

Artículo de revisión

Epidemiology of bovine ketosis: a review*Epidemiología de la cetosis en bovinos: una revisión**Epidemiologia da cetose em bovinos: uma revisão*Adriana Marcela Garzón Audor^{1, MV, ✉}; Olimpo Juan Oliver Espinosa^{2, MV, Msc, DVSc, ✉, CvLAC}**Fecha correspondencia:**

Recibido: 12 de enero de 2018.

Aceptado: 6 de abril de 2018.

Forma de citar:

Garzón Audor AM, Oliver Espinosa OJ. Epidemiología de la cetosis en bovinos: una revisión. Rev. CES Med. Zootec. 2018; Vol 13 (1): 42-61.

[Open access](#)[© Copyright](#)[Creative commons](#)[Éthics of publications](#)[Peer review](#)[Open Journal System](#)DOI: [http://dx.doi.org/10.21615/](http://dx.doi.org/10.21615/cesmvz.13.1.4)[cesmvz.13.1.4](#)

ISSN 1900-9607

Filiación:* Autor para correspondencia:
Adriana Marcela Garzón.

1 Aspirante a Magíster en Salud Animal, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

2 Director del grupo de investigación de Medicina de Grandes Animales. Profesor asociado. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

Comparte

**Abstract**

Ketosis is a metabolic disease that occurs during early-lactation in dairy cattle, it is related to negative energy balance, characterized by increased levels of circulating ketones bodies. The epidemiology of the disease has been widely described in several countries around the world, with a prevalence ranging from 4% to 52% and an incidence between 4.9% and 72%, with a peak incidence during the fourth week postpartum in cows between the second and seventh lactation. This condition has an important impact on dairy farms profitability due to increased risk of concomitant diseases, decreased milk yield, poor reproductive performance and early culling. To reduce the disease incidence, it is necessary to perform an early diagnosis and treatment, in addition to recognizing the associated risk factors, the proper nutritional management during the transition period and treatment of periparturient diseases, among others.

Keywords: β -Hydroxybutyrate, dairy cattle, incidence, ketosis, prevalence.**Resumen**

La cetosis es una enfermedad metabólica asociada al balance energético negativo que sufren las vacas dedicadas a la producción láctea al inicio de la lactancia y se caracteriza por un aumento en la concentración de cuerpos cetónicos circulantes. La epidemiología de la enfermedad ha sido ampliamente descrita en diversos países alrededor del mundo, contando con una variación en la prevalencia entre el 4% hasta el 52% y en la incidencia entre 4,9% hasta 72%, con pico de incidencia a la cuarta semana posparto en las vacas entre segunda y séptima lactancia. Esta entidad tiene una repercusión importante sobre la rentabilidad de los hatos lecheros, por los costos asociados a enfermedades concomitantes, disminución de la producción láctea, bajo desempeño reproductivo y descartes tempranos. Para disminuir la incidencia de la enfermedad en los hatos, es necesario realizar el diagnóstico y el tratamiento oportuno, además de reconocer los factores de riesgo asociados a la misma, el manejo adecuado de la dieta durante el periodo de transición y el tratamiento de las enfermedades concomitantes, entre otros.

Palabras clave: β -Hidroxibutirato, bovinos, cetosis, incidencia, prevalencia.**Resumo**

A cetose é uma doença metabólica associada ao balanço energético negativo sofrido por vacas dedicadas à produção de leite no início da lactação e

é caracterizada por um aumento na concentração de corpos cetônicos circulantes. A epidemiologia da doença tem sido amplamente descrita em vários países do mundo, com variação de prevalência entre 4% a 52% e em incidência entre 4,9% e 72%, com pico de incidência ao quarta semana pós-parto em vacas entre a segunda e a sétima lactação. Esta entidade tem um impacto significativo na rentabilidade dos rebanhos leiteiros, os custos associados a doenças concomitantes, diminuição da produção de leite, baixo desempenho reprodutivo e descartes precoces. Para reduzir a incidência da doença em rebanhos, é necessário para fazer o diagnóstico e tratamento imediato, além de reconhecer os fatores de risco associados, gestão de dieta adequada durante o período de transição e o tratamento de doenças concomitantes, entre outros.

Palavras-chave: *β -Hidroxibutirato, bovino, cetose, incidência, prevalência.*

Introducción

La cetosis es una enfermedad metabólica que ocurre principalmente durante la lactancia temprana en las vacas dedicadas a la producción de leche ¹, cuando las demandas energéticas exceden el consumo dietario de carbohidratos y los mecanismos de adaptación a este balance energético negativo fallan, esto conlleva a concentraciones anormalmente elevadas de cuerpos cetónicos en tejidos y fluidos corporales (acetona, acetato, β -Hidroxibutirato (β HB) ^{2,3}. Las vacas con cetosis clínica presentan inapetencia, marcada pérdida de peso corporal, heces secas, disminución de la producción de leche, y en algunos casos, signos nerviosos como lametear constantemente y aparente ceguera ⁴⁻⁶. Tanto la forma clínica como en la subclínica de la enfermedad puede presentarse la remisión espontánea sin tratamiento; sin embargo, la cetosis afecta el potencial productivo del animal ⁷.

Se han llevado a cabo un gran número de estudios epidemiológicos, demostrando la alta presentación de la enfermedad bajo distintos sistemas productivos. Así, por ejemplo, la incidencia de la enfermedad en Europa varió entre 4,9% ⁸ hasta el 72%⁹, mientras en Estados Unidos y Canadá se ha reportado entre 12,1% ¹⁰ hasta 61%¹¹. Estudios realizados en sistemas de pastoreo, también han reportado una presentación, aunque más baja, entre el 10,3% y 29% ¹²⁻¹⁴ para Suramérica y del 16,8% para Nueva Zelanda ¹⁵. En cuanto a Colombia, un estudio desarrollado para determinar la asociación entre la concentración de β HB y la probabilidad de infección intramamaria durante el primer mes postparto, determinó un riesgo de incidencia de hiperce-tonemia del 12%, en dos municipios del departamento de Caldas ¹⁶, sin embargo, no se han evaluado los factores de riesgo para el desarrollo de cetosis ni la epidemiología de la enfermedad en otras cuencas lecheras en el país.

Clasificación de la cetosis

La cetosis ha sido clasificada usando como paralelo la diabetes en humanos, dividiéndola en dos tipos (Cetosis tipo I y tipo II) según su origen ¹⁷:

Cetosis Tipo I o primaria

Ocurre cuando las necesidades energéticas del organismo sobrepasan la capacidad gluconeogénica del hígado por insuficiente disponibilidad de los precursores de glucosa ¹⁸. Este tipo de cetosis, que ocurre principalmente cerca al pico de lactancia, se caracteriza por concentraciones extremadamente bajas de glucosa e insulina sanguíneas, una relación insulina:glucagón baja, alta actividad de la enzima Carnitil Palmitil Transferasa I, que resulta en la lipólisis del tejido graso y en incremento de la cetogénesis ^{3,19,20}.

Cetosis tipo II o secundaria

Ha sido asociada a la sobrealimentación en el periodo seco, a la presentación de enfermedades concomitantes como metritis o mastitis o a cualquier entidad que produzca reducción del apetito en el postparto. Se caracteriza por hiperglicemia e hiperinsulinemia, además de una movilización grasa excesiva, alta concentración ácidos grasos no esterificados (Agnes) en hígado, que 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 conlleva finalmente, a la presentación de hígado graso en estos animales [3.17.21](#). Estos animales a su vez, presentan un compromiso de la función inmune producida por la resistencia a la insulina, el aumento exacerbado de ácidos grasos no esterificados circulantes y adipoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (FNT α) [22-24](#).

