de leche al día que las que tenían valores más altos y en su protocolo de tratamiento no se incluía la glucosa!

Pese a que la asociación de propilén glicol y glucosa produce un incremento de la insulina y un descenso del BHB mayor que cuando se usa solo propilén glicol o glucosa por separado, no ha sido hasta 2020 cuando Capel et al. publicaron un artículo aleatorizado con un gran número de vacas. En él estudiaban el resultado de aplicar propilén glicol solo, con glucosa el primer día o con glucosa durante tres días. No encontraron diferencias entre los tres tratamientos en lo que se refiere a curación de la cetosis, aparición de complicaciones médicas o producción lechera, por lo que llegaron a la conclusión de que la glucosa no aportaba nada al tratamiento con propilén glicol. Sin embargo, en el estudio no hubo casos de cetosis nerviosa con hiperexcitación ni casos de hígado graso, por lo que el uso de la glucosa intravenosa en estos casos podría ser de utilidad a expensas de nuevos estudios que lo corroboren.

Corticoides

El uso de corticoides en el tratamiento de la cetosis ha tenido defensores y detractores a lo largo de la historia. Aunque en el mercado se han usado diferentes moléculas, en la actualidad es la dexametasona la más usada. La dosificación más común es la de 20 mg por vía intramuscular en una sola aplicación. Es importante indicar que un tratamiento de tres días es inmunodepresor y puede originar graves complicaciones infecciosas. Tatone et al., en 2016, publicaron un ensayo clínico aleatorizado en el que comparaba el efecto

del propilén glicol frente al mismo más dexametasona en 509 animales con hipercetonemia. Las vacas con cetosis subclínica tratadas con dexametasona tuvieron menos riesgo de sufrir hipercetonemia la semana siguiente al tratamiento, mientras que, sorprendentemente, en las vacas con cetosis clínica la tasa de curación a la semana del tratamiento fue menor. No hubo diferencias entre los dos grupos en el riesgo de sufrir otras enfermedades ni en la producción láctea; pero el tratamiento con dexametasona redujo el riesgo de quedar preñadas a la primera inseminación. Por todo ello, hasta que aparezcan ensayos que demuestren lo contrario, no se puede recomendar el uso de dexametasona en el tratamiento de la cetosis.

Vitamina B12

Entre otras muchas funciones, la vitamina B12 tiene la de participar en la gluconeogénesis. La cianocobalamina es la forma semisintética más comúnmente encontrada en el mercado. En la farmacopea veterinaria se suele encontrar asociada al butafosfán, un compuesto de fósforo orgánico, debido a que la fosforilación está ampliamente implicada en la gluconeogénesis. El uso de esta combinación de medicamentos ha generado una amplia bibliografía científica.

Gordon et al., en 2012, usando butafosfan-cianocobalamina junto con propilén glicol, observaron una tendencia mayor a la curación de la cetosis y al incremento en la producción. En 2017, estos mismos autores encontraron, en un nuevo estudio con el mismo tratamiento, que las vacas con menos de 2,2 mmol/L de glucosa producían, cuando se aplicaba el tratamiento, 2,8 kg más de leche/día, aunque no vieron efectos sobre el porcentaje de curación de la cetosis.

“LAS VACAS CON CETOSIS SUBCLÍNICA TRATADAS CON DEXAMETASONA TUVIERON MENOS RIESGO DE SUFRIR HIPERCETONEMIA LA SEMANA SIGUIENTE AL TRATAMIENTO”

Insulina

El uso de insulina, independientemente de su efecto, ha presentado el problema del tipo de hormona utilizado. No existe medicamento de uso veterinario, solo formulaciones de medicina humana. Durante muchos años se usó la insulina protamina de zinc, pero ese tipo ya no está disponible. Gordon et al., en 2012, no encontraron eficacia en el uso de la insulina glargina junto al propilén glicol frente a este último solo. De nuevo, en 2017, usando la misma insulina, los mismos autores evidenciaron que las vacas con menos de 2,2 milimoles (mmol)/L de glucosa en sangre en el momento del tratamiento producían 4,2 kg más de leche al día si además de propilén glicol se usaba insulina, pero, si los niveles de glucosa eran más altos que ese valor, se producían 2,3 kg menos de leche al día.

