



# Reevaluación de los dogmas de la vaca de transición

Lance Baumgard  
Distinguished Professor  
Iowa State University  
Baumgard@iastate.edu

Department of Animal Science

# A menudo se culpa incorrectamente a los nutricionistas de:

- Altos NEFAs
- Hipercetonemia
  - Cetosis clinica y subclinica
- Hipocalcemia subclinica
  
- Estas alteraciones se deben a 1 de 2 cosas:
  - Alta productividad en vacas sanas (producción rentable)
    - El nutricionista merece un aumento
  - Reflejo metab{olico de la activación inmune
    - Probablemente debido a metritis, mastitis, neumonía o inflamación del GTI
      - Estas son mayormente cuestiones de manejo y no debidas a fallas en la nutrición



Todo lo que hay en la charla de hoy se trata a fondo en nuestra reciente revisión de literatura

Horst et al., 2021, JDS 14:8380-8410



J. Dairy Sci. 104:8380–8410  
<https://doi.org/10.3168/jds.2021-20330>

© 2021 American Dairy Science Association®. Published by Elsevier Inc. and Fass Inc. All rights reserved.

## **Invited review: The influence of immune activation on transition cow health and performance—A critical evaluation of traditional dogmas**

E. A. Horst, S. K. Kvidera, and L. H. Baumgard\*  
Department of Animal Science, Iowa State University, Ames 50011

### **ABSTRACT**

The progression from gestation into lactation represents the transition period, and it is accompanied by marked physiological, metabolic, and inflammatory adjustments. The entire lactation and a cow's opportunity to have an additional lactation are heavily dependent on how successfully she adapts during the periparturient period. Additionally, a disproportionate amount of health care and culling occurs early following parturition. Thus, lactation maladaptation has been a heavily researched area of dairy science for more than 50 yr. It

feed intake and causes hypocalcemia. Our tenet is that immune system utilization of glucose and its induction of hypophagia are responsible for the extensive increase in NEFA and ketones, and this explains why they (and the severity of hypocalcemia) are correlated with poor health, production, and reproduction outcomes. In this review, we argue that changes in circulating NEFA, ketones, and calcium are simply reflective of either (1) normal homeorhetic adjustments that healthy, high-producing cows use to prioritize milk synthesis or (2) the consequence of immune activation and its sequelae.

**Key words:** inflammation, hypocalcemia, ketosis,

# Conceptos y principios rectores

- Los mejores indicadores de "salud" son la ingesta de alimento y la producción de leche.
- Todo el mundo está de acuerdo en que el "estrés" reduce la productividad.....entonces la alta productividad NO PUEDE ser estresante
- Tenemos una sanidad animal demasiado complicada
  - ▣ Las vacas que comen y producen grandes cantidades de leche SON saludables
- La industria láctea progresista está por delante de la academia
  - ▣ Con respecto al manejo de las vacas en transición
- Los datos incoherentes e irreproducibles deberían generar dudas
  - ▣ Cuando los artículos científicos no están de acuerdo, debemos ser escépticos



# Morbilidad del período de transición

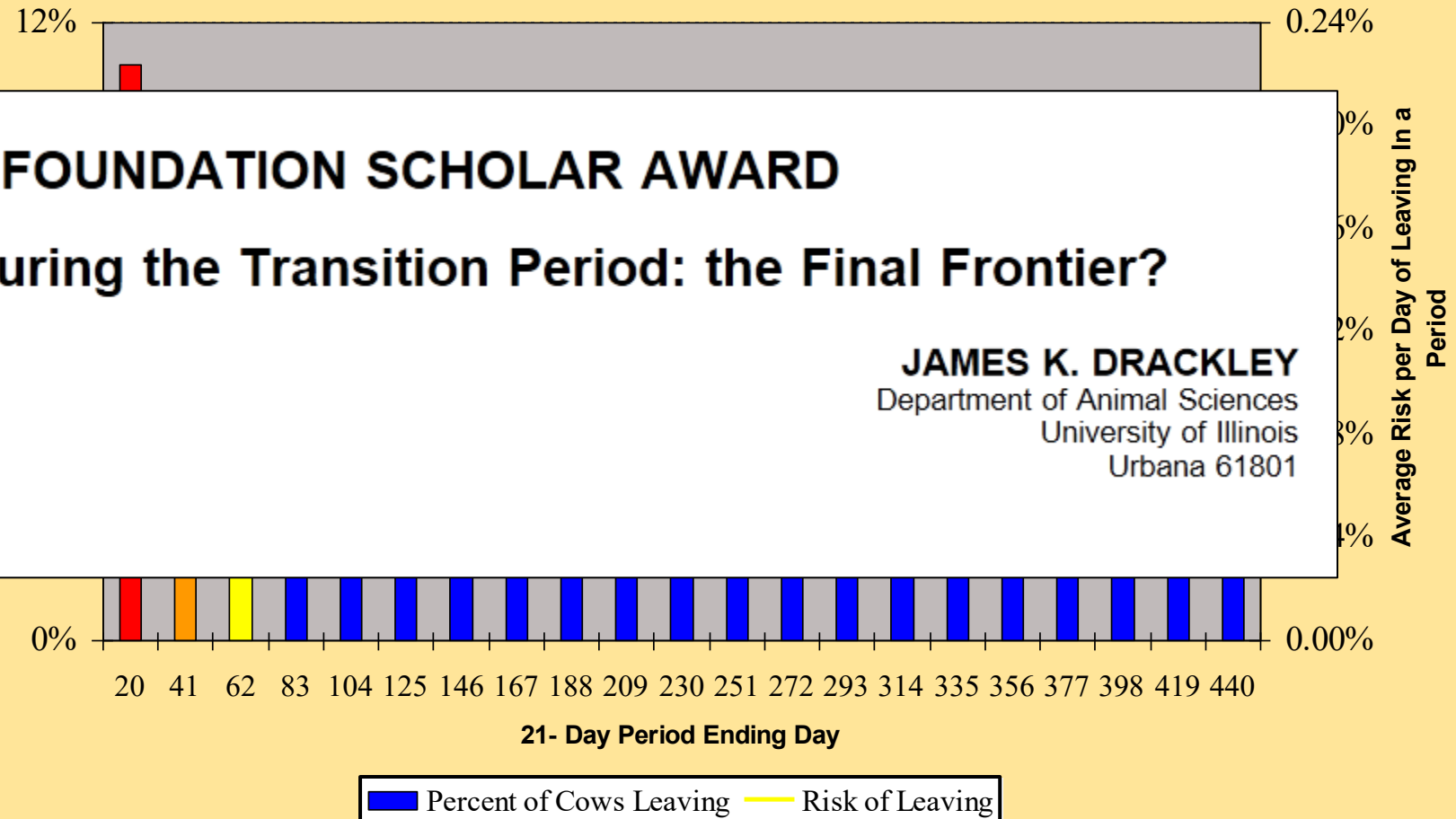
Desórdenes con incidencia del 50%:

- [ ]
- [ ]
- [ ]
- [ ]
- [ ]
- [ ]
- [ ]

- Hígado graso
- Cojera
- Muerte

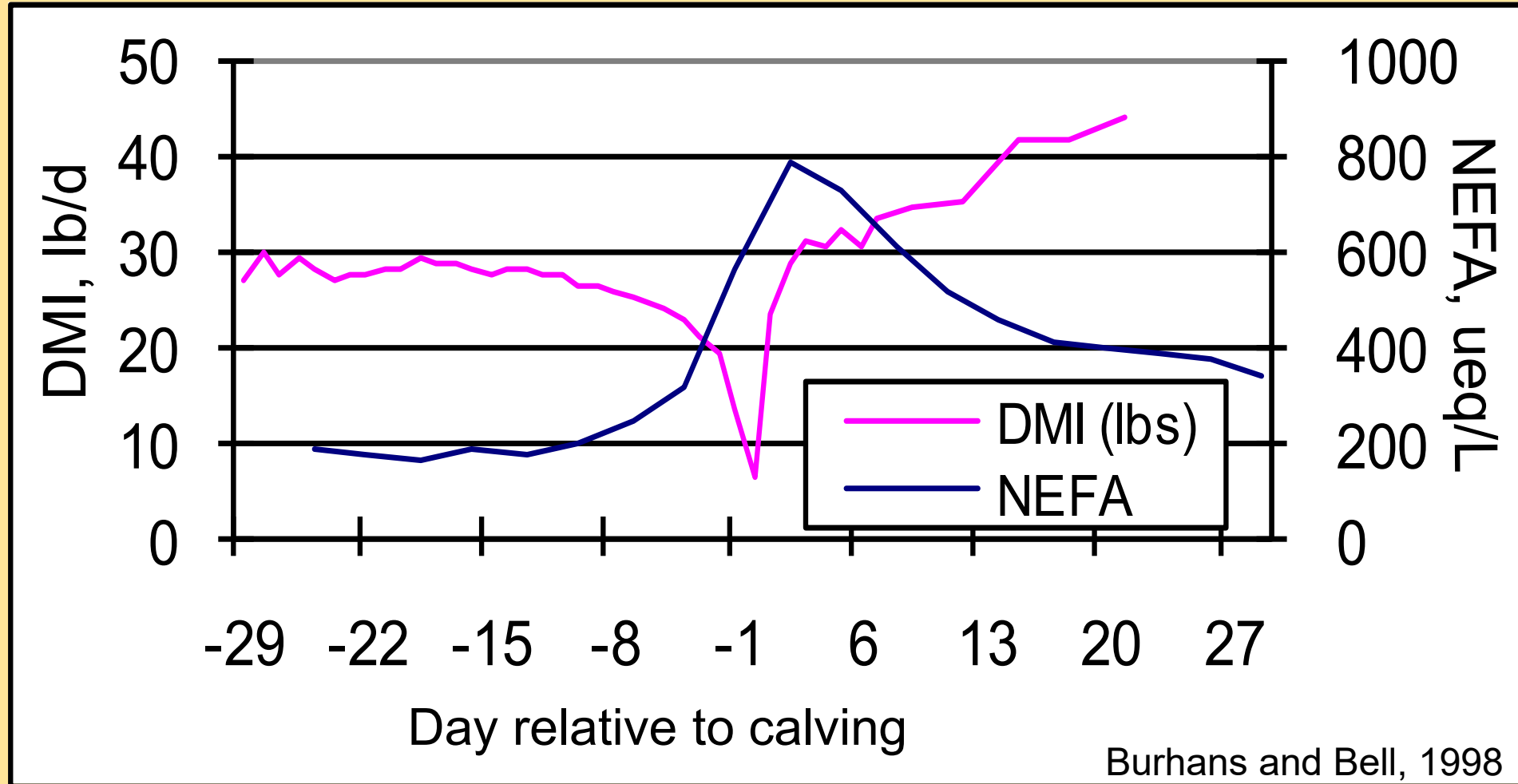
Drackley, 1999

## Cuándo se van las vacas

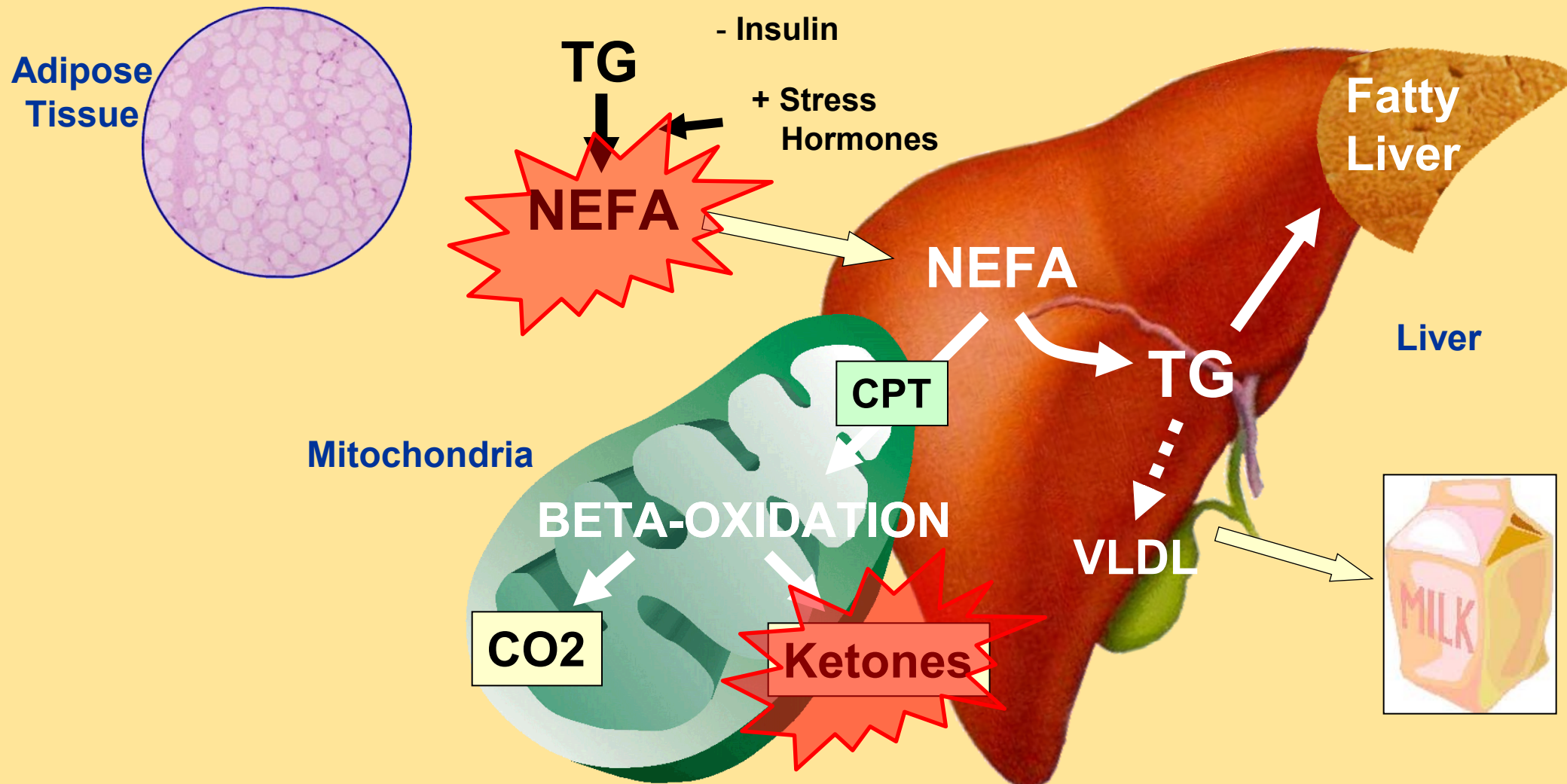


Source: 2002, Steve Stewart, DVM, Dipl.-ABVP, Univ. of Minnesota, College of Vet. Med.