Sin embargo, debido a que la categorización de los animales en cetosis tipo I o II no siempre es clara, existe otra clasificación de la enfermedad de acuerdo a la presentación de signos clínicos, definiéndola como clínica o subclínica⁴:

Cetosis clínica

Típicamente ocurre en vacas de alta producción láctea, entre la 2 y 7 lactancia, siendo infrecuente en animales de primer parto⁷. Las vacas con cetosis clínica presentan inapetencia progresiva, marcada pérdida de peso corporal, heces secas, pica y disminución de la producción láctea [4-6](#), existe además, una forma nerviosa de la enfermedad que cursa con aparente ceguera, anormalidades en el desplazamiento, hiperestesia, déficit propioceptivo, temores y agresividad, además de lametear constantemente una superficie o una parte del cuerpo [4.6.25](#), la etiología del cuadro nervioso no está totalmente dilucidada, pero es atribuida principalmente a la producción ruminal de alcohol isopropílico a partir de acetoacetato por la enzima alcohol deshidrogenasa, el cual, en sistema nervioso central tiene un efecto tóxico a nivel celular y nocivo sobre las paredes vasculares, alterando la permeabilidad de los vasos sanguíneos [5.26.27](#), junto con el efecto de la hipoglicemia sobre la corteza visual, como factor responsable de la ceguera bilateral transitoria con función pupilar normal descrita en la manifestación nerviosa de la entidad [28-31](#). El diagnóstico de cetosis clínica se realiza por concentraciones de β HB en suero o en sangre $\geq 3,0$ mmol/L³².

Cetosis subclínica

Se define como el incremento en niveles de cuerpos cetónicos en sangre, leche y orina, en ausencia de signos clínicos [4.6](#) también puede definirse como el aumento de cetonas circulantes con una disminución de la salud o de la productividad [4.33](#). Para el diagnóstico de cetosis subclínica se tiene como referencia valores de β HB en suero o en sangre a partir de 1,0 mmol/L ⁴ aunque muchos autores la consideran a partir de 1,2 mmol/L [34-36](#) o de 1,4 mmol/L hasta $< 3,0$ mmol/L [37-39](#).

Efectos de la cetosis sobre la salud y productividad

Dentro de los principales efectos de la hipercetonemia (β HB $\geq 1,2$ mmol/L) en la salud o productividad, se reportan disminución en la producción láctea, aumento en el riesgo de presentar enfermedades concomitantes y la disminución en el desempeño reproductivo ⁴.

Disminución de la producción láctea

Se ha reportado un descenso en alrededor de 1,88 kg/día de leche, que ajustados a una lactancia de 305 días, se estimaron pérdidas de alrededor de 300 kg de leche por lactancia ⁴⁰, datos que se acercan a los reportados por Ospina *et al.*, (2010) quienes estimaron una disminución de 358 kg de leche/lactancia en vacas multíparas, pero inferiores a los encontrados en novillas de primer parto, con una estimación de 534 kg ⁴². Por otro lado, Dohoo y Martin (1984) encontraron en Ontario, una disminución en la producción láctea de 1 a 1,4 kg/día ¹⁰, datos muy similares a los encontrados por McArt *et al.*, (2012), donde los animales con cetosis produjeron 1,2 kg/día menos de leche que las vacas negativas a esta entidad ³⁵.

Enfermedades concomitantes

Los animales con cetosis están más predispuestos a la presentación de patologías como desplazamiento abomasal, y metritis, así, vacas con valores de entre 1,1 y 1,7 mmol/L de β HB en las dos primeras semanas postparto tienen 7.8 veces más riesgo de desarrollar desplazamiento abomasal (OR=7,8, P < 0,001) ³⁶, una probabilidad mucho menor a la reportada por McArt *et al.*, (2012), quienes encontraron que vacas con cetosis fueron 19,3 veces más propensas a presentar desplazamiento abomasal que aquellas que nunca presentaron cetosis dentro de los primeros 30 días en leche (RR = 19,3, P < 0,001) ³⁵.

Con relación a la presentación de metritis, Duffield *et al.*, (2009), reportaron que las vacas con cetosis tenían un riesgo 3,35 veces mayor de presentar metritis, (OR = 3,35, P < 0,05) ⁴⁰, mientras que, en un estudio realizado en diez países de Europa, se encontró que los animales positivos a cetosis tenían 1.7 veces más de probabilidad de desarrollar metritis (OR=1,7, P <0,001) ³⁶.

En cuanto a la disminución en el desempeño reproductivo, en las vacas con cetosis en la primera semana postparto, hay un 25% de reducción en la probabilidad de concepción a la primera inseminación y del 40-50% de reducción en vacas con cetosis durante las dos primeras semanas postparto con concentraciones de β HB sérico $\geq 1400 \mu\text{mol/L}$ ³⁹; Ospina *et al.*, (2010) reportaron una disminución del 0,8% en la tasa de preñez durante los primeros dos periodos de 21 días después del periodo voluntario de espera ⁴² datos contrarios a los obtenidos por McArt *et al.*, (2012), quienes no encontraron una correlación estadística entre la presentación de cetosis y la tasa de concepción al primer servicio ni con los días a la concepción ³⁵.

Métodos diagnósticos

Los programas de monitoreo para la detección de animales positivos a cetosis subclínica deben iniciarse al parto, especialmente durante el primer mes postparto, el cual es el periodo de mayor riesgo para la enfermedad ⁴³.

El diagnóstico y monitoreo de esta patología se realiza mediante la determinación de cuerpos cetónicos en muestras de sangre, leche y orina. La determinación de otros metabolitos como ácidos grasos no esterificados, son útiles como biomarcadores de balance energético negativo y movilización grasa, sobre todo en el preparto, pero no son útiles como diagnóstico definitivo de cetosis ^{32,41,42,44}.

La prueba de oro es la determinación de la concentración por espectrofotometría de β HB en suero ^{32,40}. Se han utilizado, además, otras pruebas como la razón grasa: proteína, al igual que varios equipos portátiles (*cow-side test*) que permiten hacer el diagnóstico en campo, obteniendo resultados inmediatos y a menor costo como

la determinación de la concentración de β HB en sangre completa (Precision Xtra meter, Optium Exceed), o en leche (Ketolac β HB) o la determinación semicuantitativa de acetoacetato en orina (Ketostrix, Acetest) y leche (Ketostix, Pink Test). En la [tabla 1](#) se resume la sensibilidad y especificidad de los principales métodos diagnósticos utilizados.

Tabla 1. Resumen de la sensibilidad y especificidad de los métodos diagnósticos en diferentes estudios

Prueba diagnóstica		Se	Sp	Valor Ref* $\mu\text{mol/L}$	Valor** $\mu\text{mol/L}$	Referencia
Nitroprusiato en orina Acetoacetato	Acetest	91%	61%	≥ 1200	1	(33)
		100%	59%		2	
	Ketostix	78%	96%	≥ 1400	≥ 1500	(37)
		50%	99%		≥ 4000	
Ketostix	67%	97%	≥ 1500		(45)	
	67%	100%	≥ 4000			
Nitroprusiato en leche Acetoacetato	Ketocheck	41%	99%	≥ 1400	\geq trazas	(37)
		10%	100%		\geq moderado	
	Pink Test	76%	93%		≥ 100	(34)
		38%	98%		≥ 300	
β HB en leche	Ketotest	73%	96%	≥ 1400	≥ 100	(37)
		27%	99%		≥ 200	
	Ketolac	95,8%	63,4%		≥ 100	(46)
		80%	76%		≥ 100	
	Ketolac	59%	90%		≥ 200	(34)
		89%	82%		≥ 100	
β HB en sangre	Precision Xtra	96,3%	98,2%	≥ 1200	≥ 1200	(38)
		85,2%	99,4%	≥ 1400	≥ 1400	
		88%	96%	≥ 1200	≥ 1200	
	96%	97%	≥ 1400	≥ 1400		
	Optium Exceed	85%	94%	≥ 1200	≥ 1200	(48)
		90%	98%	≥ 1400	≥ 1400	
NovaVet	97%	82%	≥ 1200	≥ 1200	(49)	

*Valor de referencia (β HB), cuantificado por la prueba de oro.

**Punto de corte para la prueba diagnóstica.

La determinación de las concentraciones de acetoacetato tanto en leche como en orina, son pruebas semicuantitativas, cuyo principio es la reacción química colorimétrica entre el nitroprusiato de sodio y el acetoacetato [50](#). En cuanto a la prueba en leche, esta tiene una sensibilidad pobre (10-41%) pero una buena especificidad (93-100%) [34,37](#); por otro lado, la prueba en orina, tiene sensibilidad aceptable (50-78%) y especificidad igualmente buena (96-100%) [37,45](#), aunque en otros estudios, su sensibilidad fue buena (91-100%) pero la especificidad pobre (59-61%) [33](#).

La concentración de β HB en leche, es también una prueba semicuantitativa cuya sensibilidad es aceptable (27-89%) y su especificidad buena (76-99%), sin embargo, en un estudio realizado por Enjalbert *et al.*, (2001), al comparar la prueba con la

determinación cuantitativa del metabolito, la prueba sobreestimó la concentración de β HB en la muestra, por lo cual su sensibilidad fue buena (95,8%) pero la especificidad baja (63,4%) ⁴⁶.

