Capítulo 6

Hipercetonemia y la evaluación de los niveles deBeta-hidroxibutirato (BHB) y Acetona (Ac) en leche

O.F. Huertas-Molina[1] MVZ, MSc., M. Olivera-Angel[2] MV,Dr.Sci.Agr., J.L. Zambrano-Varón[3] DVM, MPVM, PhD, Dipl ACT.*

1. Introducción

La hipercetonemia es una de las condiciones metabólicas más frecuentes y costosas que afectan la industria lechera. Se define por las eleva-

1. Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria - AGROSAVIA, Centro de Investigación El Nus, Antioquia; Grupo de investigación Biogénesis, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad de Antioquia, felipe.huertas@udea.edu.co

2. Grupo de investigación Biogénesis, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad de Antioquia, martha.olivera@udea.edu.co

3. Grupo de Reproducción Animal y Salud de Hato, Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia, Universidad Nacional de Colombia, jlzambranov@unal.edu.co

* Los resultados de este capitulo hacen parte del proyecto Innovación ciencia y tecnologíapara los productores de leche en la provincia de Ubaté - Cundinamarca. Seguimiento

das concentraciones de cuerpos cetónicos (Beta-hidroxibutirato (βHB o BHB), Aceto-acetato y Acetona (Ac)) circulantes (Coburn et al, 2017; Huertas-Molina et al, 2020b) y es causada por un desbalance energético en la ración. Estos metabolitos en concentraciones elevadas deprimen la gluconeogénesis, el consumo de alimentos y el sistema inmune (Gross & Bruckmaier, 2019) y pueden intoxicar al animal. Su diagnóstico se basa principalmente en la concentración de BHB (Benedet et al, 2019).

Esta enfermedad produce pérdidas económicas visibles y no visibles. Las visibles son aquellas en que la vaca sufre de cetosis clínica y se observan signos como aliento a acetona, deshidratación, cambios en el comportamiento y disminución del consumo. En casos severos se puede observar postración o sintomatología nerviosa como lameteo constante, ceguera aparente y ataxia (Garzon & Oliver, 2018). Esta presentación de la enfermedad requiere intervención veterinaria.

Las pérdidas económicas no visibles son aquellas que pasan desapercibidas y se producen cuando el animal no presenta síntomas clínicos, pero pierde en alguna medida el apetito y produce menos leche y de una calidad diferente (Vanholder et al, 2014). Esta forma de presentación puede afectar a más del 40% del hato lechero, especialmente durante la lactancia temprana (Gordon et al, 2013).

Los animales con cetosis subclínica tienen un riesgo elevado de tener menor producción de leche (Saborío-Montero et al, 2013) y padecer una o más enfermedades del posparto temprano (Suthar et al, 2013; Huertas-

---

Reproductivo. Gobernación de Cundinamarca - Secretaria de Ciencia Tecnología e Innovación (2018), y del trabajo de maestría de la Facultad de Ciencias Agrarias de la Universidad de Antioquia, financiado por la convocatoria N° 751 de 2016 de COLCIENCIAS, titulado: "Concentraciones séricas de BHB y su asociación con enfermedades del posparto temprano en bovinos de leche" (2017-2019)

Molina et al, 2020a) como metritis (Compton et al, 2015), desplazamiento de abomaso (Duffield et al, 2009), retención de placenta (Garzon & Oliver, 2019; Huertas-Molina et al, 2020a) y fiebre de leche (Huertas-Molina et al, 2020a). Además, tienen mayor riesgo de presentar problemas relacionados con las tasas de concepción (Duffield et al, 2009; Ospina et al, 2010).

La disminución temporal en la producción láctea causada por la cetosis subclínica no suele ser valorada por el productor, debido a que generalmente pasa desapercibida. Por esta razón, la medición de cuerpos cetónicos ha sido usada como un indicador de hipercetonemia y balance energético negativo (BEN), dado que sus niveles circulantes pueden ser detectados tanto en plasma, como en orina (Campos et al, 2005) y leche (Gross & Bruckmaier, 2019), pues son excretados por estas vías.