# Balance energético del período de transición



# Metabolismo hepático de los lípidos durante el período de transición



Adapted from Dr. Jim Drackley's papers and presentations

# Estudios retrospectivos y observacionales

- Cientos de estudios asocian y correlacionan NEFA, BHBA y Ca con:
  - Mayor riesgo de cetosis, disminución de la producción de leche, LDA, metritis, placenta retenida, laminitis o mala reproducción
    - Chapinal et al., 2011; Huzzey et al., 2011; Ospina et al., 2010a, 2010c; Duffield et al., 2009; LeBlanc et al., 2005
- Muchos trabajos no concuerdan.....efectos inconsistentes en la literatura
- Los NEFAs plasmáticos están marcadamente incrementados (>700 mEq/L) después del parto en casi todas las vacas
  - ~15-20% muestran cetosis clínica
  - ¿Qué hace que estas vacas sean más susceptibles a la cetosis?
    - Predisposición a desarrollar hígado graso?
- Enfoque reduccionista (un metabolito = una enfermedad)



# Causa y Efecto??

- ❑ La incidencia de problemas de salud es mayor en el primer mes de lactancia
- ❑ Los mayores cambios en los metabolitos energéticos, hormonas y minerales se producen en el primer mes de lactancia
- ❑ Así... una gran cantidad de partes móviles y eventos que ocurren simultáneamente
  - ❑ En consecuencia, todos estarán correlacionados
- ❑ La causalidad y la correlación se intercambian incorrectamente cuando se afirma que una relación observacional entre 2 eventos es inevitable en lugar de una coincidencia.

Período de transición


Procedimiento de secado  
deficiente, Corrales de  
pre-frescas sucios  
Corrales de parto sucios,  
Acidosis ruminal, Acidosis  
del intestino posterior,  
Hacinamiento, Eventos de  
falta de alimento



NEFA altos,  
Hiperketonemia,  
Hipocalcemia subclínica,  
Hiperinsulinemia



Mastitis  
Metritis  
Infertilidad  
DA



Esta interpretación de la correlación provoca una  
toma de decisiones sospechosa y gastos agrícolas  
innecesarios

# Creencia tradicional

---

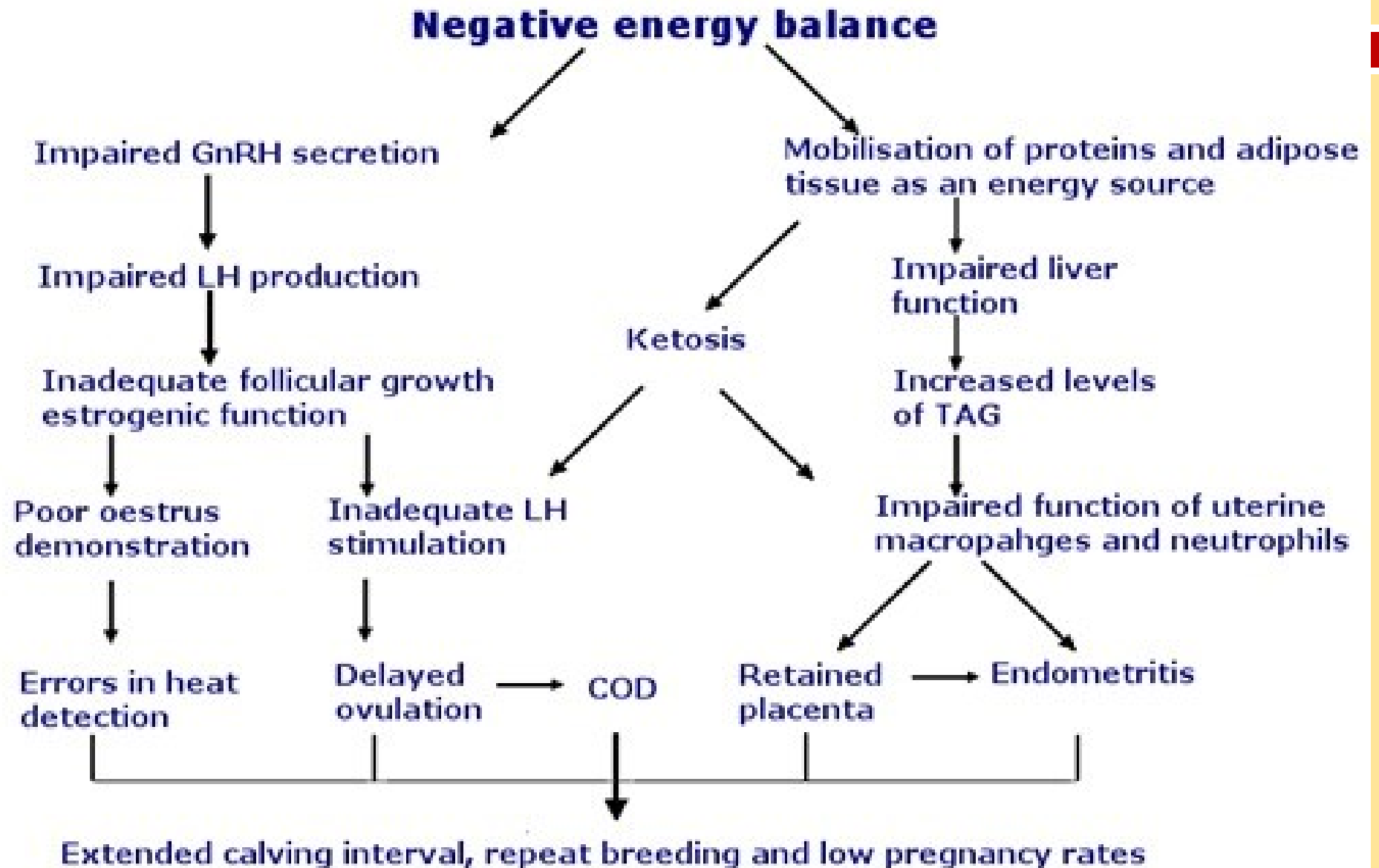
Asumiendo que correlación es igual a causalidad

Aumento de NEFA, hipercetonemia e hipocalcemia..... **CAUSAN:** problemas de producción y salud

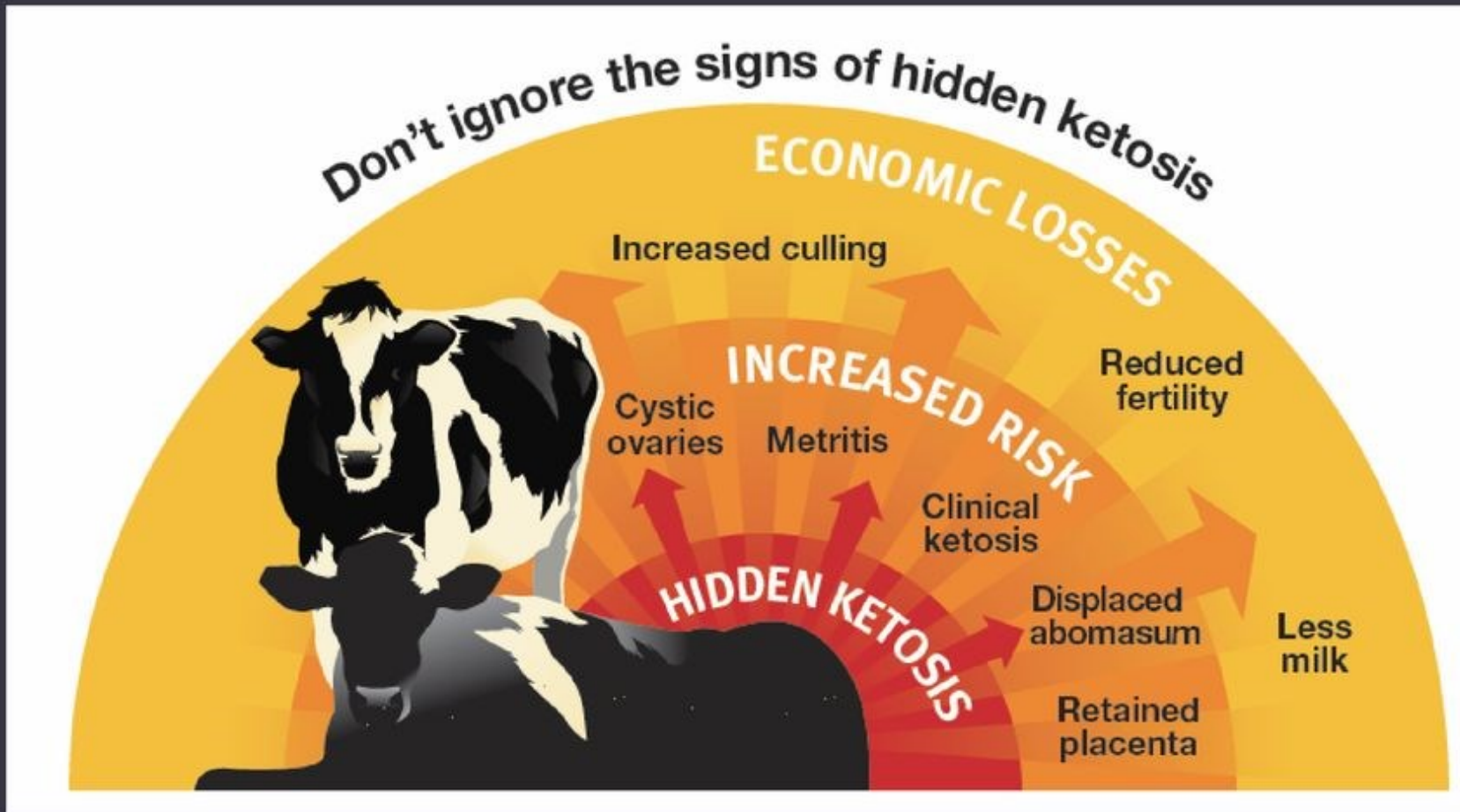


# Dogma: Balance Energético Negativo CAUSA problemas

Un modelo de ejemplo




# Dogma: Las cetonas causan problemas



# ¿Cómo (y por qué) causan problemas los NEFAs, la hipercetonemia y la hipocalcemia

- ❑ Plausibilidad biológica?
  - ❑ ¿Por qué la evolución favorecería un escenario en el que la madre se pone en peligro y compromete su capacidad para alimentar a sus crías??
- ❑ Queda poca evidencia mecanicista de cómo NEFA, las cetonas y el Ca pueden tener una influencia tan grande en una variedad de sistemas y enfermedades aparentemente inconexos
- ❑ La mejor línea de evidencia se extrapola de su supuesto papel en la inmunosupresión.



Si la hipercetonemia, los niveles altos de NEFA y la hipocalcemia subclínica son patológicos, es lógico pensar que el tratamiento terapéutico de estos trastornos mejoraría la salud de las vacas



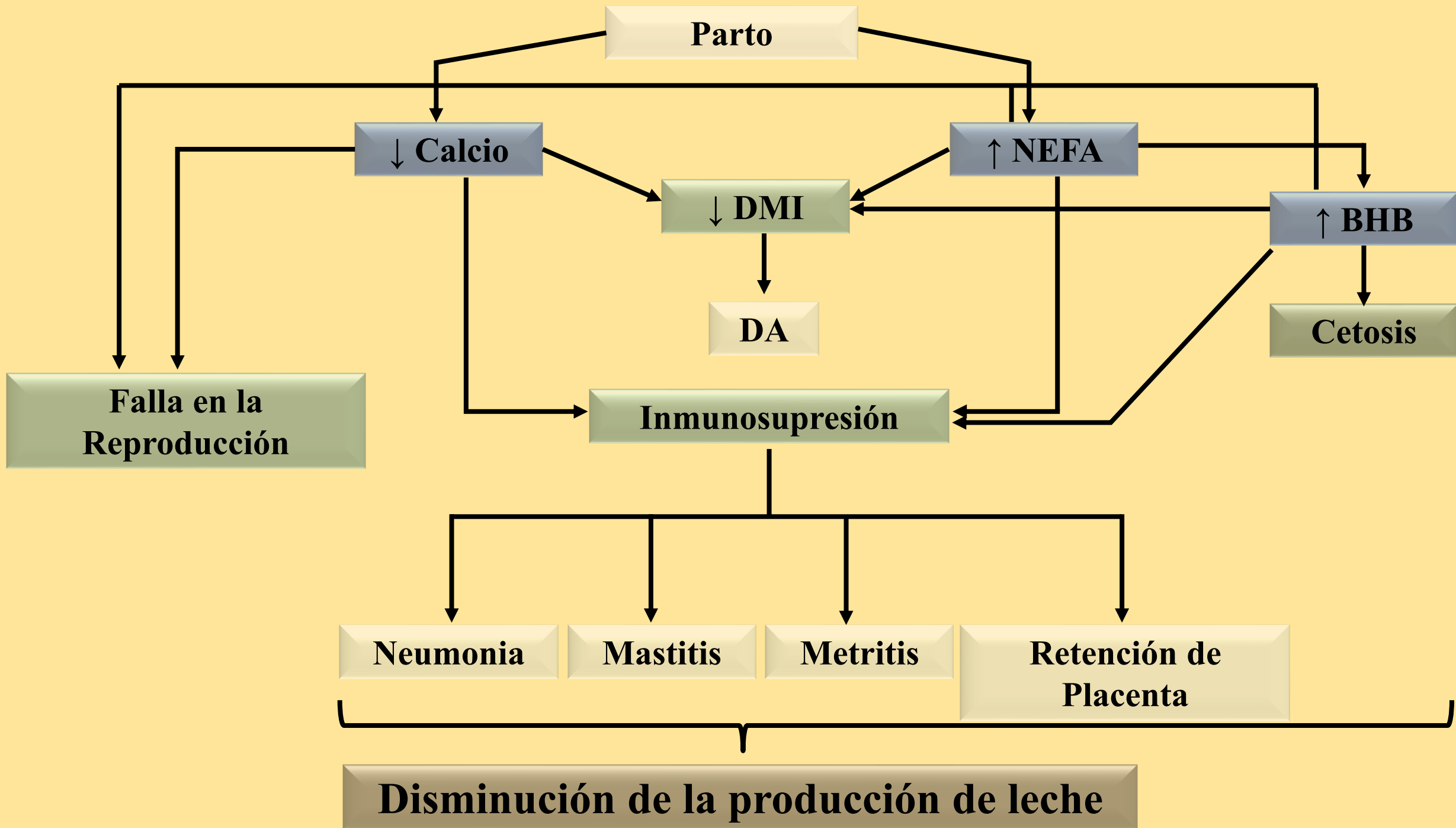
# Tendencia en el desecho a lo largo del tiempo