La determinación de las concentraciones de β HB en sangre, se realiza por medio de un equipo portátil (Precision Xtra meter-Laboratorios Abbott), desarrollado para determinar la concentración de este cuerpo cetónico en pacientes diabéticos humanos, por medio de una tira reactiva que contiene la enzima β -hidroxibutirato deshidrogenasa, que oxida el β HB a acetoacetato, reduciendo el NAD⁺ a NADH. Luego, el NADH se reoxida a NAD⁺, lo que produce una corriente eléctrica que es directamente proporcional a la concentración de β HB en la muestra ⁵¹. La prueba tiene una muy alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de hipercetonemia ^{38,45}, por lo cual, es actualmente el método diagnóstico más utilizado en los estudios epidemiológicos de la enfermedad; este medidor es una prueba rápida, precisa y económica que permite realizar un diagnóstico a nivel de campo cuando la determinación por espectrofotometría no está disponible, lo que la hace la prueba más confiable y utilizada en el diagnóstico de la enfermedad en los hatos de producción láctea.

Epidemiología

Cetosis clínica

La prevalencia de la cetosis clínica en un estudio europeo entre hatos de diferentes países fue del 1,6%, siendo mayor en Alemania (3,5%) e Italia (2,4%), definida por signos clínicos (disminución en la producción de leche, pérdida notoria de condición corporal, disminución del consumo de alimento, constipación, entre otros), en ausencia de otra entidad ⁵², resultados similares a los de otro estudio también en Europa donde la prevalencia fue del 3,7%, definida por el mismo criterio que la anterior más una prueba semicuantitativa positiva a cuerpos cetónicos en orina o leche ³⁶ y a lo reportado por Saborío-Montero y Sánchez, (2013), para quienes la prevalencia fue del 3,51% en Costa Rica (β HB en sangre $\geq 2,9$ mmol/L) ⁵³. Seifi *et al.*, (2011) reportaron una incidencia del 3,7% ⁵⁴, similar a McArt *et al.*, (2012), para quienes la incidencia durante los primeros 16 días en leche fue del 3,02% ³⁵.

Cetosis subclínica

La epidemiología de la cetosis subclínica ha sido evaluada en muchos países del mundo, estimando una prevalencia entre el 7-32%, con una variación entre hatos del 0-33% y un pico en la cuarta semana de lactancia, durante la segunda y séptima lactancia, siendo infrecuente en vacas de primer parto, con una duración promedio de 16 días ^{7,10}.

Cetosis subclínica en Europa

En ocho hatos lecheros en Holanda durante 1995 y 1996, se encontró una prevalencia de cetosis subclínica del 12% en 190 vacas con dos o más partos dentro de los primeros 38 a 50 días en leche ⁴⁷. Nielen *et al.*, (1994) reportaron una prevalencia del 14% en Países Bajos en un estudio realizado en 185 vacas de 18 hatos diferentes, durante los primeros 60 días en leche ³³, siendo inferior a la reportada en un estudio longitudinal realizado entre el 2011 y 2012 en Alemania, Francia, Holanda, Italia y Reino Unido, en el cual se incluyeron 131 hatos dentro de los primeros 7 a 21 días postparto, hallando una prevalencia global del 39%, siendo más baja en Reino Unido (31%) y más alta en Francia (52%) ⁵², sin embargo, en el 2011 en 5884 vacas de 593 hatos en Croacia, Alemania, Hungría, Polonia, Portugal, Serbia, España y Eslovenia, entre el 2 y 15 días posparto, se estableció una prevalencia del 21,8%, siendo mayor en Italia (36,6%) y menor en Croacia (14,8%) ³⁶. En cuanto a la incidencia de la enfermedad,

en un estudio retrospectivo en Escocia, se analizaron datos de 3586 lactancias en vacas Holstein, encontrado una incidencia global del 4,9%, siendo solo del 0,6% en novillas y del 6,5% vacas multíparas ⁸. Incidencia mucho menor a lo reportando en Alemania en 655 vacas Holstein de 6 hatos comerciales, durante los 4 primeros días en leche, donde la incidencia acumulada fue 48% y 72% para primíparas y multíparas, respectivamente ⁹, datos similares a otro estudio en Alemania, realizado en 305 vacas de tres hatos comerciales, donde la incidencia durante los primeros 42 días en leche fue del 53,2%, siendo del 42,4% en animales del primer parto, 46,8% en vacas de segunda lactancia y del 62,9% en vacas en tercera o más lactancias ⁴⁹.

Cetosis subclínica en Medio Oriente

Son pocos los estudios acerca de la prevalencia de la cetosis subclínica en Medio Oriente. Por un lado, en Irán en el 2009, se muestrearon 100 vacas multíparas en 16 hatos diferentes de las cuales se clasificaron con cetosis subclínica a las semanas 2, 4 y 6 postparto el 63, 68 y 59% respectivamente. El 97% de las vacas evaluadas fueron diagnosticadas con cetosis subclínica en al menos una de las semanas y el 30% de las vacas sufrieron de cetosis subclínica en todas las semanas postparto, con un pico en la prevalencia entre la segunda y tercera semana ⁵⁵. Por otro lado, en Turquía, se muestrearon 78 vacas de cinco hatos entre el 5 a 60 días posparto, con un promedio de producción entre 22 a 36 kg/día, donde se encontró una prevalencia del 33,3% con punto de corte $\geq 1200 \mu\text{mol/L}$ y del 25,6% a concentraciones $\geq 1400 \mu\text{mol/L}$, siendo mayor durante las tres primeras semanas posparto ⁴⁸, lo que difiere de lo anteriormente citado por Suthar *et al.*, (2013), donde la prevalencia fue del 11,2% ³⁶, sin embargo, en este estudio, solo se tomaron muestras durante los primeros 15 días en leche, lo que pudo ocasionar una prevalencia aparentemente menor a la reportada en el estudio anterior.

Cetosis subclínica en Canadá

En un estudio realizado en 32 hatos en Ontario entre 1979-1981, la incidencia estimada de la cetosis subclínica fue del 12,1% en los primeros 65 días en leche, por medio del test de Nitroprusiato en leche ¹⁰. Contrario a lo reportado en un estudio en 2600 vacas de 48 hatos comerciales en Ontario durante las primeras dos semanas posparto, en el cual la incidencia acumulada fue del 61% ¹¹ y a otro estudio, también realizado en Ontario en 1010 vacas de 25 hatos durante las primeras nueve semanas posparto, donde la incidencia fue del 45,1% ⁵⁶. En cuanto a la prevalencia, en otro estudio también en Ontario en 1333 vacas Holstein de 93 granjas, se obtuvo una prevalencia de cetosis subclínica del 14,1% mediante la determinación de la concentración de βHB sérico ⁵⁷. Por otro lado, en 796 vacas de 25 granjas diferentes igualmente en Ontario, se determinó la concentración sérica de βHB durante las dos primeras semanas posparto reportando una prevalencia del 13% de cetosis subclínica definida por concentraciones $\geq 1400 \mu\text{mol/L}$ de βHB sérico ³², datos similares a los obtenidos en otro estudio en el que se incluyeron 469 vacas de 21 hatos entre 1998-1999, donde se encontró una prevalencia del 12% de cetosis subclínica por valores de βHB en sangre $\geq 1200 \mu\text{mol/L}$ ³⁴.

No obstante, en estos estudios realizados en Canadá al igual que los llevados a cabo en Europa, hay una diferenciación entre los períodos de estudio. En los estudios más actuales, se analizó la incidencia y la prevalencia de la enfermedad durante las primeras tres semanas posparto, de acuerdo al pico de presentación encontrado principalmente durante la primera semana postparto ^{35,56}, mientras en estudios anteriores, se evaluó la enfermedad entre la 4 y 8 semana posparto principalmente, lo cual pudo afectar la incidencia o prevalencia de la enfermedad, al no diagnosticar los animales positivos

durante los primeros días en leche, ocasionando la alta variación de presentación entre estudios y la mayor prevalencia en los estudios más actuales.