Por lo anterior es conveniente utilizar un sistema de vigilancia de la enfermedad a nivel de hato que permita alertar la posible presencia de esta mediante análisis de laboratorio (Caldeira et al, 2020) de las concentraciones circulantes de BHB en leche (Tatone et al, 2016).

2. Medición de BHB y Ac

La lipólisis desencadenada durante el periodo de transición hace que el hígado de la vaca oxide el 90% de los ácidos grasos no esterificados (NEFAS) que provienen de la grasa corporal y los transforme en cuerpos cetónicos, principalmente en BHB, en la mitocondria del hepatocito. Los cuerpos cetónicos son usados como fuente alterna de energía en el hígado y los tejidos extrahepáticos, como la glándula mamaria, el tejido muscular y el sistema nervioso. Cuando el animal presenta un exceso de estos, no pueden ser metabolizados y se incrementan las concentraciones sanguíneas de cuerpos cetónicos, lo que indica hipercetonemia o indirectamente cetosis (Cetosis Tipo I) (Huertas-Molina et al, 2020b).

Cuando la vaca cuenta con reservas excesivas de grasa durante el periodo de transición, no puede oxidar todos los NEFAS y estos son reesterificados a triglicéridos (TAG) en el hígado. A su vez, la poca cantidad de lipoproteínas hepáticas en el bovino limita el transporte de TAG y favorece la acumulación de grasa en el hígado (hígado graso), predisponiendo al animal a presentar hipercetonemia (Cetosis tipo II) ante cualquier estímulo de lipólisis (Garzon & Oliver, 2019; Huertas-Molina et al, 2020b).

La medición de cuerpos cetónicos en leche es una herramienta fácil de usar en tanto:

- Se puede hacer durante el ordeño.
- Solo requiere un frasco de recolección de muestra.
- Se lee rutinariamente en los laboratorios de leche acreditados.

Los niveles normales de BHB y de Ac en leche deben ser ≤0.14mmol/L y ≤0.1mmol/L, respectivamente. El punto de corte óptimo para determinar la hipercetonemia subclínica en leche es de BHB ≥0.14mmol/L, con una sensibilidad de 81% y especificidad de 92% (Renaud et al, 2019). Aquellos casos de hipercetonemia con concentraciones de BHB ≥0.2mmol/L se consideran como casos de cetosis clínica (Santschi et al, 2016; Gruber & Mansfeld, 2019). Para el caso de la Ac, se ha observado que los niveles ≥ 0.1 mmol/L en leche sirven como indicador de cetosis subclínica (De Roos et al, 2007; Heuer et al, 2001a). Según Denis-Robichaud y colaboradores (2014), cuando se usa equipo FTIR en la medición de BHB y de Ac en leche se tiene una sensibilidad del 84 y el 87% respectivamente y una especificidad del 96 y el 95% respectivamente.

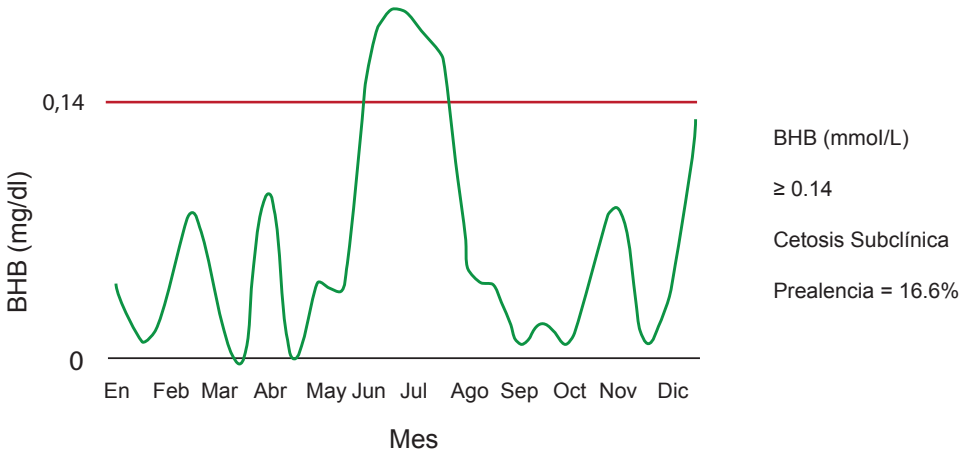
La medición rutinaria de niveles de BHB entre hatos lecheros se hace en su mayoría mediante el uso de espectroscopia infrarroja transformada