Causa de desecho	NAHMS (1996)	NAHMS (2002)	NAHMS (2014)
Razones voluntarias	21.3	19.3	21.1
R	A pesar del énfasis, el tiempo y el dinero invertidos en la prevención de los niveles altos de NEFA, la hipercetonemia y la hipocalcemia subclínica, la salud del rebaño no está mejorando		
Muerte	3.8	4.8	4.2
Disposicion	Tal vez estemos "medicando" las cosas equivocadas??		
Cojera	14.2	16.3	16.8
Otras	3.9	4.1	

# Creencia tradicional



Aumento de NEFAs, hipercetonemia e hipocalcemia..... **CAUSAN:** problemas de producción y salud





# Dissección histórica de los dogmas



# Dogma de la cetosis

- La movilización excesiva del tejido adiposo provoca hígado graso y cetosis
- Esto se agrava en las vacas de alta producción
- Objetivo académico y de la industria: Reducir los NEFA en sangre

# Observaciones que deberían haber sido señales de alerta:

## 1) Asociaciones y correlaciones

- No hay causa y efecto.....y las correlaciones son débiles de todos modos... No probatorio

## 2) La infusión de cetonas o NEFA no causa resultados negativos

- En la naturaleza, los animales van y vienen de la cetosis TODO el tiempo

## 3) Las vacas cetósicas no son hipoinsulinémicas

- A menudo son hiperinsulinémicos

## 4) Las cetonas no disminuyen la ingesta de alimento

- De lo contrario, un animal hambriento no tendría apetito

## 5) La prevención de la movilización adiposa reduce la producción de leche

- La hiperinsulinemia en la transición se asocia con una baja producción de leche inmediata y a largo plazo
- Administración de insulina o TZD

## 6) Algunas hembras no consumen ningún alimento después del parto

- Mamíferos marinos

## 7) Diferencias regionales en la tasa de cetosis clínica

- Las tasas de cetosis clínica en Arizona son inferiores al 1%. Algunos productores de lácteos en Arizonanunca han tratado a una vaca cetósica....."Paradoja de la cetosis de Arizona"

“"Paradoja" es simplemente una forma educada de decir que nuestra comprensión está incompleta o equivocada

# Hipercetonemia

Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders (2020) 21:5–16

<https://doi.org/10.1007/s11154-019-09514-y>

## Efficacy and safety of very low calorie ketogenic diet (VLCKD) in patients with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis



Marco Castellana<sup>1</sup> • Eleonora Conte<sup>1</sup> • Angelo Cignarelli<sup>1</sup> • Sebastio Perrini<sup>1</sup> • Andrea Giustina<sup>2</sup> • Luca Giovanella<sup>3,4</sup> • Francesco Giorgino<sup>1</sup> • Pierpaolo Trimboli<sup>3</sup>

Published online: 9 November 2019

© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2019



# THE VETERINARY RECORD

Founded by William Hunting, F.R.C.V.S., in 1888

Volume 78

SATURDAY, FEBRUARY 5th, 1966

7 Mansfield Street,  
London, W.1.  
Museum 6541

No. 6

Price: 2s. 6d.

---

## Bovine Ketosis

BY

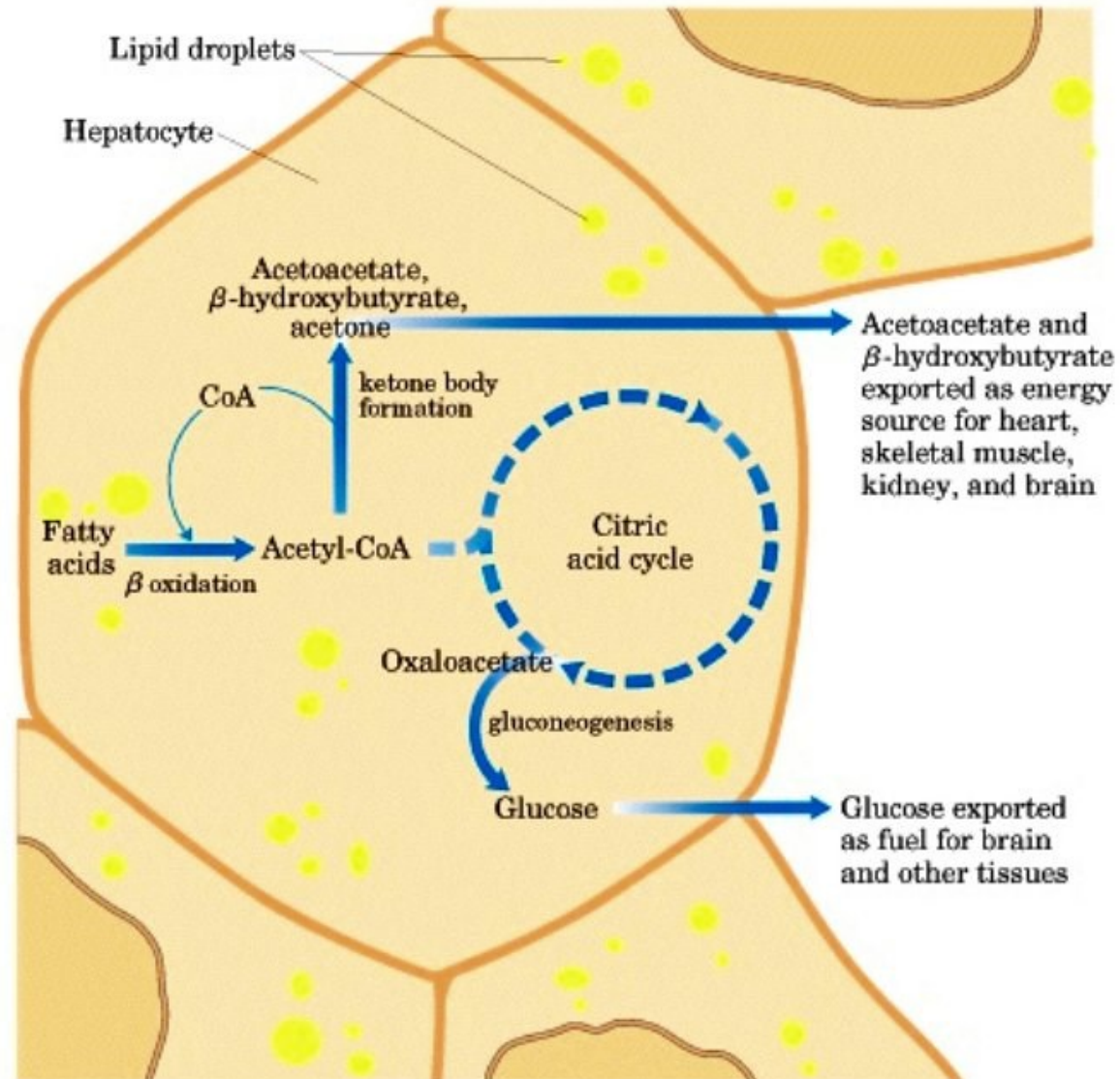
H. A. KREBS

**Medical Research Council Unit for Research in Cell  
Metabolism, Department of Biochemistry, University  
of Oxford, South Parks Road, Oxford**

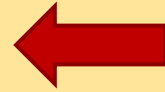
**SUMMARY.**—The severer forms of ketosis which occur in diabetes mellitus and in the lactating cow are always associated with increased rates of gluconeogenesis. Evidence is discussed which indicates that the high rates of gluconeogenesis in the liver are the direct cause of the high rates of ketone body formation. It follows that the parenteral administration of large doses of glucose is the rational therapy of bovine ketosis because this relieves the need for high rates of gluconeogenesis. The dose must be related to the glucose requirements of milk secretion.

stasis." That animal tissues can oxidise ketone bodies has long been known qualitatively (Snapper & Grünbaum, 1927a, b, 1928; Mirsky & Broh-Kahn, 1937; Wick & Drury, 1941), but the extent to which ketone bodies can be utilised as fuel has become known only recently. Heart muscle, for example, can use acetoacetate preferentially even when glucose and insulin and other substrates are available (Williamson & Krebs, 1961). The living sheep can

# Ketone bodies in metabolism



DALE E. BAUMAN and W. BRUCE CURRIE  
Department of Animal Science  
Cornell University  
Ithaca NY 14853



Introducción del concepto de homeorhesis

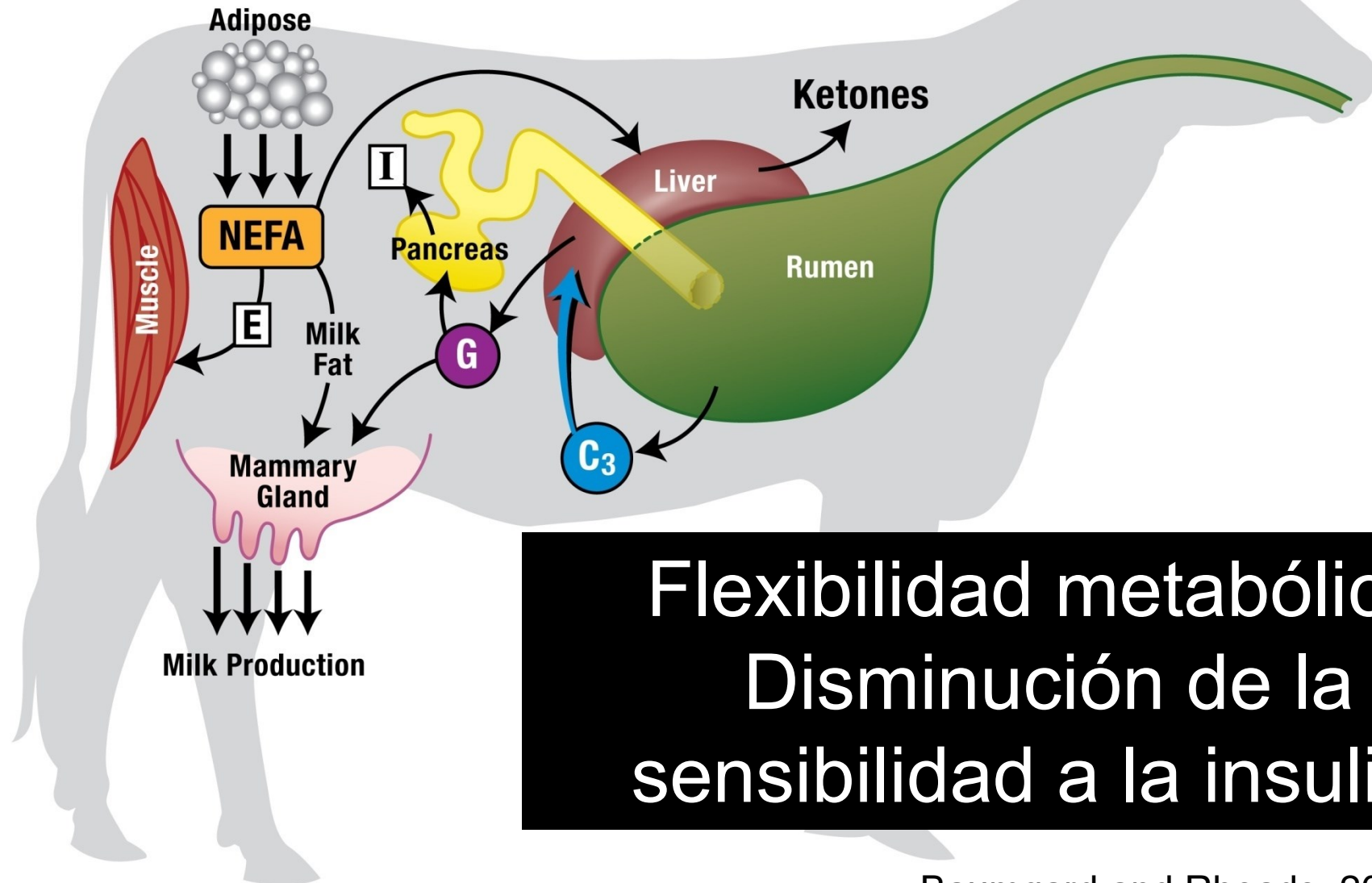
ABSTRACT

tions and physiological processes in which food  
is transformed into body tissues and activities

Resumen de estas revisiones

Mobilization of adipose tissue and partial  
conversion of NEFA into Ketones is  
**ESSENTIAL** for maximum milk yield in early  
lactation

# Transición exitosa



**Flexibilidad metabólica:  
Disminución de la  
sensibilidad a la insulina**





# Inflamación en vacas en transición

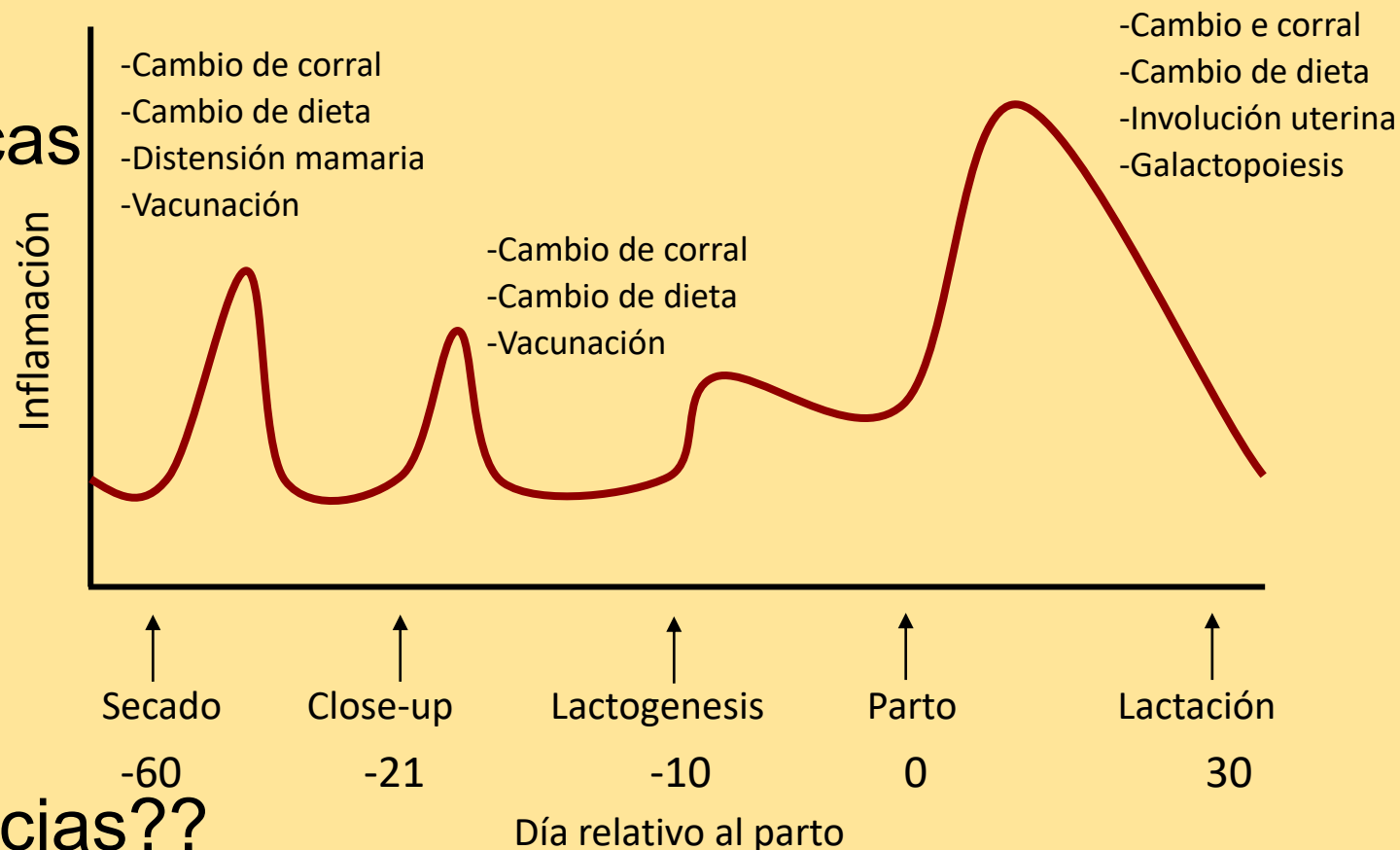
## ■ Observado en todas las vacas

(Bertoni et al., 2008; Trevisi and Minuti, 2018)