Cetosis subclínica en Estados Unidos

En el 2001 en un hato en Florida, se tomaron muestras de sangre y leche para determinar concentraciones de β HB de 300 vacas suplementadas con monensina ante parto, se definió cetosis subclínica cuando los valores de β HB en sangre fueran $\geq 1,0$ mmol/L y en leche ≥ 200 μ mol/L encontrándose una prevalencia global de cetosis subclínica del 20,4% sin diferencias significativas entre las tratadas con monensina y los controles, sin embargo, la prevalencia de la enfermedad a concentraciones $\geq 1,2$ mmol/L y a $\geq 1,4$ mmol/L fue solo del 8% y 4% ⁵⁸ y la incidencia en los animales no tratados fue del 26,6%, similar a lo reportado por Rathbun *et al.*, (2017), para quienes la incidencia en 570 vacas en Wisconsin fue del 19,7% ⁵⁹, resultados que difieren a lo encontrado en dos hatos en Nueva York y dos hatos en Wisconsin en el 2010, donde se determinó la concentración de β HB en sangre, entre el 3 al 16 día postparto estableciendo como positivas, vacas con valores $\geq 1,2$ mmol/L; de las 1717 vacas incluidas en el estudio, el 43,2% fueron diagnosticadas al menos una vez con cetosis subclínica, con una variación en la incidencia entre hatos del 26 y 56% y un pico de incidencia a los cinco días en leche ³⁵, mientras que, en un estudio en 118 vacas en un hato comercial en Michigan, dentro de los primeros 5 a 17 días en leche, en el que se evaluó la concentración de β HB en sangre y en leche, se obtuvo una prevalencia del 33,1% y del 39,8% respectivamente ⁶⁰. Sin embargo, una prevalencia más baja se reportó en cinco hatos en Colorado en 446 vacas, determinada por las concentraciones de β HB en sangre y en leche, siendo del 12% durante los primeros 14 días posparto ⁶¹.

Cetosis subclínica en Centro y Suramérica

En un trabajo llevado a cabo en el 2010 en Valdivia, Chile, en 56 vacas multíparas y 18 primíparas desde tres semanas anteparto hasta la octava semana posparto, se encontró una prevalencia del 14,8% en la segunda semana postparto por medio de la cuantificación plasmática de β HB ¹³, datos similares a los reportados en un hato en Costa Rica, con una prevalencia del 13,9% en 114 vacas Jersey, por determinación de concentración sanguínea de β HB ⁵³ y del 10,3% entre el día 4 al 19 posparto en 114 vacas, en Argentina ¹², mientras que en Belo Horizonte, Brasil, la prevalencia fue más alta (22,8% en verano y del 19,35% en invierno), durante los primeros 30 días posparto ¹⁴. En cuanto a Colombia, se reportó una incidencia de la enfermedad del 12%, en dos municipios del departamento de Caldas, durante la última semana anteparto y las cuatro primeras semanas postparto ¹⁶, además se han adelantado algunos trabajos para conocer los perfiles metabólicos en razas criollas ⁶² y los indicadores bioquímicos de balance energético de las vacas en lactancia ^{63,64}.

Factores de riesgo

En las Tablas [2](#) y [3](#) se resumen los principales factores de riesgo para la presentación clínica y subclínica de la enfermedad, relacionados con características inherentes del animal o relacionadas con el parto.

El principal factor de riesgo reportado, como se aprecia en las Tablas [2](#) y [3](#), es la condición corporal al parto, así animales con condición corporal 3,5 a 3,75 tuvieron un riesgo mayor de presentar cetosis subclínica (OR =2,4) y el riesgo fue mayor para los animales cuya condición corporal fuera 4,5 (OR=2,8) ⁶⁵, resultados similares a los obtenidos por Vanholder *et al.*, (2015) en cuyo estudio, los animales con mayor riesgo de enfermedad subclínica fueron los de condición moderada (OR= 1,5) y alta al

parto (OR= 2,7), además, el riesgo de desarrollar la presentación clínica de la entidad fue aún mayor para los animales con condición corporal moderada y alta al parto (moderada OR=3,6; alta OR=8,7) ⁶⁶, lo cual ha sido relacionado con una mayor capacidad de movilización grasa consecuencia del balance energético negativo, mayor cantidad de Agne's disponibles para cetogénesis además de un menor consumo de alimento en el postparto ^{67,68}.

Tabla 2. Factores de riesgo para la presentación de cetosis clínica

Factor de riesgo	Clasificación	OR	CI o significancia	Referencia
Número de partos	≥ 3	2,2	p < 0,01	(66)
Condición corporal al parto	Moderada (3,25 – 3,75)	3,6	P < 0,01	(66)
	alta (≥ 4)	8,7	P < 0,01	
	Primavera	2,1	P < 0,01	
Estación del año al parto	Verano	4,3	P < 0,01	(66)

Como se resume en la [Tabla 3](#), otros factores de riesgo asociados a la presentación subclínica de la entidad son por un lado, la duración del periodo seco mayor a 72 días (OR=1,21) y la edad al primer parto mayor a 24 meses (OR=1,41), atribuido al mayor riesgo de sobrecondición corporal por una sobrealimentación durante este periodo ^{66,69}. La sobrecondición corporal al parto, ha sido descrita también como un factor de riesgo en varios artículos ^{8,56,65}, esto atribuido a que los animales con mayor condición corporal al parto tuvieron una mayor cantidad de depósitos grasos disponibles para movilización y como consecuencia, una mayor concentración de Agnes y βHB al parto además de un menor consumo de materia seca en comparación con vacas con condición baja al parto (≤ 3) ⁷⁰⁻⁷².

Por otro lado, el número de lactancias es otro factor de riesgo de cetosis, así los animales con 2 y 3 partos tuvieron un riesgo mayor que los animales de primer parto (OR=2,1; 2,8, respectivamente) ⁶⁶, consecuencia de un balance energético negativo más severo en las vacas multíparas en relación a la mayor producción láctea ^{67,68}. Además, la ocurrencia del parto durante el verano, fue un factor de riesgo tanto para la presentación clínica y subclínica de la enfermedad (OR=4,3; 1,4, respectivamente) ⁶⁶, lo cual esta principalmente relacionado por la disponibilidad y la calidad del alimento en esta época del año ^{66,69}, un factor que podría ser importante en animales en pastoreo en condiciones tropicales, donde a pesar de la ausencia de estaciones, la disponibilidad de alimento se ve disminuida drásticamente durante las temporadas de sequía, lo que tienen un efecto directo sobre el consumo de materia seca y presentaría un riesgo importante para el desarrollo de cetosis, pero que no ha sido tenido en cuenta en los estudios realizados en este tipo de sistema productivo.

La raza ha sido evaluada como un factor de riesgo para la presentación de cetosis, relacionándola principalmente con el nivel de producción láctea de la misma, estando en mayor riesgo las vacas que tienen una alta productividad, como Holstein y Jersey ^{69,73}. Sin embargo, la variación de este parámetro dependió principalmente de las razas evaluadas en cada estudio, encontrando una alta variabilidad entre estudios.

El sexo de la cría ha sido relacionado como un factor de riesgo, posiblemente ocasionado por el mayor peso de las crías macho al nacer y la mayor presentación de distocias en estos animales, además de un mayor requerimiento energético durante

el final de la gestación, exacerbando el balance energético negativo y la hiperce-tonemia al inicio de la lactancia ⁷⁴.

El porcentaje de grasa en leche ha sido también evaluado como un factor asociado a cetosis, así un incremento en 1% en la grasa de la leche, aumentaba en el doble el riesgo de cetosis; sin embargo este parámetro, junto con la razón grasa: proteína, han demostrado tener una baja sensibilidad y especificidad (58% y 69%, respectivamente) ⁵⁷ para el diagnóstico de cetosis, por lo cual, debido al efecto directo que tiene la nutrición sobre estos parámetros, ha sido utilizado más como un predictor de balance energético que para diagnóstico de la entidad como tal ⁷⁵.

Otro factor de riesgo evaluado ha sido los días en leche al primer diagnóstico de cetosis, encontrando que los animales estaban a mayor riesgo cuando el examen se realizada entre los primeros 14 días postparto ⁶⁹, esto relacionado a que el pico de la enfermedad ha sido descrito durante la primera y segunda semana de lactancia en sistemas intensivos en confinamiento ^{35,57}, sin embargo, este factor de riesgo, pudiera no ser significativo en sistemas de pastoreo, donde se ha reportado la mayor incidencia de la enfermedad hacia la cuarta semana postparto ^{15,76}.