de Fourier (FTIR). Aunque la correlación entre este método de medición y la medición directa en sangre entera mediante el uso de medidores electroquímicos portátiles es muy baja (r=0.37, P <0.0001) (Caldeira et al, 2020), los resultados de Denis-Robichaud y colaboradores (2014) demuestran que se pueden usar los métodos FTIR ya que arrojan resultados resultados confiables a nivel de hato.

La medición de Ac también se hace con FTIR y su correlación con las concentraciones plasmáticas es más baja (r=0.12, P <0.0001), sin embargo, se puede considerar como un indicador adicional al BHB a nivel de hato (Caldeira et al, 2020).

La Figura 1 presenta resultados del seguimiento durante un año de un hato en muestras de leche de tanque, en ellos se puede observar la variación en las concentraciones de BHB. El promedio anual fue 0.06mmol/L, valor que es insuficiente para crear una alarma ya que se encuentra dentro del rango normal. El hato mostró una prevalencia anual del 16.6% de predios con valores por encima de lo normal durante los meses de junio a agosto, lo que sugiere que un mayor número de animales podrían estar presentando cuadros de cetosis clínica o subclínica. Para confirmar el significado de esta alerta es necesario identificar los casos individuales por su sintomatología y realizar pruebas de BHB individual, preferiblemente en sangre (Figura 1).

A partir de los controles lecheros también se pueden revisar las vacas que están entre el día 1 y el día 100 posparto, como se muestra en la Figura 2. En la gráfica, que ilustra un estudio con una población de 53 vacas, se puede ver la curva de lactancia y los días durante el posparto en los que se presentan niveles de BHB y Ac por fuera de lo normal, es decir βHB ≥0.14mmol/L y Ac ≥0.1mmol/L.



* la línea roja corresponde al punto de corte al cual la concentración de BHB ≥0.14 (mmol/L) a la cual se define hipercetonemia.

Figura 1. Distribución quincenal de las concentraciones de BHB (mmol/L) en un hato tomadas en leche de tanque durante un periodo de un año.
Fuente: elaboración de Zambrano- Varón, a partir de datos sin publicar.

Estas observaciones son importantes en la toma de decisiones sobre la alimentación, especialmente en los primeros 20 días posparto.

En otro seguimiento realizado en animales en el primer tercio de la gestación (días 0 a 90) (Figura 3), se pudo observar una prevalencia del 5.6% de animales con cetosis clínica (puntos rojos), de acuerdo con la prueba (BHB ≥0.2 (mmol/L), y del 17.8% de cetosis subclínica (BHB ≥0.14 - 0,20mmol/L). Hay una prevalencia total de hipercetoimia del 23.4%. para una prevalencia total de hipercetonemia del 23.4%. La alta prevalencia de animales con concentraciones de BHB ≥0.14mmol/L durante el primer tercio de la lactancia indica que hay que revisar los factores que inducen BEN severo, además de evaluar el manejo de la alimentación durante la transición y hacer los correctivos necesarios. Los ha-