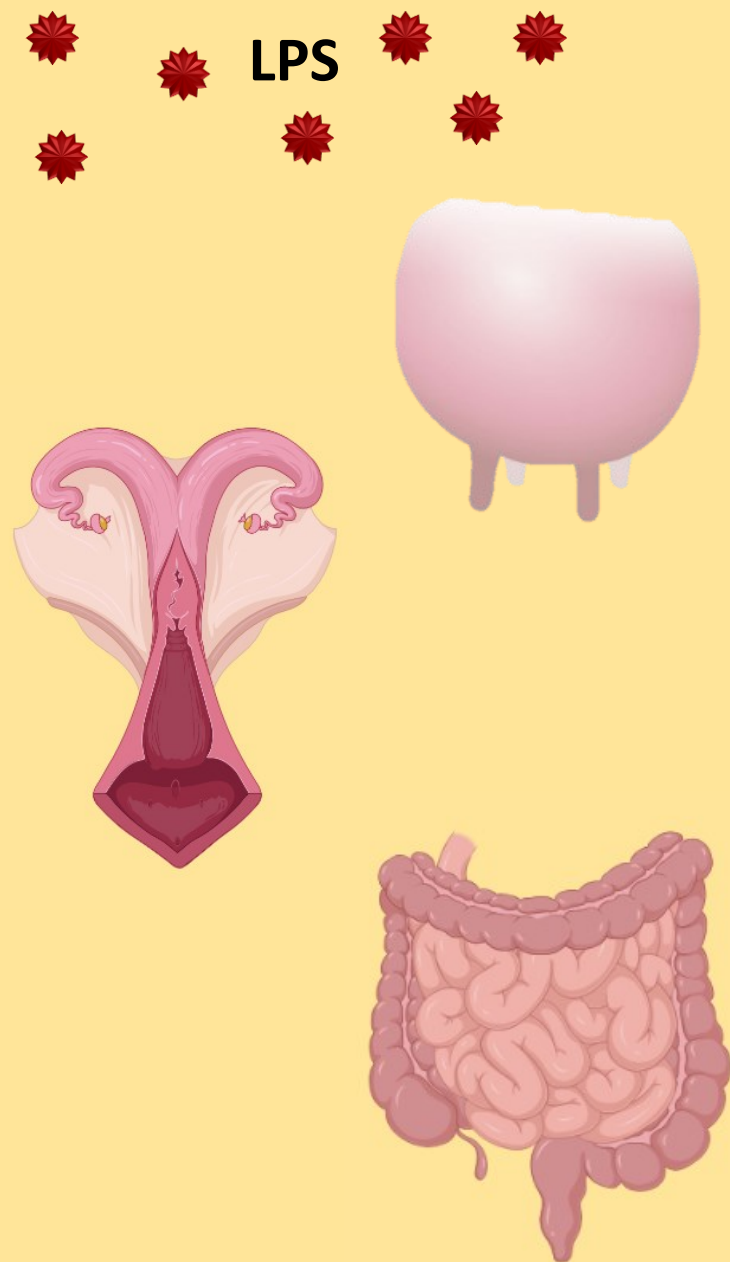
## ■ ¿Cuál es el origen??

- Glándula mamaria
- Útero
- Tracto gastrointestinal

## ■ ¿Cuáles son las consecuencias??



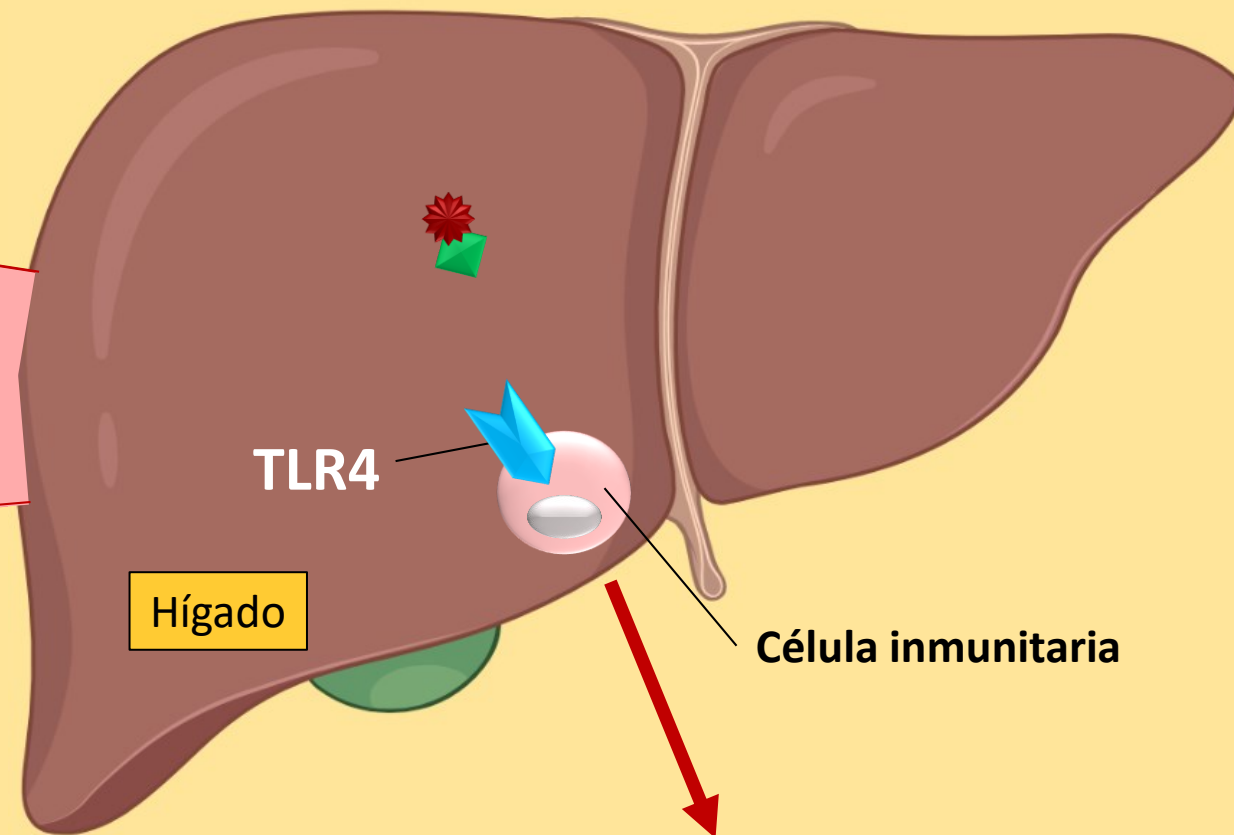
## Fuentes de inflamación:



**Complejo  
LPS/LBP**

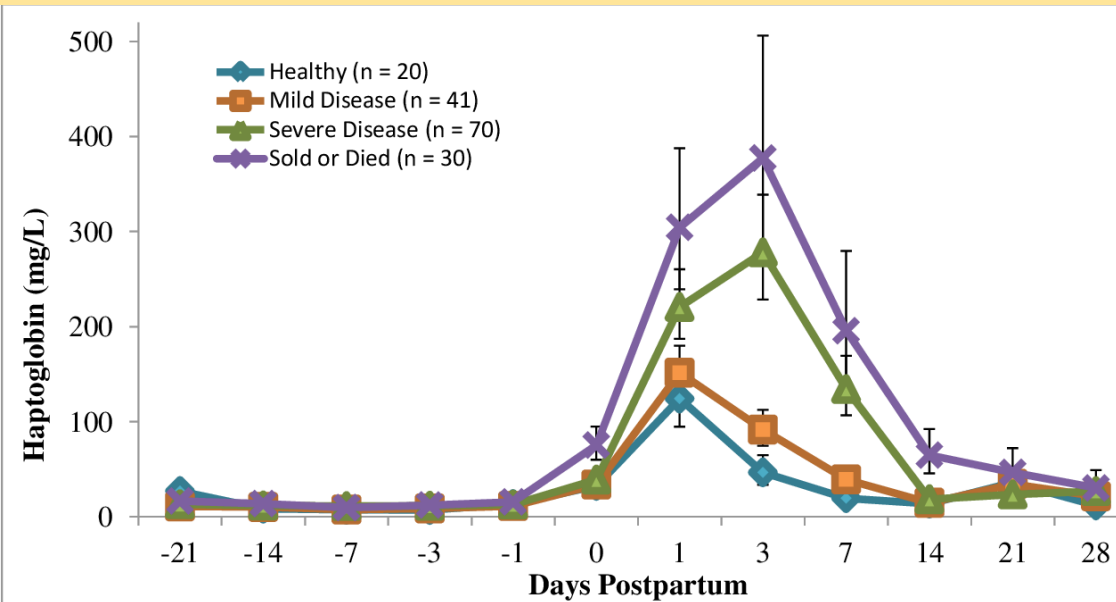
**LBP**

**Circulation**

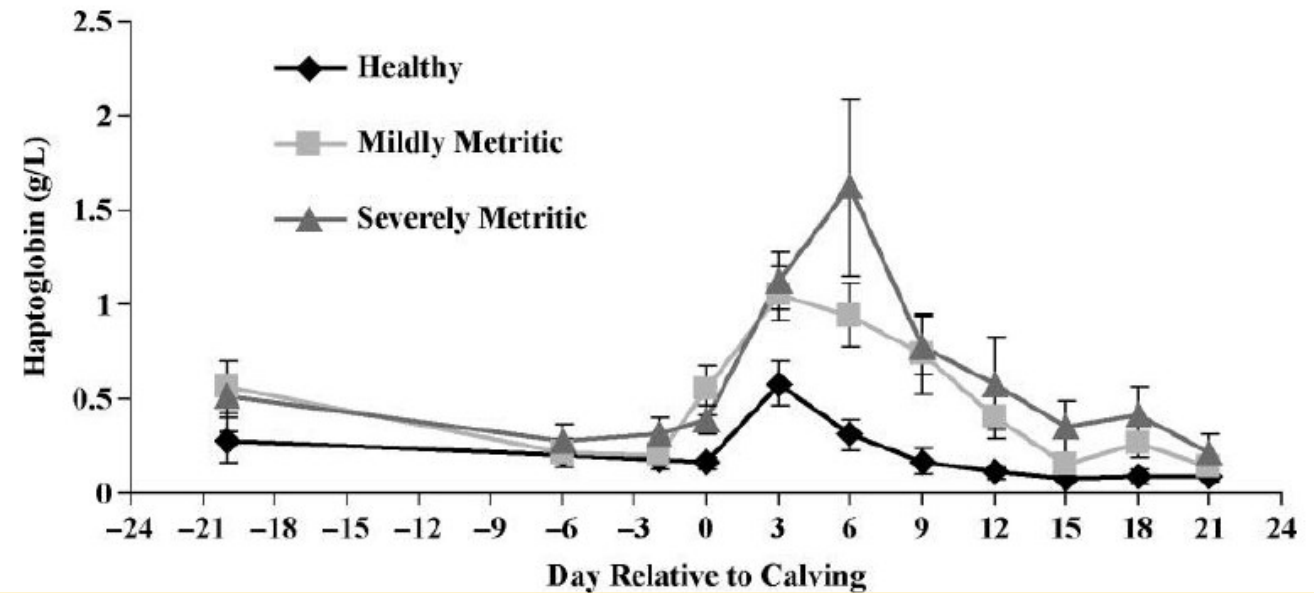


- ↑ Respuesta inflamatoria
- ↑ Citokinas
- ↑ APPs:
  - SAA
  - Hp
  - LBP

# La activación inmunitaria (haptoglobina) precede a la enfermedad clínica



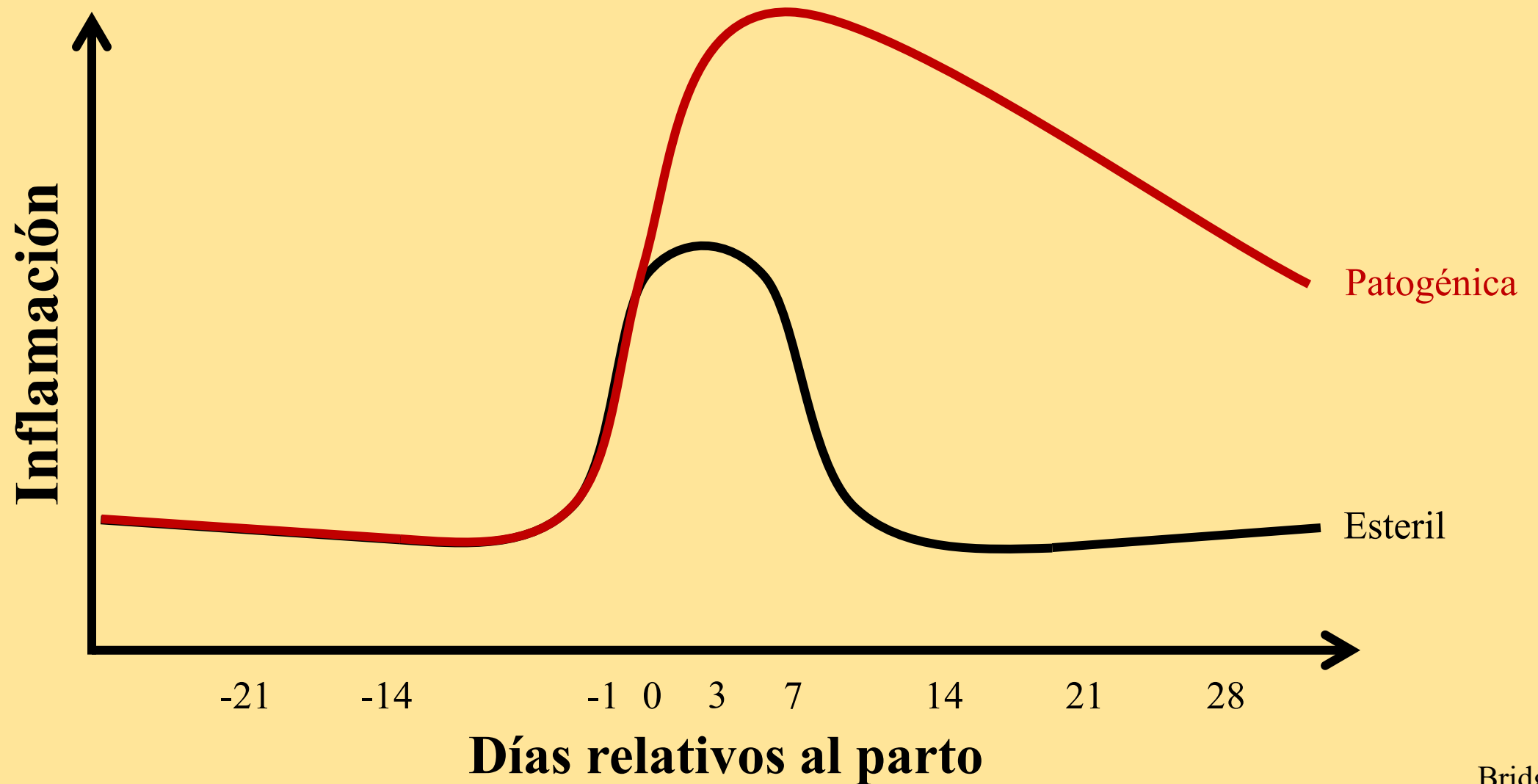
Sebedra 2012




Huzzey et al., 2012



# Inflamación en la vaca de transición

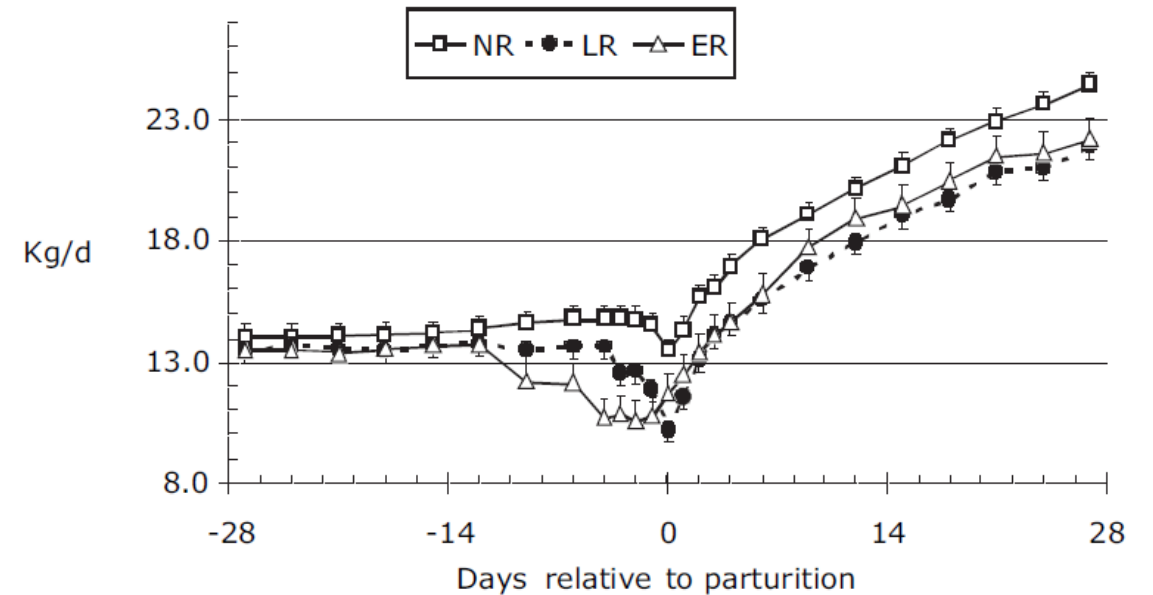
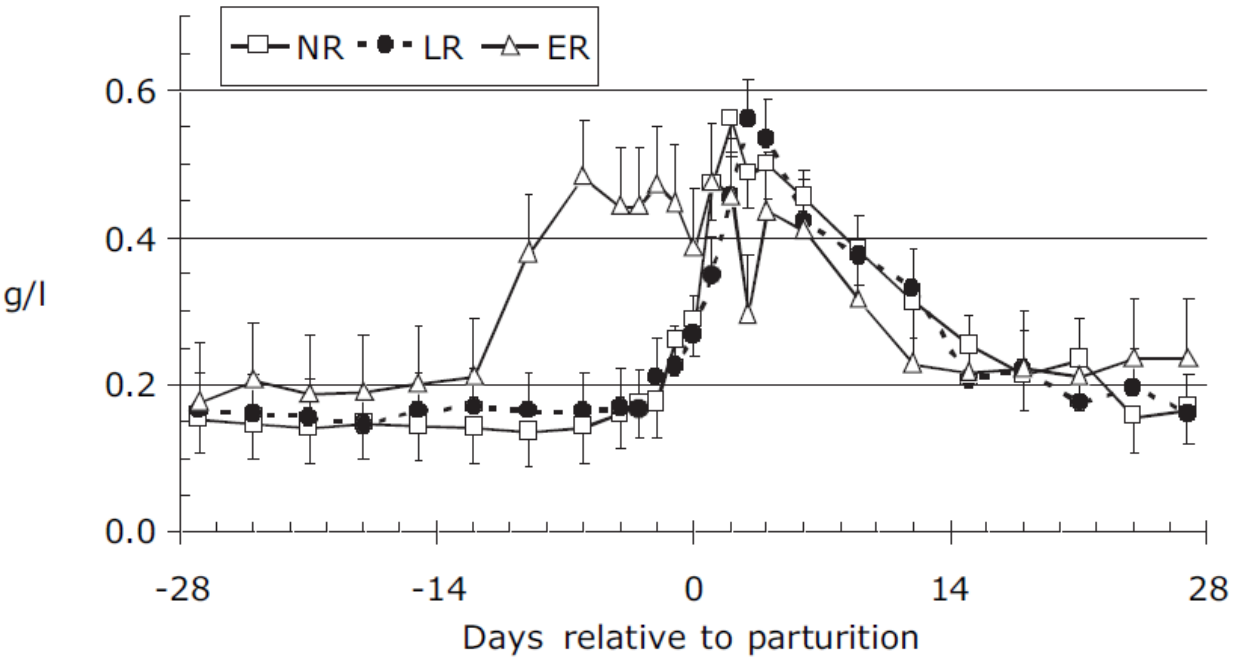




El papel de la inflamación cuando el CMS es  
subóptimo

La hipofagia inducida por activación  
inmunitaria es CLAVE

# El aumento de la haptoglobina refleja la disminución del CMS



Bertoni et al., 2009

# Activación inmunitaria y consumo de alimento

- Los mediadores inflamatorios son potentes compuestos anoréxicos  
Kushibiki et al., 2003
- La reducción de la ingesta de alimento como respuesta a la infección está altamente conservada entre especies (Aubert et al., 1997; Wang et al., 2016)
- La infección disminuye el consumo de alimento, incluso en insectos  
(Adamo, 2005)
- Las vacas con mayor inflamación tienen menor CMS (Trevisi et al., 2002)
  - ▣ .... y también elevados NEFA y BHB (Trevisi et al., 2010, 2012; Zhou et al., 2016)
  - ▣ **La inflamación es la explicación más simple y lógica de por qué algunas vacas no comen bien antes y después del parto**

# Inflammation and Fatty Liver



World Journal of  
Gastroenterology

Online Submissions: <http://www.wjgnet.com/1007-9327office>  
wjg@wjgnet.com  
doi:10.3748/wjg.v18.i21.2609

World J Gastroenterol 2012 June 7; 18(21): 2609-2618  
ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)  
© 2012 Baishideng. All rights reserved.

REVIEW

## Leaky gut and the liver: A role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis

Yaron Ilan

- Los seres humanos con disfunción de la barrera intestinal tienen hígado graso... pero no tienen aumento de [NEFA]

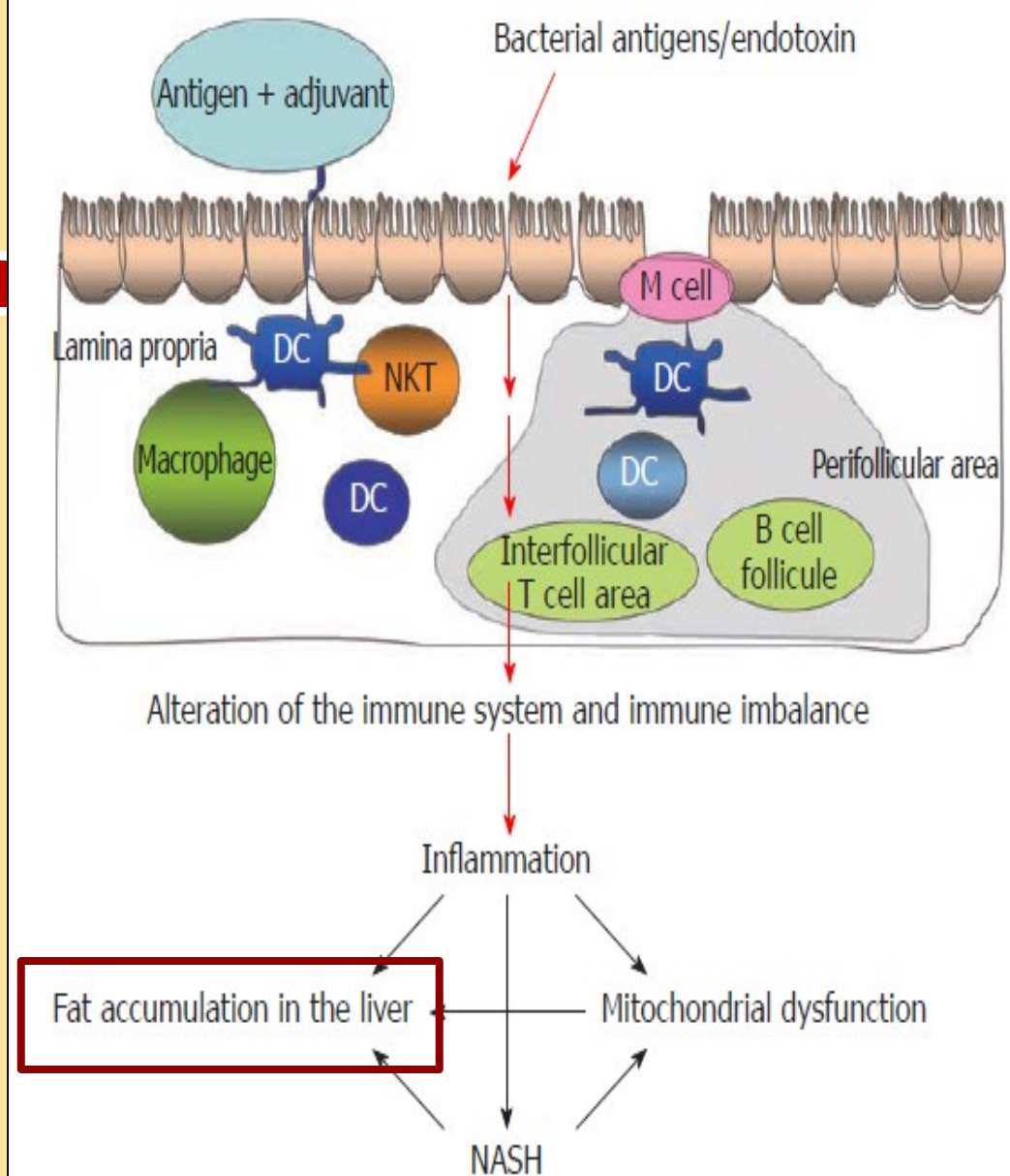


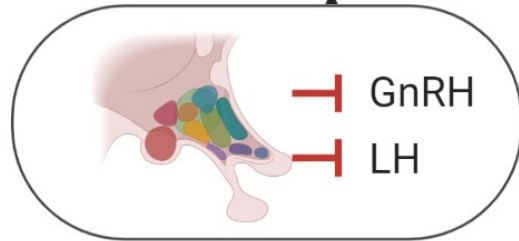
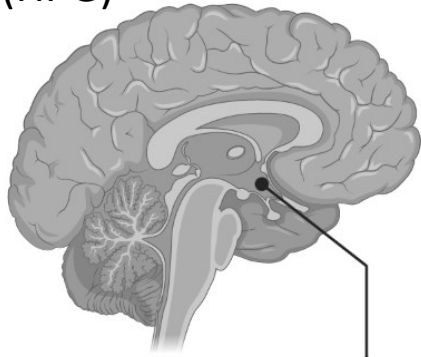
Figure 1 Bacterial translocation is associated with the development of nonalcoholic steatohepatitis. NASH: Nonalcoholic steatohepatitis.