Tabla 3. Factores de riesgo para la presentación de cetosis subclínica

Factor de riesgo	Clasificación	OR	CI o significancia	Referencia
Condición corporal al parto	Moderada (3,25 – 3,75)	1,5	P < 0,01	(66)
	alta (≥ 4)	2,7		
Duración del periodo seco	56 - 72 días	1,07	P < 0,006	(69)
	72 - 365 días	1,21	P < 0,001	
Número de partos	2 vs 1	2,1	P < 0,01	(66)
	≥ 3 vs 1	2,8		
Estación del año al parto	Primavera	1,7	1,2 – 2,4	(52)
	Primavera	1,8	P < 0,01	(66)
	Verano	1,4	P < 0,02	
Raza	Holstein	1,57	P < 0,05	(73)
	Ayrshire	1,68		
Sexo de la cría	Jersey	1,47	P < 0,01	(69)
	Macho	1,4	1,1. – 1,7	(74)
% grasa en leche	>4.1%	2,13	1,44 – 3,17	(57)
Días en leche 1er test	< 14 días	2,57	P < 0,01	(69)
	14 – 21 días	1,35	P < 0,001	
Edad al parto (meses)	25 – 33 meses	1,41	P < 0,001	(69)

Por otro lado, las enfermedades del periparto que cursan con la disminución del consumo de alimento, son también factores de riesgo estudiados para el desarrollo de cetosis, principalmente mastitis clínica, desplazamiento abomasal a izquierda, retención de placenta, fiebre de leche ⁵² y metritis puerperal ¹², como se resumen en la [tabla 4](#). Estas enfermedades, que cursan con cuadros clínicos caracterizados por una disminución del consumo de materia seca, exacerbaban el balance energético negativo, caracterizado por el aumento de Agnes y cuerpos cetónicos ⁷⁷⁻⁷⁹. Así, las vacas con retención de placenta, metritis puerperal (descarga vulvar con mal olor,

≤15 días postparto, con fiebre u otros signos sistémicos) o incluso metritis crónica (descarga vulvar >15 días sin signos sistémicos), mastitis clínica (inflamación de glándula mamaria y leche de apariencia anormal) o mastitis tóxica (leche visiblemente anormal y signos clínicos sistémicos), consumen 2,9; 3,3; 5,3; 5,8 y 12,4 kg/día menos de materia seca, respectivamente en comparación con vacas sanas ⁸⁰. Sin embargo, las enfermedades del periparto son multidireccionales y multicausales y no es posible establecer una relación lineal entre ellas, por lo cual, pueden ser tanto causantes de cetosis, como el resultado del balance energético negativo e hipercetonemia ⁸¹, junto con otros factores como la hipocalcemia subclínica ⁸² o la disfunción del sistema inmune ⁸³.

Tabla 4. Presentación de enfermedades postparto como factores de riesgo para el desarrollo de cetosis

Factor de riesgo	OR	CI o significancia	Referencia
Síndrome de vaca caída	2,66	P < 0,002	(76)
Mastitis Clínica	1,9	P < 0,01	(52)
Desplazamiento abomasal	1,1	P < 0,01	(52)
Retención de placenta	1,6	P < 0,01	(52)
Fiebre de leche	2,0	P < 0,01	(52)
Metritis puerperal	4,9	P < 0,03	(12)

En cuanto a las prácticas de manejo de los hatos, los principales factores de riesgo asociados a la entidad, son el tipo ⁵² y la frecuencia de alimentación ⁸⁴, además del uso de sistema de ordeño automatizado ⁶⁹, tal como se aprecia en la tabla 5.

En cuanto a la alimentación, los animales que eran alimentados solo dos veces al día tuvieron un mayor riesgo de cetosis que los alimentados 4 o más veces al día, esto ha sido estudiado con anterioridad, encontrando que animales con una frecuencia de alimentación mayor presentan una menor concentración de Agnes y β HB, además de una concentración mayor de propionato y glucosa en sangre ⁸⁵.

En cuanto al tipo de alimentación, mientras que para las alimentadas con ración totalmente mezclada (TMR) o con concentrado y forraje por separado, fue un factor protector (OR=0,8 y 0,5 P <0,01, respectivamente) ⁵², las vacas alimentadas con ración parcialmente mezclada (PMR), tuvieron un riesgo mayor de cetosis. El uso de TMR y PMR ha demostrado que las vacas alimentadas con la primera estrategia presentan mayor consumo de materia seca y de condición corporal al parto, menor pérdida de peso durante la lactancia, además de una concentración menor de Agnes ^{86,87}. En cuanto a las dietas con TMR comparadas con animales en pastoreo con suplementación (estrategia nutricional utilizada en las lecherías colombianas), este último grupo presentó una mayor concentración de Agnes, menor concentración de glucosa y mayor pérdida de peso durante las primeras ocho semanas postparto ^{88,89}, demostrando las ventajas de las dietas TMR en comparación con las otras dos estrategias nutricionales frente al balance energético negativo del periparto.

En cuanto al uso de ordeño automatizado en comparación con el ordeño mecánico convencional, como factor de riesgo de cetosis, esto puede estar relacionado con la frecuencia de ordeño, dado que este sistema permite ordeñar tres veces al día los animales y a su vez estimular una más alta producción láctea, lo que contribuiría a

incrementar el balance energético negativo para suplir los requerimientos energéticos de la producción láctea ⁶², sin embargo, este es el primer estudio que evaluó este parámetro como factor de riesgo para cetosis.

Tabla 5. Factores de riesgo asociados a prácticas de manejo en el hato para la presentación de cetosis subclínica

Factor de riesgo	Clasificación	OR	CI o significancia	Referencia
Tipo de alimentación	PMR ¹	1,5	P <0,01	(52)
Frecuencia de alimentación	2 vs ≥4 veces/día	2,41	1,61-3,62	(84)
	3 vs ≥4 veces/día	3,05	1,28 – 7,26	
Sistema de ordeño automatizado		1,45	P < 0,001	(69)

¹PMR: Ración parcialmente mezclada.

Los factores de riesgo asociados a cetosis han sido en su mayoría estudiados en países estacionales, con dietas total o parcialmente mezcladas y con animales en confinamiento, lo que difiere totalmente de las condiciones de producción en Colombia, por lo cual se hace necesario realizar estudios epidemiológicos que permitan conocer los factores de riesgo en condiciones en pastoreo y en países tropicales. Un estudio sobre factores de riesgo realizado en Brasil, determinó el acceso a la fuente de agua, como un factor relacionado con mayor riesgo de cetosis, donde las vacas con acceso limitado a agua, tuvieron 1,85 veces más riesgo de enfermar en comparación con vacas que disponían de agua a voluntad durante todo el día, relacionado con un menor consumo de materia seca, además se estudiaron otros factores como el acceso a sombra, el número de potreros y el tipo de pasto utilizado, que no fueron factores de riesgo para la presentación de cetosis ⁷⁶. Otros factores que impactan directamente el consumo de materia seca, por la reducción en el tiempo de pastoreo, el aumento en la inactividad y la permanencia bajo sombra, como lo son la temperatura ambiental por encima de 18 °C, la humedad relativa menor al 20% o mayor al 80% y el efecto de la precipitación anual sobre la calidad y la oferta forrajera ^{20,91}, podrían ser factores de riesgo importantes para los sistemas productivos en pastoreo, pero no han sido estudiados.

Conclusiones

La prevalencia de la cetosis clínica es muy baja en las ganaderías, por el contrario, la presentación de la forma subclínica de la enfermedad tiene una alta prevalencia e incidencia en las lecherías especializadas en diferentes países, aún con distintos sistemas productivos, tipos de alimentación y condiciones medioambientales; siendo esta presentación de la enfermedad de gran importancia por sus repercusiones sobre la rentabilidad de la empresa ganadera por las pérdidas generadas tanto por la disminución de la producción láctea, como por los efectos negativos sobre los parámetros reproductivos, las enfermedades concomitantes y los descartes tempranos. Establecer programas de monitoreo de hato durante las primeras semanas postparto es esencial para la identificación temprana de los animales positivos además del manejo de los posibles factores de riesgo, para minimizar la presentación de la enfermedad como el manejo de la condición corporal al parto, la alimentación durante el parto y el inicio de la lactancia para suplir las necesidades energéticas de cada etapa y permitir el acostumbamiento paulatino de los animales a la nueva dieta, además de la prevención de enfermedades primarias.