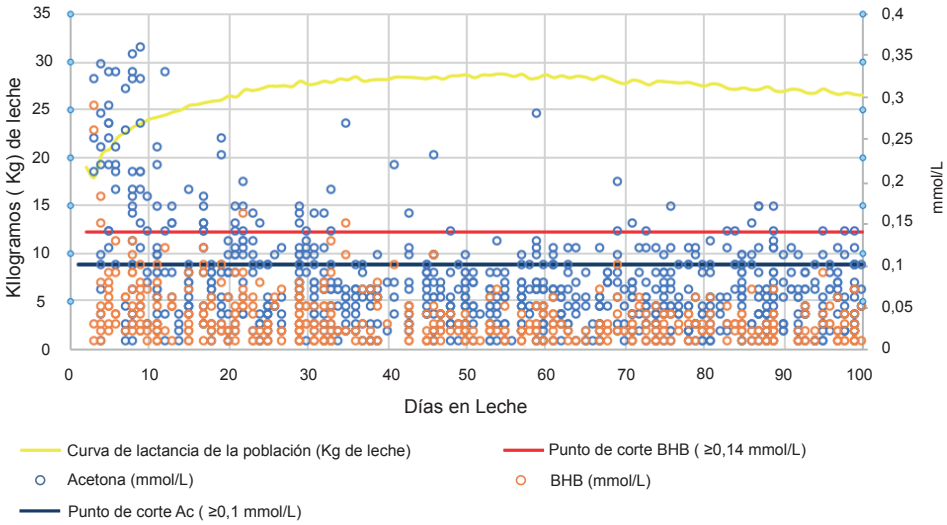
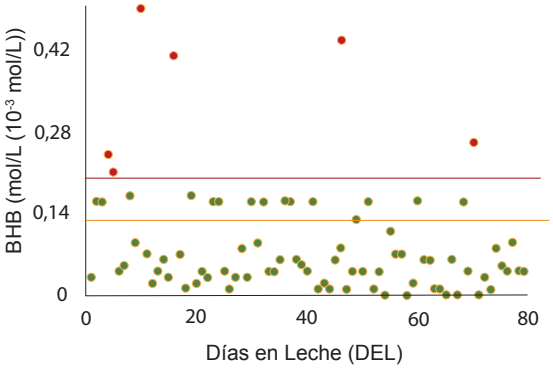


Figura 2. Curva de lactancia y los niveles de BHB y Ac del hato.
Fuente: elaboración de Huertas-Molina con datos suministrados por el departamento de Haciendas, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad de Antioquia.



BHB (mmo/l)	Prevalencia (%)	n
>0.2	5.6	5
≥0.14-0.20	17.8	16
<0.15	89.8	78

Figura 3. Distribución de la variación individual de la concentración BHB (mmol/L) individual en leche en un hato lechero (n= 99).
Fuente: elaboración de Zambrano-Varón, a partir de datos propios sin publicar.

tos con una prevalencia superior al 15-20% de concentraciones de BHB ≥0.14mmol/L en la lactancia temprana tienden a mostrar baja eficiencia reproductiva, menor producción de leche, pérdida severa de condición corporal y una mayor tasa de descarte (McArt et al, 2013).

Se encuentran diferencias significativas (P<0.05) cuando se hacen categorías de los animales en el posparto. Siguiendo lo reportado por Santschi y colaboradores (2011) y Vanholder y colaboradores (2014), se comparan los valores medios de parámetros como producción de leche, proteína y grasa entre los animales que presentan niveles anormales de Ac y los que están dentro de la norma (Tabla 1 y 2).

Tabla 1. Comparación de valores de medios de producción de leche (PL) en vacas con y sin niveles elevados de Ac en 53 vacas el día del control lechero.

Variables	**Positivas Ac ≥0.1mmol/L**		**Negativas Ac ≤0.1mmol/L**	
Días en leche	Me PL	DE	Me PL	DE
≤20	27.79[a]	6.08	27.29[a]	5.92
21 – 40	29.01[a]	6.9	31.49[b]	5.50
> 40	30.08[a]	5.77	31.94[a]	6.33

*Diferencias en letras de superíndices muestran diferencias significativas mediante la prueba Kruskal-Wallis; P<0.05. Me: mediana, PL: producción de leche.

Fuente: elaboración de Huertas-Molina con datos suministrados por el departamento de Haciendas, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad de Antioquia.