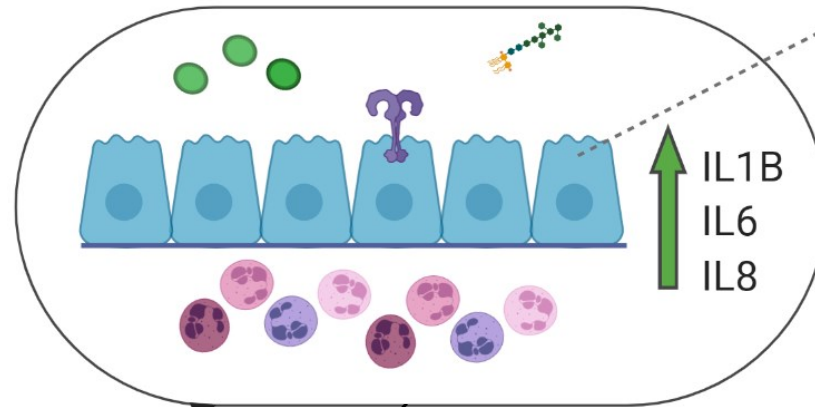
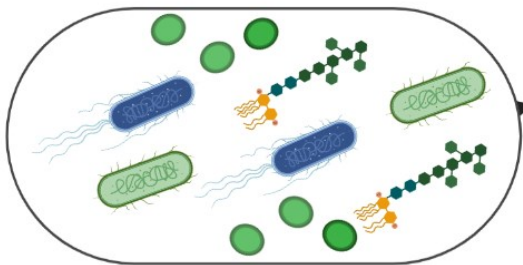
# Inflamación y reproducción?

# LPS afecta negativamente la Repro desde ángulos múltiples

Cerebro (HPG)

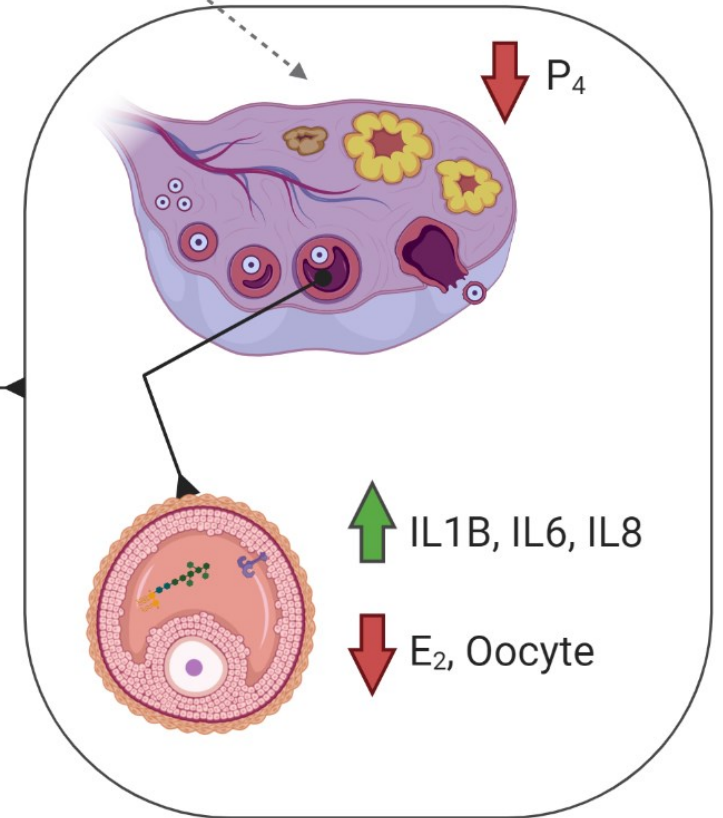


Bacterias y componentes



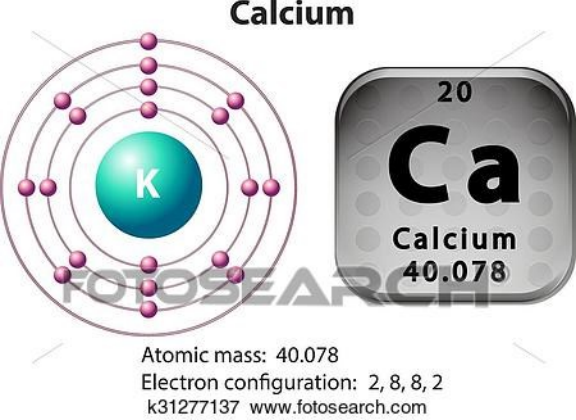
Útero

Prostaglandins



Ovario





# Dogma de la hipocalcemia



<https://www.farmersjournal.ie/milk-fever-the-problem-of-low-blood-calcium-in-cattle-319488>

- La demanda de Ca para la leche es tan rápida y extensa que supera la capacidad homeostática para reponerla.
- Objetivo académico y de la industria: Minimizar hipocalcemia postparto

# Hipocalcemia

- La hipocalcemia clínica (fiebre de leche) requiere una estrategia dietética previa al parto
  - ▣ La marcada reducción de la fiebre de la leche clínica es posiblemente el mayor avance en la nutrición del ganado lechero en los últimos 40 años
- La hipocalcemia clínica es patológica
  - ▣ Amerita una intervención inmediata
- La hipocalcemia subclínica es patológica?
  - ▣ ¿Es perjudicial para la salud, la productividad y la rentabilidad??

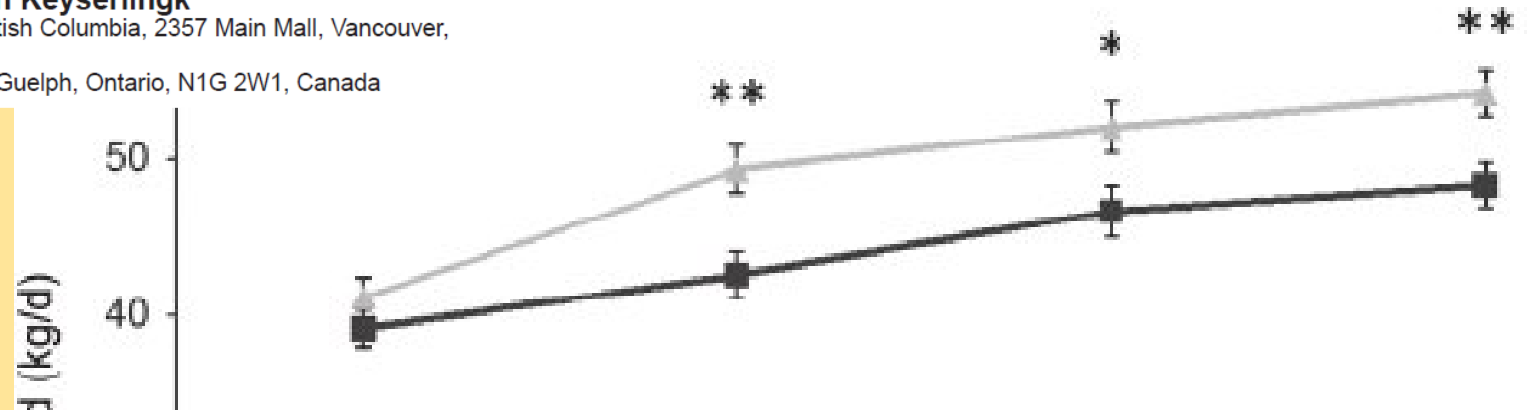


## Associations of subclinical hypocalcemia at calving with milk yield, and feeding, drinking, and standing behaviors around parturition in Holstein cows

P. E. Jawor,<sup>\*1</sup> J. M. Huzzey,<sup>\*</sup> S. J. LeBlanc,<sup>†</sup> and M. A. G. von Keyserlingk<sup>\*2</sup>

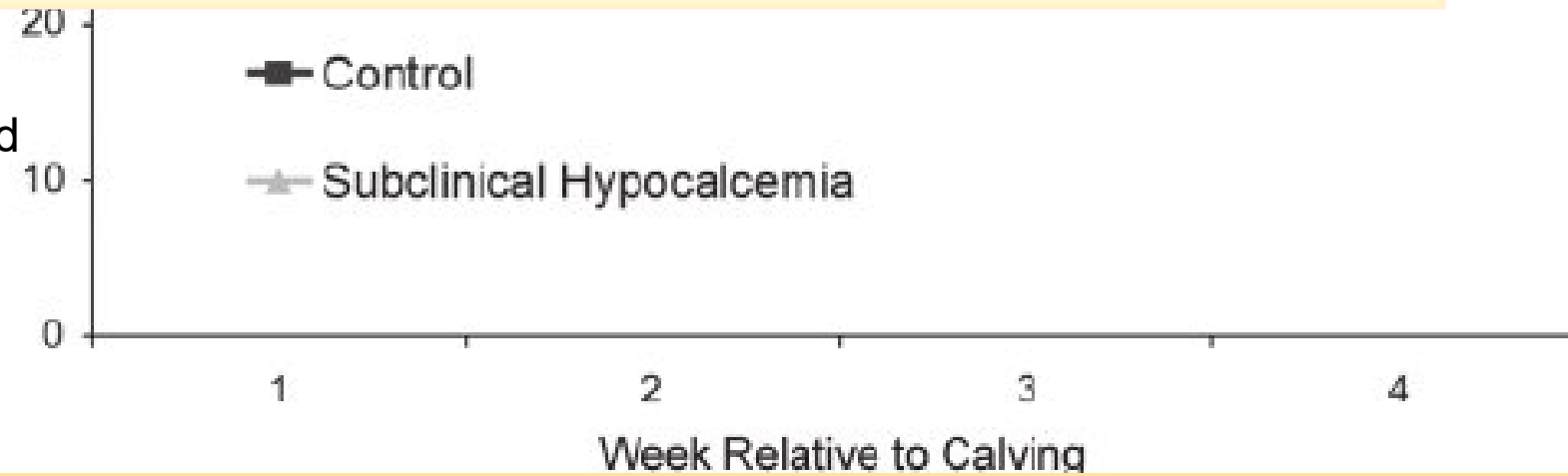
<sup>\*</sup>Animal Welfare Program, Faculty of Land and Food Systems, University of British Columbia, 2357 Main Mall, Vancouver, British Columbia, V6T 1Z4, Canada

<sup>†</sup>Department of Population Medicine, Ontario Veterinary College, University of Guelph, Ontario, N1G 2W1, Canada



**Si la hipocalcemia subclínica es patológica... ¿por qué las vacas hipocalcémicas subclínicas producen más leche??**

La hipocalcemia subclínica es a menudo asociado con el aumento de la productividad



Time Point	NC (mmol/L)	tSCH (mmol/L)	dSCH (mmol/L)	pSCH (mmol/L)
0	2.15	1.75	2.10	1.65
1	2.22	2.02	1.98	1.75
2	2.35	2.25	2.08	2.00
3	2.42	2.42	2.05	2.08
4	2.40	2.38	2.18	2.25
5	2.48	2.38	2.25	2.10
6	2.50	2.42	2.35	2.20
7	2.52	2.45	2.40	2.30
8	2.55	2.45	2.45	2.40

# La inmunoactivación se identificó como una causa de la fiebre de leche hace más de 130 años

## MILK FEVER (PARTURIENT PARESIS) IN DAIRY COWS—A REVIEW

J. W. HIBBS

*Ohio Agricultural Experiment Station, Wooster*

Milk fever (parturient paresis) is an afebrile disease which typically is associated with parturition and beginning lactation. It is characterized by a sudden paralysis, gradual loss of consciousness and, if untreated, usually terminates in death. Few diseases of livestock have caused as much theoretical controversy and interest as has milk fever. Gradually, through the years, much has been learned about the nature of milk fever, and effective means of treatment have been devised, resulting in a reduction in mortality of from 60 to 70 per cent to less than 1 per cent. The basic physiological cause of milk fever has yet to be proven. The “parathyroid deficiency (hypocalcemia) theory” of Dryerre and Greig (54) seems to come the nearest of the many theories that have been advanced to accounting for the immediate cause, but many fundamental questions

## THE VETERINARY JOURNAL

AND

*Annals of Comparative Pathology.*

---

JANUARY, 1889.

---

PARTURIENT APOPLEXY IN COWS—A FORM OF SEPTICÆMIA.

BY A. HARRISON THOMAS, M.B., C.M., B.SC., ETC., WHITTINGHAM, PRESTON.

La administración de LPS, la mastitis y la sepsis causan hipocalcemia grave y aguda



# Activación inmunitaria e hipocalcemia

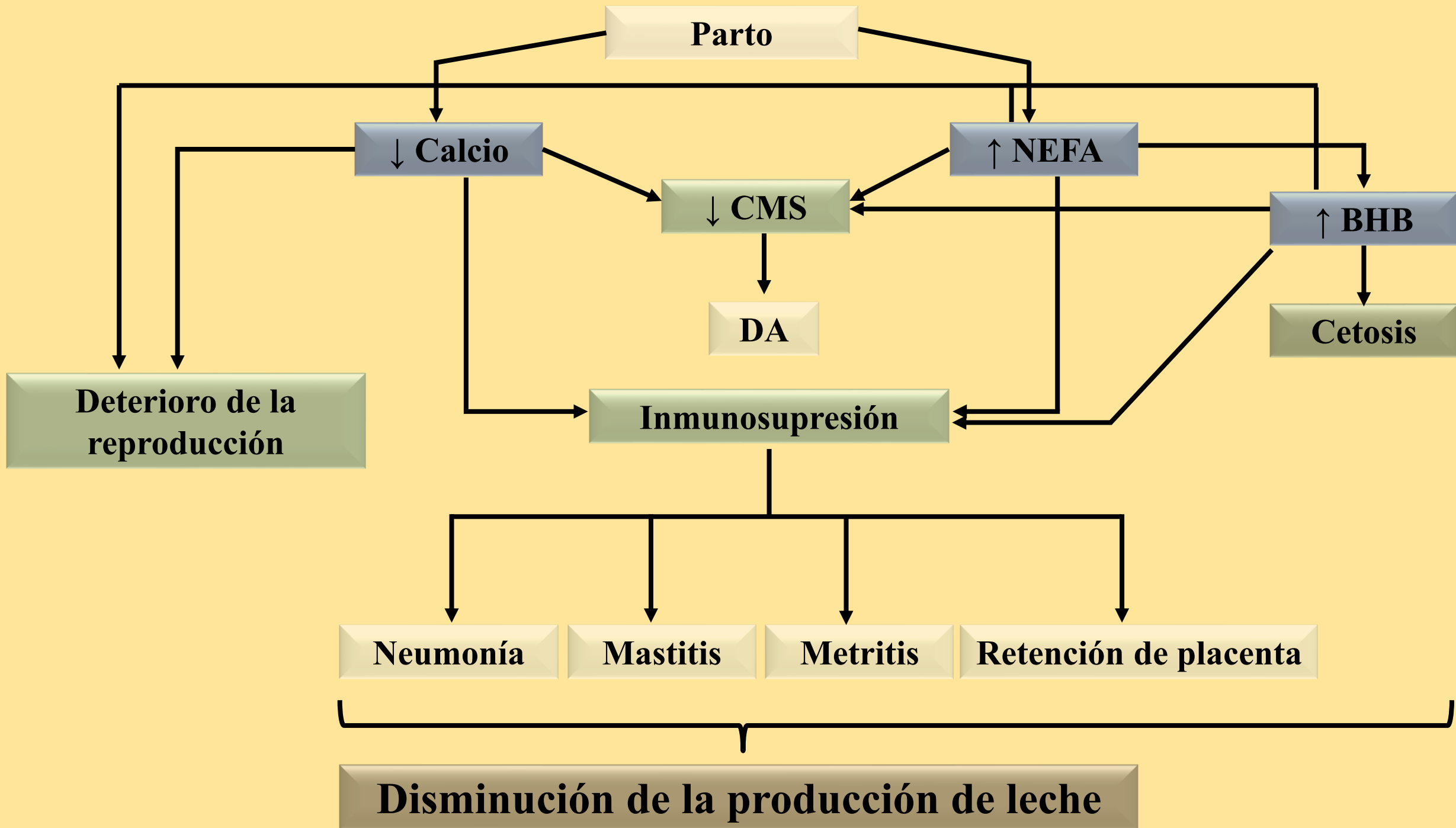
- Realidad: Todas las vacas en transición experimentan algún grado de activación inmunitaria. Solo difiere la magnitud de la inflamación
- Realidad: La activación inmunitaria causa hipocalcemia de forma aguda
- **Es razonable plantear entonces la hipótesis de que la activación inmunitaria contribuye a algunos tipos de hipocalcemia subclínica**