Referencias

1. McSherry BJ, Maplesden DC, Branion HD et al. Ketosis in Cattle—a Review. *Can Vet J* [Internet]. 1960 May;1(5):208–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1585415/>
2. Grummer RR. Etiology of Lipid-Related Metabolic Disorders in Periparturient Dairy Cows. *J Dairy Sci.* 1993 Dec;76(12):3882–96.
3. Herdt TH. Ruminant Adaptation to Negative Energy Balance. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 2000 Jul;16(2):215–30.
4. Duffield T. Subclinical Ketosis in Lactating Dairy Cattle. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* [Internet]. 2000 Jul [cited 2016 Aug 28];16(2):231–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11022338>
5. Fox FH. Clinical diagnosis and treatment of ketosis. *J Dairy Sci* [Internet]. 1971 Jun [cited 2016 Sep 25];54(6):974–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5291158>
6. Gordon JL, LeBlanc SJ, Duffield TF et al. Ketosis Treatment in Lactating Dairy Cattle. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2016 Aug 28];29(2):433–45. Available from: <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.unal.edu.co/science/article/pii/S0749072013000285>
7. Baird G. Primary Ketosis in the High-Producing Dairy Cow: Clinical and Subclinical Disorders, Treatment, Prevention, and Outlook. *J Dairy Sci.* 1982 Jan;65(1):1–10.
8. Rasmussen LK, Nielsen BL, Pryce JE, Mottram TT, Veerkamp RF. Risk factors associated with the incidence of ketosis in dairy cows. *Anim Sci.* 1999;68(Pt3):379–86.
9. Ruoff J, Borchardt S, Mahrt A HW. Effects of Hyperketonemia within the First Six Weeks of Lactation on Milk Production and Reproductive Performance *Advances in Dairy Research Effects of Hyperketonemia within the First Six Weeks of Lactation on Milk Production and Reproductive Performance.* *J Adv dairy Res.* 2016;4(4).
10. Dohoo IR, Martin SW. Subclinical ketosis: prevalence and associations with production and disease. *Can J Comp Med* [Internet]. 1984 Jan;48(1):1–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1235995/>
11. McLaren CJ, Lissemore KD, Duffield TF, Leslie KE, Kelton DF, Grexton B. The relationship between herd level disease incidence and a return over feed index in Ontario dairy herds. *Can Vet J = La Rev Vet Can* [Internet]. 2006 Aug [cited 2017 Nov 21];47(8):767–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16933554>
12. Garro CJ, Mian L, Cobos Roldán M. Subclinical ketosis in dairy cows: prevalence and risk factors in grazing production system. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2016 Oct 6];98(5):838–44. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpn.12141/full>

13. Cucunubo LG, Wittwer F, Noro M, Strieder-Barboza C. Diagnostico de cetosis subclinica y balance energetico negativo en vacas lecheras mediante el uso de muestras de sangre, orina y leche. *Rev Cient.* 2013;XXIII(2):111–9.
14. Moreira TF, Facury Filho EJ, Meneses RM, Mendonça FLM, Lima JAM, Carvalho AU. Energetic status of crossbreed dairy cows during transition period in two different seasons. *Arq Bras Med Veterinária e Zootec* [Internet]. 2015 Oct [cited 2016 Aug 28];67(5):1327–34. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-09352015000501327&lng=en&nrm=iso&tlng=en
15. Compton C, McDougall S, Young L, Bryan M. Prevalence of subclinical ketosis in mainly pasture-grazed dairy cows in New Zealand in early lactation. *N Z Vet J* [Internet]. 2014 Jan 2 [cited 2017 Jul 4];62(1):30–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23981014>
16. Villa-Arcila NA, Duque-Madrid PC, Sanchez-Arias S, Rodriguez-Lecompte JC, Ratto MH, Sanchez J, et al. Butyrate concentration before and after calving is not associated with the odds of subclinical mastitis in grazing dairy cows. *Livest Sci* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2017 Nov 22];198:195–200. Available from: <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.unal.edu.co/science/article/pii/S1871141317300677>
17. Holtenius P, Holtenius K. New Aspects of Ketone Bodies in Energy Metabolism of Dairy Cows: A Review. *J Vet Med Ser A* [Internet]. 1996 Feb 12 [cited 2016 Sep 18];43(1–10):579–87. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1439-0442.1996.tb00491.x>
18. Herdt TH. Fuel Homeostasis in the Ruminant. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 1988 Jul;4(2):213–31.
19. Aiello RJ, Kenna TM, Herbein JH. Hepatic gluconeogenic and ketogenic interrelationships in the lactating cow. *J Dairy Sci* [Internet]. 1984 Aug 1 [cited 2016 Sep 19];67(8):1707–15. Available from: <http://www.journalofdairyscience.org/article/S0022030284814964/fulltext>
20. Dann HM, Drackley JK. Carnitine palmitoyltransferase I in liver of periparturient dairy cows: effects of prepartum intake, postpartum induction of ketosis, and periparturient disorders. *J Dairy Sci* [Internet]. 2005 Nov 1 [cited 2016 Sep 18];88(11):3851–9. Available from: <http://www.journalofdairyscience.org/article/S0022030205730708/fulltext>
21. Baird G, Heitzman RJ, Hibbitt KG, Hunter GD. Bovine Ketosis: A Review with Recommendations for Control and Treatment. *Br Vet J.* 1974 May;130(3):214–20.
22. Ohtsuka H, Koiwa M, Hatsugaya A, Kudo K, Hoshi F, Itoh N, et al. Relationship between serum TNF activity and insulin resistance in dairy cows affected with naturally occurring fatty liver. *J Vet Med Sci* [Internet]. 2001 Sep [cited 2017 Sep 11];63(9):1021–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11642272>
23. De Koster JD, Opsomer G. Insulin resistance in dairy cows. *Vet Clin North Am - Food Anim Pract* [Internet]. 2013;29(2):299–322. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvfa.2013.04.002>

24. Contreras GA, Sordillo LM. Lipid mobilization and inflammatory responses during the transition period of dairy cows. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2011 May;34(3):281–9.
25. Shaw JC. Ketosis in Dairy Cattle. A Review. *J Dairy Sci*. 1956 Apr;39(4):402–34.
26. Bergman EN. Hyperketonemia-Ketogenesis and Ketone Body Metabolism. *J Dairy Sci*. 1971 Jun;54(6):936–48.
27. Middleton JR. Cerebral Disorders of the Adult Ruminant. *Vet Clin Food Anim Pract* [Internet]. 2017 Dec 3 [cited 2017 Nov 21];33(1):43–57. Available from: <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.unal.edu.co/science/article/pii/S0749072016300706>
28. Foster LA. Clinical ketosis. [Internet]. Vol. 4, *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*. Elsevier; 1988 [cited 2017 Nov 21]. p. 253–67. Available from: <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.unal.edu.co/science/article/pii/S0749072015310471>
29. Wootton P. Nervous ketosis. *Can Vet J* [Internet]. 1992 [cited 2017 Nov 21];33:194. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1481195/pdf/canvetj00052-0052.pdf>
30. Driesen NR, Goldberg PA, Anderson AW, Tang L, Flanagan DE, Sherwin RS, et al. Hypoglycemia reduces the blood-oxygenation level dependent signal in primary auditory and visual cortex: A functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci Res* [Internet]. 2007 Feb 15 [cited 2017 Nov 21];85(3):575–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17154420>
31. De Lahunta A. Chapter 12. Neurologic Diseases. In: *Rebhun's Diseases of Dairy Cattle*. Elsevier; 2008. p. 504–60.
32. Oetzel G. Monitoring and testing dairy herds for metabolic disease. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*. 2004;20(3):651–74.
33. Nielen M, Aarts MG, Jonkers AG, Wensing T, Schukken YH. Evaluation of two cow-side tests for the detection of subclinical ketosis in dairy cows. *Can Vet J* [Internet]. 1994 Apr;35(4):229–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1686759/>
34. Geishauser T, Leslie K, Tenhag J, Bashiri A. Evaluation of eight cow-side ketone tests in milk for detection of subclinical ketosis in dairy cows. *J Dairy Sci* [Internet]. 2000 Feb 1 [cited 2016 Aug 29];83(2):296–9. Available from: <http://www.journalofdairyscience.org/article/S0022030200748776/fulltext>
35. McArt J, Nydam D, Oetzel G. Epidemiology of subclinical ketosis in early lactation dairy cattle. *J Dairy Sci* [Internet]. 2012 [cited 2016 Aug 28];95(9):5056–66. Available from: <http://www.journalofdairyscience.org/article/S002203021200519X/fulltext>
36. Suthar VSS, Canelas-Raposo J, Deniz A, Heuwieser W. Prevalence of subclinical ketosis and relationships with postpartum diseases in European dairy cows. *J*