Tabla 2. Comparación de valores medios de porcentaje de grasa de la leche en 53 vacas con y sin niveles elevados de Ac el día del control lechero.

Variables	Positivas Ac ≥0.1mmol/L		Negativas Ac< 0.1mmol/L	
Días en leche	Me Grasa	DE	Me Grasa	DE
≤20	3.91[a]	0.93	3.56[b]	0.86
21 - 40	3.45[a]	1.08	3.28[a]	0.71
> 40	2.97[a]	0.97	3.13[a]	0.82

*Diferencias en letras de superíndices muestran diferencias significativas mediante la prueba Kruskal-Wallis P<0.05. Me: mediana

Fuente: elaboración de Huertas-Molina con datos suministrados por el departamento de Haciendas, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad de Antioquia.

3. Factores de riesgo asociados a concentraciones altas de BHB o Ac en leche

Se han realizado diferentes estudios sobre los factores que pueden estar asociados a que la vaca presente niveles de BHB o de Ac superiores a los normales en el posparto temprano. Algunos de estos parámetros son:

- Condición corporal de la vaca cerca al parto mayor o igual a 3.5 (Huertas-Molina et al, 2020a)
- Vacas que tienen más de dos partos. En Colombia se ha observado prevalencia de cetosis del 2.8 - 5.3% en hembras de primer parto, 8.7 - 10.5% de segundo parto y 10% - 48.5% de tres o más partos (Garzon & Oliver, 2019; Huertas-Molina et al, 2020a).
- Vacas de alta producción (Baird, 1982; Heuer et al, 2001b; Saborío-Montero & Sánchez, 2013; Mann et al, 2019).

- Historial de enfermedades como retención de placenta (Garzon & Oliver, 2019; Huertas-Molina et al, 2020a), fiebre de leche (Huertas-Molina et al, 2020a), metritis (Garzon & Oliver, 2019), mastitis (Leslie et al, 2000; Suriyasathaporn et al, 2000; Berge & Vertenten, 2014) o desplazamiento de abomaso (Duffield et al, 2009).

Teniendo en cuenta esto, es posible:

a. Determinar los factores nutricionales relacionados con la prevalencia de cetosis clínica y subclínica.

b. Evaluar el hato posparto en cuanto a posibles casos de cetosis clínica o subclínica y revisar la alimentación de las vacas en el primer tercio de la lactancia.

c. Determinar qué tipo de vacas (clasificadas según número de partos o días en leche) requieren intervención.

d. Estar alerta con las vacas recién paridas porque podrían sufrir, además de cetosis, enfermedades del puerperio temprano.

4. Acciones que se deben tomar con niveles en hato superiores a los normales

Siempre que se encuentren niveles superiores a los normales de BHB o de Ac se debe consultar al médico veterinario, quien debe buscar la evidencia y registros de signos clínicos de cetosis u otras enfermedades del posparto. Además, se debe evaluar con el técnico especializado las raciones de los animales para proveer una dieta balanceada (Barragán-Hernández, 2019).

Bibliografía

Baird, G.D. (1982). Primary ketosis in the high-producing dairy cow: clinical and subclinical disorders, treatment, prevention, and outlook. *Journal of Dairy Science, 65*(1), 1-10.

Berge, A.C. & Vertenten, G. (2014). A field study to determine the prevalence, dairy herd management systems, and fresh cow clinical conditions associated with ketosis in western European dairy herds. *Journal of dairy science, 97*(4), 2145-2154.

Benedet, A., Manuelian, C.L., Zidi, A., Penasa, M. & De Marchi, M. (2019). Invited review: β-hydroxybutyrate concentration in blood and milk and its associations with cow performance. *Animal : an international journal of animal bioscience, 13*(8), 1676-1689. doi:10.1017/S175173111900034X

Caldeira, M.O., Dan, D., Neuheuser, A.L., Stürmlin, R., Weber, C., Glauser, D.L., et al. (2020). Opportunities and limitations of milk mid-infrared spectra-based estimation of acetone and β-hydroxybutyrate for the prediction of metabolic stress and ketosis in dairy cows. *Journal of dairy research*, 1-8.