# Creencia tradicional

Aumento de NEFA, hipercetonemia e hipocalcemia..... **CAUSA** problemas de producción y salud

No se trata sólo de un debate de torre de marfil, sino que tiene consecuencias pragmáticas y económicas





# Concepto de cambio de paradigma

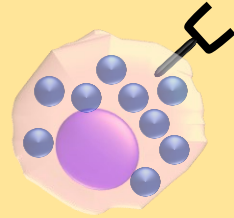
El aumento de NEFA y la hipercetonemia son **La baja ingesta de alimento, los altos NEFA, la hipercetonemia y la hipocalcemia son simplemente SÍNTOMAS... un reflejo de la estimulación inmune previa** por de

**Micotoxinas**

**Mastitis**

**Intestino permeable**

**Metritis**



**LPS/Inflamación**

**Deterioro de la  
reproducción**

**Hígado graso**

**↓ CMS**

**Hipocalcemia**

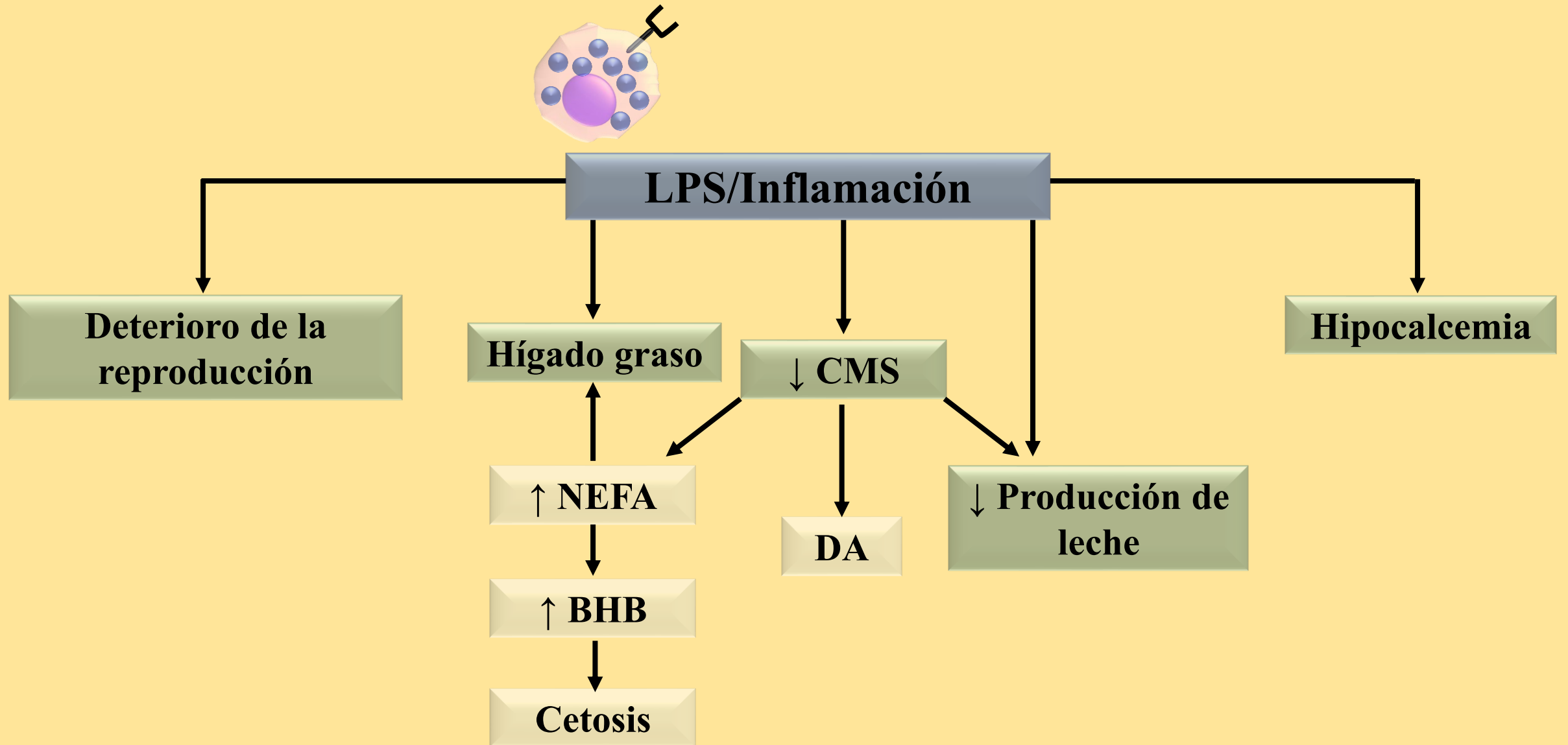
**↑ NEFA**

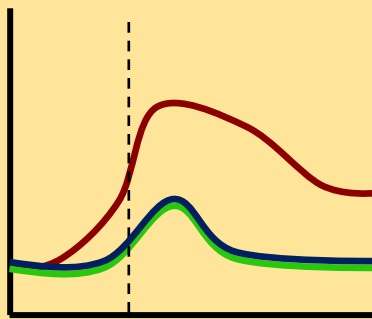
**DA**

**↓ Producción de  
leche**

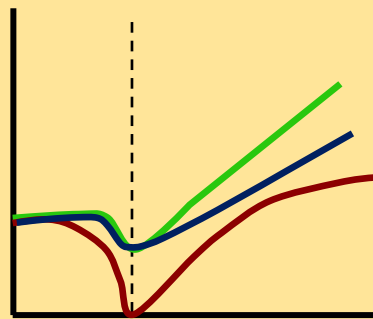
**↑ BHB**

**Cetosis**

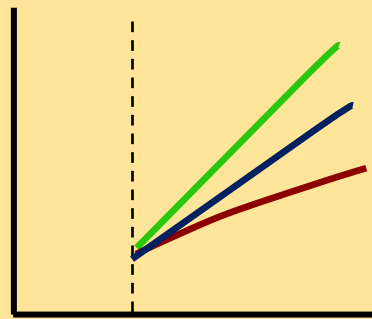




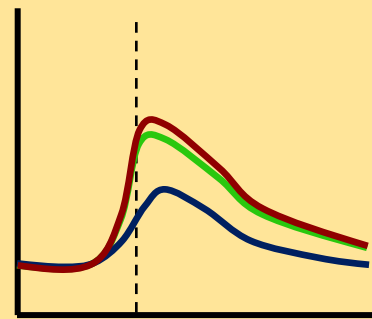
Inflamación



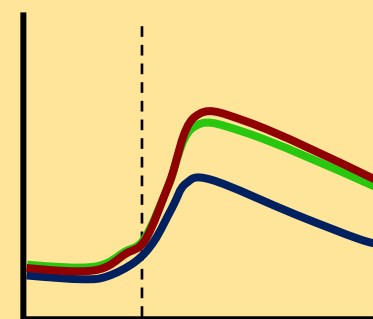
Consumo de MS



Producción de leche

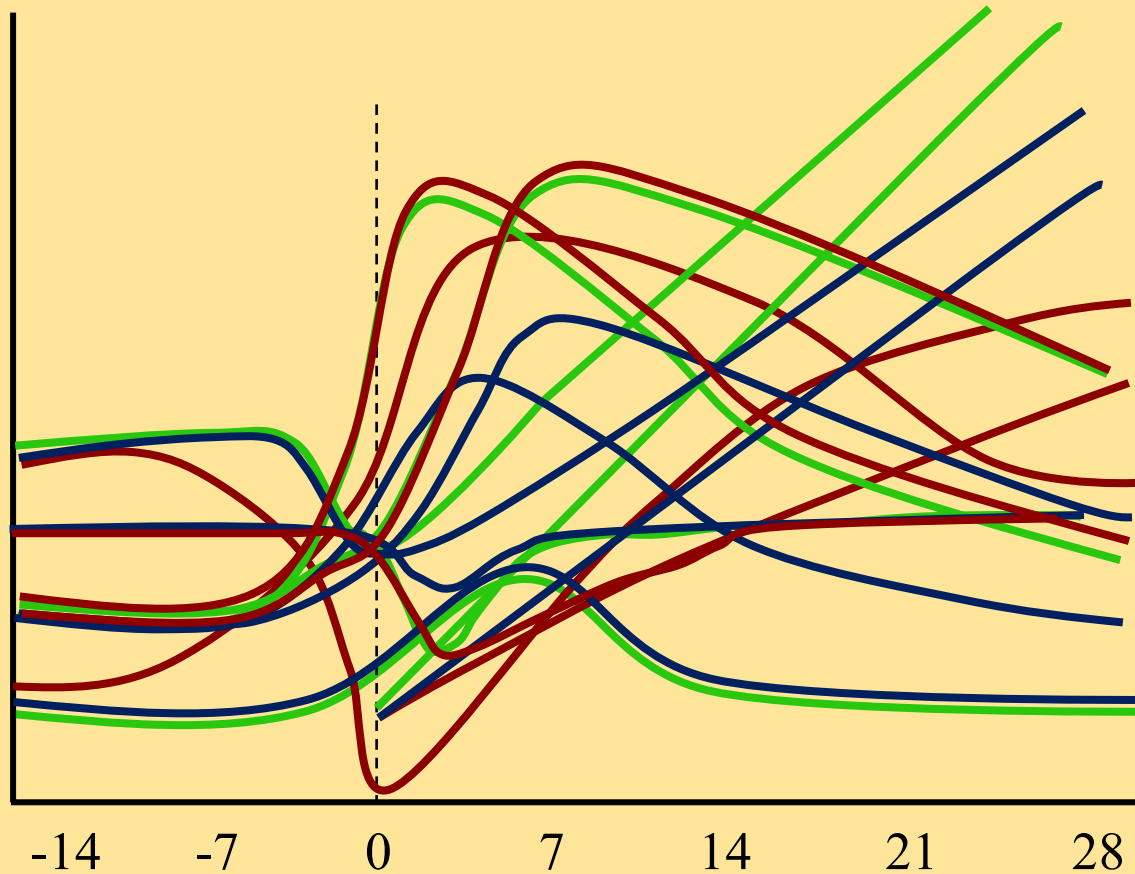


NEFA



BHB

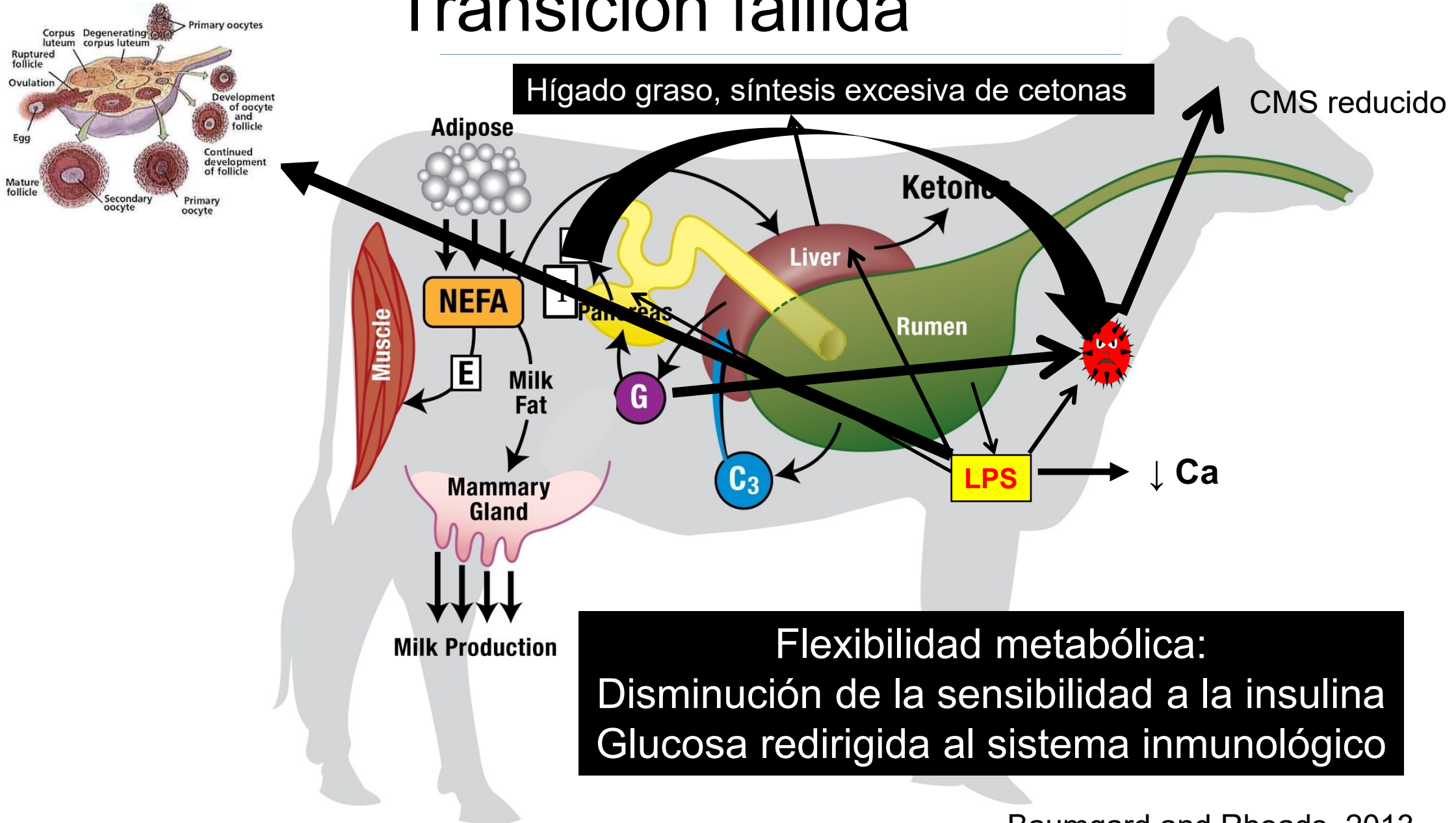
Coliformos  
Inflamación  
Consumo de MS  
Producción de leche  
NEFA  
BHB