No existe insulina registrada para uso veterinario y por lo tanto tampoco para el ganado bovino, por lo que desde los puntos de vista de su adquisición y regulatorio, su utilización es problemática. Si a lo anterior unimos la inconsistencia de los resultados obtenidos en los distintos trabajos, su uso no puede ser recomendado en el tratamiento de la cetosis bovina.

“NO EXISTE INSULINA REGISTRADA PARA USO VETERINARIO Y, POR LO TANTO, TAMPOCO PARA EL GANADO BOVINO, POR LO QUE DESDE LOS PUNTOS DE VISTA DE SU ADQUISICIÓN Y REGULATORIO, SU UTILIZACIÓN ES PROBLEMÁTICA”

Monensina

La monensina en cápsulas de liberación lenta es el único tratamiento basado en ese ionóforo registrado en Europa, pero solo tiene indicación profiláctica. El trabajo de Duffield et al., en 1999, pese a ser ya antiguo, continúa siendo de una alta evidencia científica por haberse realizado con un gran número de animales, aleatorizado y doble ciego. En él se demostró la tendencia a la reducción de la cetosis, la reducción significativa del riesgo de desplazamiento de abomaso y de ser eliminadas en los primeros tres meses posparto, aunque no tuvo efecto en la reproducción.

Propilén glicol

El propilén glicol fue uno de los primeros medicamentos orales y hoy día es la base del tratamiento de la cetosis. Se absorbe directamente a través de la pared ruminal o es transformado en propionato y después absorbido. Estimula la gluconeogénesis y la secreción de insulina. Aunque durante largo tiempo se recomendó una dosificación de 250 ml cada 12 horas de tres a cinco días, el uso de una dosis de 300 ml una vez al día se está imponiendo por razones obvias. Tratamientos prolongados o dosis mayores deprimen el apetito e incluso pueden llegar a ser tóxicas.

McArt et al., en 2011, demostraron cómo el uso exclusivo de propilén glicol en vacas con cetosis subclínica servía tanto para solucionar la cetosis como para evitar el cuadro clínico y además las vacas producían un cuarto de litro más de leche al día.

En un trabajo posterior, McArt et al. (2012), tratando también únicamente con propilén glicol vacas con cetosis subclínica, comprobaron cómo disminuía la incidencia de desplazamiento de abomaso, disminuía el riesgo de morir o ser vendidas en el primer mes después de parto y aumentaba la posibilidad de quedar preñadas en la primera inseminación.

Por su parte, Gordon et al., en 2017, estudiaron el efecto del propilén glicol, el butafosfán-cianocobalamina y la insulina en el tratamiento de la cetosis subclínica y clínica (más de 2,4 mmol/L de BHB en sangre) con o sin hipoglucemia (menos de 2,2 mmol/L de glucosa en sangre). Los resultados del estudio en lo referente a la vitamina B12 y la insulina los hemos visto en los apartados anteriores. Una particularidad del trabajo, además de la interrelación de la hipercetonemia con la glucemia, era que estudiaba la duración que debía tener el tratamiento con propilén glicol en los casos de cetosis clínica, para ser exactos en los casos con BHB mayores de 2,4 mmol/L en sangre. Llegaron a la conclusión de que frente a los tres días del tratamiento habitual en los casos de cetosis subclínica, en casos de cetosis clínica o de hipoglucemia el tratamiento debía extenderse hasta los cinco días y se conseguía, además, 3,4 litros más de leche por día en el mes siguiente al tratamiento.

Como se ha podido ver, el tratamiento con propilén glicol es, desde el punto de vista de la medicina basada en la evidencia, la base de la terapéutica en los casos clínicos de la

hipercetonemia en la vaca. En los casos de cetosis subclínica previene que las vacas desarrollen cetosis clínica y complicaciones como el desplazamiento de abomaso, además de incrementar la producción láctea.

Bibliografía .

Fuente.

https://vacapinta.com/media/files/fichero/vp025_castelanlr_156pp-136-143.pdf

Clic Fuente