Campos-Gaona, R., Díaz-González, F., Coldebella, A. & Lacerda, L.D.A. (2005). Determinação de corpos cetônicos na urina como ferramenta para o diagnóstico rápido de cetose subclínica bovina e relação com a composição do leite 1. *Archives of Veterinary Science, 10*(2), 49-54.

Coburn, A.D., Adams, H.A., Chandler, T.L., Oetzel, G.R., White, H.M. & Fourdraine, R.H. (2017). Prevalence and impact of subclinical ketosis on lactation in US dairy cows. *ICAR Technical Series*, (21), 41-45.

Compton, C.W.R., Young, L. & McDougall, S. (2015). Subclinical ketosis in post-partum dairy cows fed a predominantly pasture-based diet: defining cut-points for diagnosis using concentrations of beta-hydroxybutyrate in blood and determining prevalence. *New Zealand veterinary journal, 63*(5), 241-248.

De Roos, A.P.W., Van Den Bijgaart, H.J.C.M., Hørlyk, J. & De Jong, G. (2007). Screening for subclinical ketosis in dairy cattle by Fourier transform infrared spectrometry. *Journal of dairy science, 90*(4), 1761-1766.

Duffield, T.F., Lissemore, K.D., McBride, B.W. & Leslie, K.E. (2009). Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows on health and production. *Journal of dairy science, 92*(2), 571-580.

Denis-Robichaud, J., Dubuc, J., Lefebvre, D. & Des Côteaux, L. (2014). Accuracy of milk ketone bodies from flow-injection analysis for the diagnosis of hyperketonemia in dairy cows. *Journal of dairy science, 97*(6), 3364-3370.

Duplessis, M., Santschi, D.E., Plante, S., Bergeron, C., Lefebvre, D.M., Durocher, J. & Cue, R.I. (2019). Milk β-hydroxybutyrate concentration measured by Fourier-transform infrared and flow-injection analyses from samples taken at different times relative to milking. *The Journal of dairy research, 86*(2), 208-210.

Garzón Audor, A.M. & Oliver Espinosa, O.J. (2018). Epidemiología de la cetosis en bovinos: una revisión. *CES Medicina Veterinaria y Zootecnia, 13*(1), 42-61.

Garzón-Audor, A. & Oliver-Espinosa, O. (2019). Incidence and risk factors for ketosis in grazing dairy cattle in the Cundi-Boyacencian Andean plateau, Colombia. *Tropical animal health and production, 51*(6), 1481-1487.

Gordon, J.L., Leblanc, S.J. & Duffield, T.F. (2013). Ketosis treatment in lactating dairy cattle. The Veterinary clinics of North America. *Food animal practice, 29*(2), 433-445.

Gross, J.J. & Bruckmaier, R.M. (2019). Metabolic challenges in lactating dairy cows and their assessment via established and novel indicators in milk. *Animal, 13*(S1), s75-s81.

Gruber, S. & Mansfeld, R. (2019). Herd health monitoring in dairy farms - discover metabolic diseases. An overview. [Gesundheitsmonitoring in Milchviehherden – Stoffwechselstörungen rechtzeitig erkennen. Ein Überblick]. Tierarztliche Praxis. *Ausgabe G, Grosstiere/Nutztiere, 47*(4), 246-255. doi:10.1055/a-0949-163

Heuer, C., Luinge, H.J., Lutz, E.T.G., Schukken, Y.H., Van Der Maas, J.H., Wilmink, H. & Noordhuizen, J.P.T.M. (2001). Determination of acetone in cow milk by Fourier transform infrared spectroscopy for the detection of subclinical ketosis. *Journal of dairy science, 84*(3), 575-582.

Heuer, C., Wangler, A., Schukken, Y.H. & Noordhuizen, J.P.T.M. (2001). Variability of acetone in milk in a large low-production dairy herd: A longitudinal case study. *The Veterinary Journal, 161*(3), 314-321.