Días relativos al parto

- Bajas productoras saludables
- Altas productoras saludables
- No saludables

# Transición fallida



# Escenario de cetosis

- Dos vacas en el corral fresco
  - ▣ 10 DEL
  - ▣ Multíparas
- Ambas son hipercetonémicas(i.e. 1.5 mmol/l)

# Cetosis: Cuándo (o si) intervenir?

## □ Tratar:

- ▣ Cetonas altas
- ▣ Falla en producir leche
- ▣ No comer de forma agresiva
- ▣ Parece letárgica y melancólica
- ▣ Tiene fiebre leve

Pero tratar con energía no hace nada para abordar el verdadero problema.....en algún lugar..... la activación inmunitaria está frenando el apetito

## □ No intervenir:

- ▣ Cetonas altas... pero comiendo como campeona
- ▣ Produciendo como poseedora de un récord mundial
- ▣ Se ve muy bien
- ▣ Sin fiebre

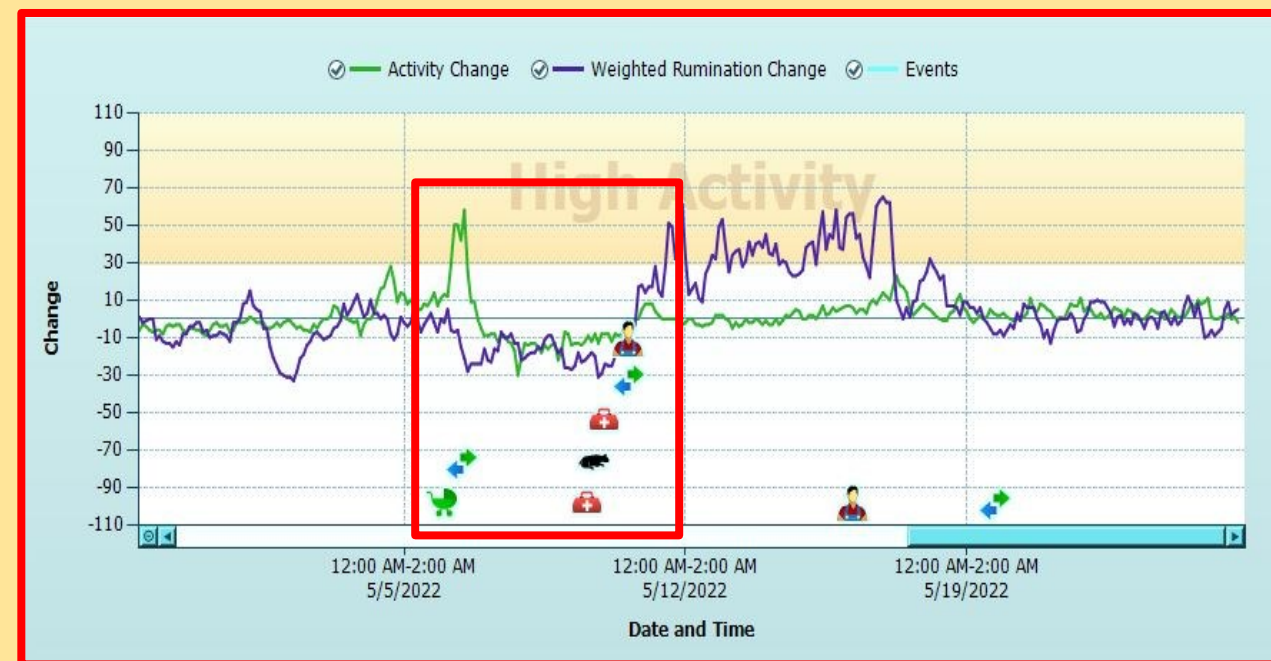
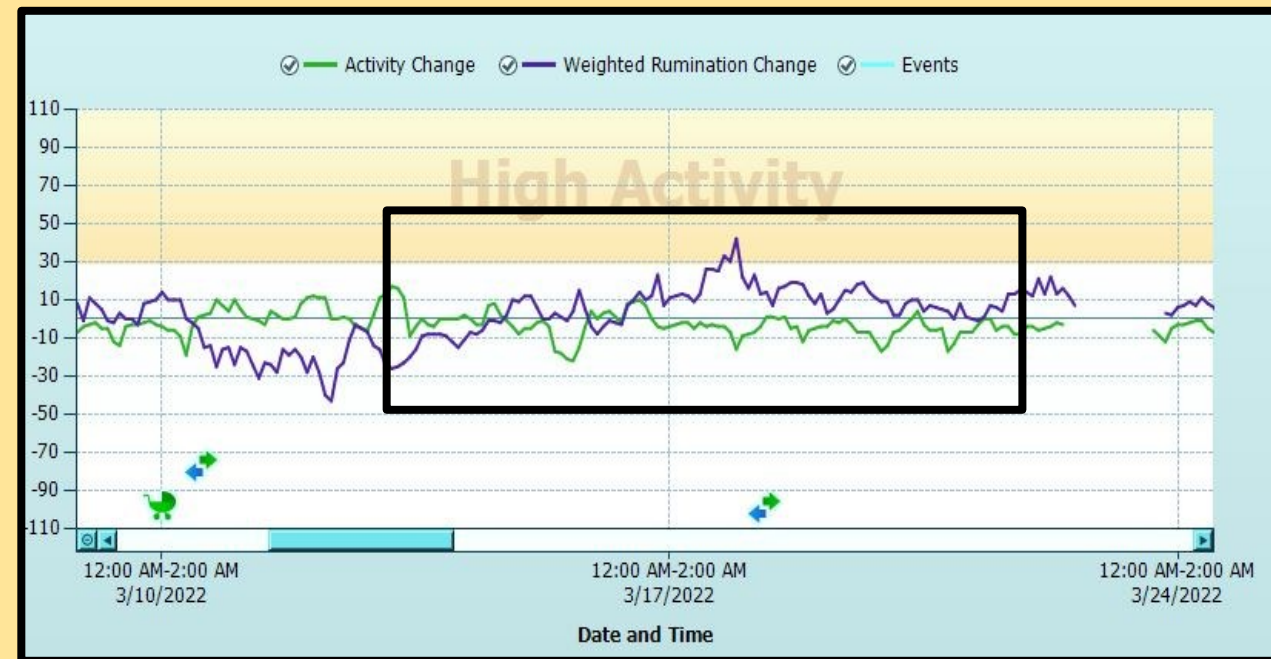
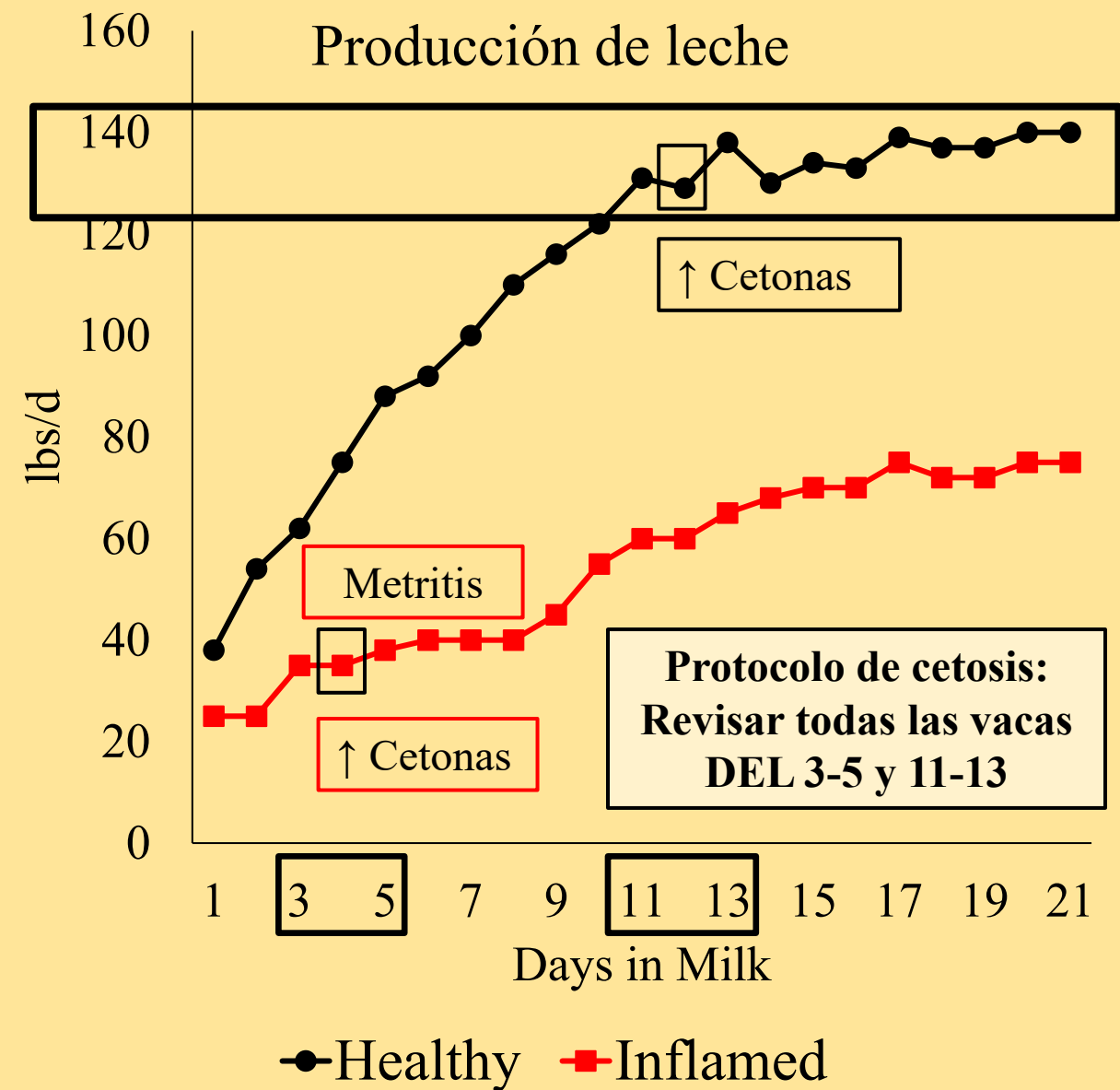
Es la vaca más sana del hato



Ejemplo del mundo real

Establo ISU  
Primavera de 2022





# ¿Qué deben hacer los Productores, Nutricionistas y Veterinarios??

- Necesidad de identificar la fuente de infección/infección subclínica
  - ▣ No puedo simplemente aparecer y tratar rápidamente la hipocalcemia subclínica y la hipercetonemia y apresurarme al próximo cliente
  - ▣ Necesita una evaluación física exhaustiva... Requiere tiempo
- Capacitar al personal de la granja para utilizar la gama completa de información
  - ▣ Herramientas de precisión (actividad, rumiación, etc.)
  - ▣ Ingesta y producción
  - ▣ Apariencia de la vaca

# Management Changes?

- ¿Deberíamos medir las cetonas en sangre, el calcio y la temperatura rectal durante el período de transición??

- ▣ Cuesta dinero y tiempo

**La alta producción solo puede ocurrir en  
ausencia de estrés y morbilidad**

- ▣ Costos de oportunidad para esa mano de obra dedicada

- En su lugar, preste más atención a la ingesta de alimento (rumia/actividad) y a la producción de leche

# La activación inmunitaria causa inflamación

- Todas las vacas de transición presentan inflamación (difiere la magnitud)

## El sistema inmunitario "pone freno" a la ingesta de alimento

- La activación inmunitaria causa hipocalcemia
  - Está claro que no es la única razón de la hipocalcemia subclínica
- El LPS causa infertilidad
- La activación inmunitaria reduce la ingesta de alimento
  - Es la explicación más simple y lógica de por qué algunas vacas no comen bien después del parto

# Resumen: La inflamación y el período de transición

- Estos cambios metabólicos y minerales no son "disfuncionales"
- Son requeridos para priorizar la supervivencia o para una máxima productividad
  - ▣ No tienen la culpa (no son la causa) de la baja productividad

## Profitable Production is a Consequence of Wellness

- ▣ Minimice el estrés (hacinamiento de corrales prefrescos y frescos, entrega de alimento a tiempo, etc).
- ▣ Higiene
  - ▣ Minimice los patógenos ambientales (procedimiento de secado, ambiente seco, etc.)
  - ▣ Limpieza de los corrales
- ▣ Estrategias dietarias
  - ▣ Higiene de los piensos/fijación de patógenos
  - ▣ Prevenir las perturbaciones del GIT
  - ▣ Moléculas objetivo dirigidas y minimizando el intestino permeable
  - ▣ Modulación inmunitaria





Complejo  
pero  
equivocado

Sencillo  
pero  
correcto

# Reconocimientos

## Apoyo financiero

### • USDA NRI/AFRI/NIFA

- # 2005-35203-16041
- # 2008-35206-18817
- # 2010-65206-20644
- # 2011-67003-30007
- # 2014-67015-21627
- # 2015- 10843
- # 2017- 05931
- # 2017- 10843
- # 2019- 07859
- # 2020- 02716
- # 2021- 09507



### • Socios de la industria

- |                   |                      |
|-------------------|----------------------|
| • ADM             | Alltech              |
| • ASCUS           | BASF                 |
| • Biomin          | Cargill              |
| • Diamond V       | DPI Global           |
| • Elanco          | Grain States Soya    |
| • Idemitsu        | Kemin Inc.           |
| • Micronutrients  | Microaid             |
| • Novus           | NutriQuest           |
| • Phileo Lesaffre | Sherring Plough      |
| • TechMix         | United Animal Health |
| • Zinpro Inc.     | Zoetis               |





# TRADITION



## EXCELLENCE

IOWA STATE UNIVERSITY  
COLLEGE OF AGRICULTURE & LIFE SCIENCES