- Dairy Sci [Internet]. 2013 May 1 [cited 2016 Aug 28];96(5):2925–38. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022030213001914>
37. Carrier J, Stewart S, Godden S, Fetrow J, Rapnicki P, Adler JH, et al. Evaluation and Use of Three Cow-side Tests for Detection of Subclinical Ketosis in Early Postpartum Cows. *J Dairy Sci*. 2004 Nov;87(11):3725–35.
 38. Konkol, K; Godden, S; Rapnicki, P; Overton M. Validation of a rapid cow-side test for the measurement of blood beta-hydroxybutyrate in fresh cows. In: Proc 42nd Annual Conf Am Assoc Bovine Pract, Omaha, NE [Internet]. 2009. Available from: <http://hdl.handle.net/11299/57208>.
 39. Walsh RB, Walton JS, Kelton DF, LeBlanc SJ, Leslie KE, Duffield T. The effect of sub-clinical ketosis in early lactation on reproductive performance of postpartum dairy cows. *J Dairy Sci* [Internet]. 2007 Jun 1 [cited 2016 Sep 18];90(6):2788–96. Available from: <http://www.journalofdairyscience.org/article/S0022030207700905/fulltext>
 40. Duffield T, Lissemore KD, McBride BW, Leslie KE. Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows on health and production. *J Dairy Sci* [Internet]. 2009 Feb 1 [cited 2016 Sep 18];92(2):571–80. Available from: <http://www.journalofdairyscience.org/article/S0022030209703613/fulltext>
 41. Ospina PA, Nydam DV, Stokol T, Overton TR, Allison P., Busato A, et al. Evaluation of nonesterified fatty acids and β -hydroxybutyrate in transition dairy cattle in the northeastern United States: Critical thresholds for prediction of clinical diseases. *J Dairy Sci*. 2010 Feb;93(2):546–54.
 42. Ospina PA, Nydam DV, Stokol T, Overton TR. Association between the proportion of sampled transition cows with increased nonesterified fatty acids and β -hydroxybutyrate and disease incidence, pregnancy rate, and milk production at the herd level. *J Dairy Sci*. 2010 Aug;93(8):3595–601.
 43. Duffield T. Monitoring strategies for metabolic disease in transition dairy cows. In: 23rd World Buiatrics Congress - Québec, Canada [Internet]. 2004 [cited 2017 Sep 27]. Available from: <http://www.ivis.org/proceedings/wbc/wbc2004/WBC2004-Duffield-simple.pdf?q=cows>
 44. Andersson L. Subclinical Ketosis in Dairy Cows. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*. 1988 Jul;4(2):233–51.
 45. Iwersen M, Falkenberg U, Voigtsberger R, Forderung D, Heuwieser W. Evaluation of an electronic cow-side test to detect subclinical ketosis in dairy cows. *J Dairy Sci* [Internet]. 2009 Jun 1 [cited 2016 Oct 6];92(6):2618–24. Available from: <http://www.journalofdairyscience.org/article/S0022030209705776/fulltext>
 46. Enjalbert F, Nicot MC, Bayourthe C, Moncoulon R, Andersson L, Andersson L, et al. Ketone Bodies in Milk and Blood of Dairy Cows: Relationship between Concentrations and Utilization for Detection of Subclinical Ketosis. *J Dairy Sci*. 2001 Mar;84(3):583–9.

47. Jorritsma R, Baldée SJ, Schukken YH, Wensing T, Wentink GH. Evaluation of a milk test for detection of subclinical ketosis. *Vet Q* [Internet]. 1998 Jul [cited 2016 Aug 28];20(3):108–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9684300>
48. Voyvoda H, Erdogan H. Use of a hand-held meter for detecting subclinical ketosis in dairy cows. *Res Vet Sci*. 2010;89(3):344–51.
49. Mahrt A, Burfeind O, Heuwieser W. Evaluation of hyperketonemia risk period and screening protocols for early-lactation dairy cows. *J Dairy Sci*. 2015 May;98(5):3110–9.
50. Friedemann TE, Sheft BB, Miller VC. An assessment of the value of the nitroprusside reaction for the determination of ketone bodies in urine. *Q Bull Northwest Univ Med Sch* [Internet]. 1946 [cited 2016 Oct 5];20(3):301–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2099536451>.
51. Oetzel G, Mcguirk S. Fact Sheet – Cowside Blood BHBA Testing with a Hand-Held “Ketometer.” 2010 [cited 2017 Sep 7];5. Available from: <https://www.vetmed.wisc.edu/dms/fapm/fapmtools/tci/BHBA-Testing-Update-100208.pdf>
52. Berge A, Vertenten G. A field study to determine the prevalence, dairy herd management systems, and fresh cow clinical conditions associated with ketosis in western European dairy herds. *J Dairy Sci* [Internet]. 2014 [cited 2016 Aug 28];97(4):2145–54. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022030214001167>
53. Saborío-Montero A, Sánchez JM et al. Prevalencia y factores de riesgo relacionados con la cetosis clínica y subclínica tipo I y II en un hato de vacas Jersey en Costa Rica. *Agron Costarric* [Internet]. 2013 [cited 2016 Aug 28];37(2):17–29. Available from: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0377-94242013000200002&lng=en&nrm=iso&tlng=es
54. Seifi HA, LeBlanc SJ, Leslie KE, Duffield TF. Metabolic predictors of post-partum disease and culling risk in dairy cattle. *Vet J*. 2011;188(2):216–20.
55. Asl AN, Nazifi S, Ghasrodashti AR, Olyaei A. Prevalence of subclinical ketosis in dairy cattle in the Southwestern Iran and detection of cutoff point for NEFA and glucose concentrations for diagnosis of subclinical ketosis. *Prev Vet Med*. 2011;100(1):38–43.
56. Duffield T, Sandals D, Leslie KE, Lissemore K, McBride BW, Lumsden JH, et al. Efficacy of Monensin for the Prevention of Subclinical Ketosis in Lactating Dairy Cows. *J Dairy Sci* [Internet]. 1998 Nov 1 [cited 2017 Sep 25];81(11):2866–73. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022030298758461>
57. Duffield T, Kelton DF, Leslie KE, Lissemore KD, Lumsden JH. Use of test day milk fat and milk protein to detect subclinical ketosis in dairy cattle in Ontario. *Can Vet J* [Internet]. 1997 Nov;38(11):713–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1576823/>
58. Melendez P, Goff JP, Risco CA, Archbald LF, Littell R, Donovan GA. Incidence of subclinical ketosis in cows supplemented with a monensin controlled-release capsule in Holstein cattle, Florida, USA. *Prev Vet Med*. 2006;73(1):33–42.