Huertas-Molina,O., Guzman, V., Palacio, LG., Zambrano-Varón, J., Olivera-Angel, M.(2020a) Concentraciones séricas de beta-hidroxibutirato y su asociación con enfermedades posparto en bovinos de leche. *Revista MVZ Córdoba.* Aprobado publicación Vol 24 N4

Huertas-Molina, O.F., Londoño-Vásquez, D. & Olivera-Angel, M. (2020b). Hipercetonemia: bioquímica de la producción de ácidos grasos volátiles y su metabolismo hepático. *Revista UDCA Actualidad & Divulgación Científica, 23*(1), 1-11.

Leslie, K.E., Duffield, T.F., Schukken, Y.H. & LeBlanc, S.J. (2000, August). The influence of negative energy balance on udder health. En: National Mastitis Council Regional Meeting Proceedings (pp. 25-33). Omnipress, Madison, WI.

Mann, S., McArt, J. & Abuelo, A. (2019). Production-related metabolic disorders of cattle: ketosis, milk fever and grass staggers. *In Practice, 41*(5), 205-219.

McArt, J.A.A., Nydam, D.V., Oetzel, G.R., Overton, T.R. & Ospina, P.A. (2013). Elevated nonesterified fatty acids and β-hydroxybutyrate and their association with transition dairy cow performance. *The Veterinary Journal, 198*(3), 560-570.

Ospina, P., Nydam, D., Stokol, T. & Overton, T.J.J. o.d.s. (2010). Associations of elevated nonesterified fatty acids and β-hydroxybutyrate concentrations with early lactation reproductive performance and milk production in transition dairy cattle in the northeastern United States. *Journal of dairy science 93*(4), 1596-1603

Renaud, D.L., Kelton, D.F. & Duffield, T.F. (2019). Short communication: Validation of a test-day milk test for beta-hydroxybutyrate for identifying cows with hyperketonemia. *Journal of dairy science, 102*(2), 1589-1593. doi:10.3168/jds.2018-14778.

Saborío-Montero, A. & Sánchez, J.M. (2013). 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. *Agronomía Costarricense, 37*(2), 17-29.

Santschi, D.E., Lefebvre, D.M., Cue, R.I., Girard, C.L. & Pellerin, D. (2011). Incidence of metabolic disorders and reproductive performance following a short (35-d) or conventional (60-d) dry period management in commercial Holstein herds. *Journal of dairy science, 94*(7), 3322-3330.

Santschi, D.E., Lacroix, R., Durocher, J., Duplessis, M., Moore, R.K. & Lefebvre, D.M. (2016). Prevalence of elevated milk β-hydroxybutyrate concentrations in Holstein cows measured by Fourier-transform infrared analysis in Dairy Herd Improvement milk samples and association with milk yield and components. *Journal of dairy science, 99*(11), 9263-9270.

Suriyasathaporn, W., Heuer, C., Noordhuizen-Stassen, E.N. & Schukken, Y.H. (2000). Hyperketonemia and the impairment of udder defense: a review. *Veterinary research, 31*(4), 397-412.

Suthar, V.S., Canelas-Raposo, J., Deniz, A. & Heuwieser, W. (2013). Prevalence of subclinical ketosis and relationships with postpartum diseases in European dairy cows. *Journal of dairy science, 96*(5), 2925-2938.

Tatone, E.H., Gordon, J.L., Hubbs, J., LeBlanc, S.J., DeVries, T.J. & Duffield, T.F.J.P. v.m. (2016). A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of point-of-care tests for the detection of hyperketonemia in dairy cows. *Preventive veterinary medicine, 130*, 18-32.

Vanholder, T., Papen, J., Bemers, R., Vertenten, G. & Berge, A.C.B. (2015). Risk factors for subclinical and clinical ketosis and association with production parameters in dairy cows in the Netherlands. *Journal of dairy science, 98*(2), 880-888.