59. Rathbun FM, Pralle RS, Bertics SJ, Armentano LE, Cho K, Do C, et al. Relationships between body condition score change, prior mid-lactation phenotypic residual feed intake, and hyperketonemia onset in transition dairy cows. *J Dairy Sci.* 2017 May;100(5):3685–96.
60. Shire J, Gordon JL, Karcher EL. Short communication: the effect of temperature on performance of milk ketone test strips. *J Dairy Sci* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2016 Sep 26];96(3):1677–80. Available from: <http://www.journalofdairyscience.org/article/S0022030213000647/fulltext>
61. Wilson D. Comparison of Blood Strips, Milk Strips and Automated Milk Measurement of Beta-Hydroxybutyrate in Periparturient Dairy Cattle and Resultant Diagnoses of Ketosis. *J Vet Sci & Technol* [Internet]. 2013;4(4). Available from: <http://www.omicsonline.org/comparison-of-blood-strips-milk-strips-and-automated-milk-measurement-of-beta-hydroxybutyrate-in-periparturient-dairy-cattle-and-resultant-diagnoses-of-ketosis-2157-7579.1000136.php?aid=15282>
62. Campos R, Carreño ES, González FD. Perfil metabólico de vacas nativas colombianas. *Orinoquia.* 2004;8(2):32–41.
63. Ceballos A, Gómez P, Vélez M, Villa N, López L. Variación de los indicadores bioquímicos del balance de energía según el estado productivo en bovinos lecheros de Manizales, Colombia. *Rev Colomb Ciencias Pecu.* 2002;15(1):13–25.
64. Campos, R.; Cubillos, C.; Rodas A. Indicadores metabólicos en razas lecheras especializadas en condiciones tropicales en Colombia. *Acta Agronómica* [Internet]. 2007 Jul 12 [cited 2016 Sep 4];56(2):85–92. Available from: http://revistas.unal.edu.co/index.php/acta_agronomica/article/view/643/1167
65. Gillund P, Reksen O, Gröhn YT, Karlberg K. Body Condition Related to Ketosis and Reproductive Performance in Norwegian Dairy Cows. *J Dairy Sci.* 2001 Jun;84(6):1390–6.
66. Vanholder T, Papen J, Bemers R, Vertenten G, Berge A. Risk factors for subclinical and clinical ketosis and association with production parameters in dairy cows in the Netherlands. *J Dairy Sci* [Internet]. 2015 Feb [cited 2016 Oct 11];98(2):880–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25497823>
67. Shin E-K, Jeong J-K, Choi I-S, Kang H-G, Hur T-Y, Jung Y-H, et al. Relationships among ketosis, serum metabolites, body condition, and reproductive outcomes in dairy cows. *Theriogenology.* 2015;84(2):252–60.
68. Roche JR, Kay JK, Friggens NC, Looor JJ, Berry DP. Assessing and managing body condition score for the prevention of metabolic disease in dairy cows. *Vet Clin North Am - Food Anim Pract* [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2018 Jan 13];29(2):323–36. Available from: <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.unal.edu.co/science/article/pii/S0749072013000303>
69. Tatone EH, Duffield TF, LeBlanc SJ, DeVries TJ, Gordon JL. 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. *J Dairy Sci.* 2017 Feb;100(2):1308–18.

70. Hayirli A, Grummer RR, Nordheim EV, Crump PM. Animal and Dietary Factors Affecting Feed Intake During the Prefresh Transition Period in Holsteins. *J Dairy Sci* [Internet]. 2002 Dec [cited 2018 Mar 5];85(12):3430–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12512616>
71. Broster WH, Broster VJ. Body score of dairy cows. *J Dairy Res* [Internet]. 1998 Feb [cited 2018 Jan 15];65(1):155–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9513062>
72. Law R, Romero M, Brown A, Gordon A, Barley J, Yan T, et al. The Effects Of Offering Concentrates During The Dry Period On Dairy Cow Performance. *AgriSearch*. 2013.
73. Erb HN, Martin SW. Age, breed and seasonal patterns in the occurrence of ten dairy cow diseases: a case control study. *Can J Comp Med Rev Can médecine Comp* [Internet]. 1978;42(1):1–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/647447> %5Cn<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1277781>
74. McArt J, Nydam DV V, Oetzel GRR. Dry period and parturient predictors of early lactation hyperketonemia in dairy cattle. *J Dairy Sci* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2016 Oct 7];96(1):198–209. Available from: <http://www.journalofdairyscience.org/article/S0022030212007801/fulltext>
75. Grieve D., Korver S, Rijpkema Y., Hof G. Relationship between milk composition and some nutritional parameters in early lactation. *Livest Prod Sci* [Internet]. 1986 Apr 1 [cited 2018 Mar 9];14(3):239–54. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0301622686900837>
76. Daros RR, Hötzel MJ, Bran JA, LeBlanc SJ, von Keyserlingk MAG. Prevalence and risk factors for transition period diseases in grazing dairy cows in Brazil. *Prev Vet Med*. 2017 Sep;145:16–22.
77. Drackley JK, Richard MJ, Beitz DC, Young JW. Metabolic Changes in Dairy Cows with Ketonemia in Response to Feed Restriction and Dietary 1,3-Butanediol. *J Dairy Sci* [Internet]. 1992 Jun [cited 2018 Mar 3];75(6):1622–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1500562>
78. Fisher L, Erfle J, Sauer F. Inducement of ketotic symptoms in lactating cows by reducing their plane of nutrition. *Can J Anim Sci* [Internet]. 1971 Apr [cited 2018 Mar 3];51(1):153–60. Available from: <http://www.nrcresearchpress.com/doi/10.4141/cjas71-021>
79. Gerloff BJ. Dry Cow Management for the Prevention of Ketosis and Fatty Liver in Dairy Cows. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* [Internet]. 2000 Jul 1 [cited 2017 Sep 26];16(2):283–92. Available from: <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.unal.edu.co/science/article/pii/S0749072015301067>
80. Bareille N, Beaudeau F, Billon S, Robert A, Faverdin P. Effects of health disorders on feed intake and milk production in dairy cows. *Livest Prod Sci* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2018 Mar 9];83(1):53–62. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030162260300040X>

81. Gröhn Y, Erb H, McCulloch C, Saloniemi H. Epidemiology of Metabolic Disorders in Dairy Cattle: Association Among Host Characteristics, Disease, and Production. *J Dairy Sci* [Internet]. 1989 Jul 1 [cited 2018 Feb 23];72(7):1876–85. Available from: <https://www-sciencedirect-com.ezproxy.unal.edu.co/science/article/pii/S0022030289793061>
82. Goff JP, Horst RL. Physiological Changes at Parturition and Their Relationship to Metabolic Disorders. *J Dairy Sci* [Internet]. 1997 Jul [cited 2018 Mar 3];80(7):1260–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9241588>
83. Suriyasathaporn W, Daemen AJJ., Noordhuizen-Stassen E., Dieleman S., Nielen M, Schukken Y. β -hydroxybutyrate levels in peripheral blood and ketone bodies supplemented in culture media affect the in vitro chemotaxis of bovine leukocytes. *Vet Immunol Immunopathol*. 1999;68(2):177–86.
84. Gustafsson AH, Andersson L, Emanuelson U. Influence of feeding management, concentrate intake and energy intake on the risk of hyperketonæmia in Swedish dairy herds. *Prev Vet Med*. 1995;22(4):237–48.
85. Sutton JD, Hart IC, Brosters WH, Elliott RJ, Schuller E. Feeding frequency for lactating cows: effects on rumen fermentation and blood metabolites and hormones. *Br J Nutr* [Internet]. 1986 Jul 9 [cited 2018 Mar 9];56(1):181. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0007114586000995
86. Vibart RE, Fellner V, Burns JC, Huntington GB, Green JT. Performance of lactating dairy cows fed varying levels of total mixed ration and pasture. *J Dairy Res* [Internet]. 2008 Nov 14 [cited 2018 Mar 9];75(4):471. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18701000>
87. Salado E. Estrategias de alimentación en sistemas lecheros: comparación de sistemas confinados vs. pastoriles. 12º Congreso Panamericano de la Leche. Asunción, Paraguay. In: 12º Congreso Panamericano de la Leche. Asunción, Paraguay; 2012.
88. Fontaneli RS, Sollenberger LE, Littell RC, Staples CR. Performance of Lactating Dairy Cows Managed on Pasture-Based or in Freestall Barn-Feeding Systems. *J Dairy Sci* [Internet]. 2005 Mar [cited 2018 Mar 9];88(3):1264–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738260>
89. Roche J, Kolver E, Napper A. Pasture versus total mixed ration during the periparturient period. In: Proceedings of the New Zealand Society of Animal Production [Internet]. Hamilton, New Zealand: Editorial Services; 2002 [cited 2018 Mar 9]. p. 252–6. Available from: <http://www.nzsap.org/proceedings/2002/pasture-versus-total-mixed-ration-during-periparturient-period>
90. Bodisco V, Valle A, Mendoza S, Garcia E. Consumo voluntario de materia seca, peso y producción de vacas lecheras. *Agron Trop* [Internet]. 1975 [cited 2018 Mar 9];25(6):533–47. Available from: http://sian.inia.gob.ve/revistas_ci/AgronomiaTropical/at2506/arti/bodisco_v.htm
91. Morillo D. Efectos de la época seca sobre la producción forrajera y bovina. *Rev Agron* [Internet]. 1994 [cited 2018 Mar 9];11(2):152–63. Available from: <http://www.produccioncientifica.luz.edu.ve/index.php/agronomia/article/viewFile/11522/11512>