

UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA



Perfil sérico mineral en vacas Holstein en etapa de transición y su relación con las enfermedades de la producción, Chiclayo 2021.

TESIS

Para optar por el Título Profesional de:
Médico Veterinario

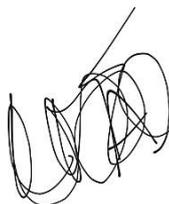
Presentado por el Bachiller:
Gerson Lewis Cabrera Diaz

MV.MSC. Edgar Vásquez Sánchez

ASESOR

Lambayeque – Perú
2023

Perfil sérico mineral en vacas Holstein en etapa de transición y su relación con las enfermedades de la producción, Chiclayo 2021.



Bachiller Gerson Lewis Cabrera Diaz
AUTOR



MV.MSC.Edgar Vásquez Sánchez
ASESOR

Presentada a la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo para optar por el Título Profesional de MÉDICO VETERINARIO.

APROBADO POR:



Dr. José Luis Vílchez Muñoz
PRESIDENTE



MSC. Lumber Ely Gonzáles Zamora
SECRETARIO



MSC. José Carlos Leiva Piedra
VOCAL

Junio, 2022.



UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO
FACULTAD MEDICINA VETERINARIA
UNIDAD DE INVESTIGACION



Libro de Acta de Sustentación de Tesis

Folio: N° 00214

Siendo las 9:30 a.m. horas del día 19 de mayo del año 2023, se reunieron en el Auditorio de la Facultad de Medicina Veterinaria, de la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo "Luis Enrique Díaz Huamán", los miembros del jurado conformado por:

Dr. José Luis Vilchez Muñoz	Presidente
MSc. Lumber Ely Gonzales Zamora	Secretario
MSc. José Carlos Leiva Piedra	Vocal
MSc. Edgar Vásquez Sánchez	Asesor

Designados mediante Resolución N° 054-2021-VIRTUAL-ILLC/FMV, de fecha 13 de abril de 2021, para recepcionar la tesis titulada: "PERFIL SÉRICO MINERAL EN VACAS HOLSTEIN EN ETAPA DE TRANSICIÓN Y SU RELACIÓN CON LAS ENFERMEDADES DE LA PRODUCCIÓN, CHICLAYO 2021", a cargo del Bachiller GERSON LEWIS CABRERA DIAZ, aprobado por Resolución N° 177-2021-VIRTUAL-ILLC/FMV, de fecha 30 de diciembre del 2021.

Finalizada la sustentación, los miembros del jurado procedieron a formular las preguntas correspondientes y luego de las aclaraciones respectivas han deliberado y acordado aprobar la presente tesis con el calificativo de MUY BUENO.

Finalmente se procedió a levantar la presente acta en señal de conformidad, siendo las 10:45 a.m. horas del mismo día. Por lo tanto, el Bachiller GERSON LEWIS CABRERA DIAZ, está apto para recibir el título de Médico Veterinario.

Dr. José Luis Vilchez Muñoz
Presidente

MSc. Lumber Ely Gonzales Zamora
Secretario

MSc. José Carlos Leiva Piedra
Vocal

MSc. Edgar Vásquez Sánchez
Asesor

CONSTANCIA DE APROBACIÓN DE ORIGINALIDAD DE TESIS

Yo, **MSc. Edgar Vásquez Sánchez**, Docente/ Asesor de tesis/ Revisor del trabajo de investigación del estudiante:

Gerson Lewis Cabrera Diaz

Titulada: **Perfil sérico mineral en vacas Holstein en la etapa de transición y su relación con las enfermedades de la producción, Chiclayo 2021**; luego de la revisión exhaustiva del documento constato que la misma tiene un índice de similitud de 17 %, verificable en el reporte de similitud del programa Turnitin.

El suscrito analizó dicho reporte y concluyó que cada una de las coincidencias detectadas no constituyen plagio. A mi leal saber y entender la tesis cumple con todas las normas para el uso de citas y referencias establecidas por la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo.

Lambayeque, 29 de agosto del 2023.



MSc. Edgar Vásquez Sánchez

Asesor de tesis

DECLARACIÓN JURADA DE ORIGINALIDAD

“Yo, **Gerson Lewis Cabrera Diaz** investigador principal, y MSc. Edgar Vásquez Sánchez asesor del trabajo de investigación titulado: “**Perfil sérico mineral en vacas Holstein en etapa de transición y su relación con las enfermedades de la producción, Chiclayo 2021.**”, declaramos bajo juramento que este trabajo no ha sido plagiado, ni contiene datos falsos. En caso se demuestre lo contrario, asumimos responsablemente la anulación de este informe y por ende el proceso administrativo a que hubiera lugar, que puede conducir a la anulación del Título o Grado emitido como consecuencia de este informe”.

Lambayeque, 25 de junio de 2022

Investigador : **Gerson Lewis Cabrera Diaz**

Asesor : **MSc. Edgar Vásquez Sánchez**

DEDICATORIA

“La presente investigación está dedicado a mis padres Orlando Lewis Cabrera Sandoval y Rocío Diaz Valerio, por brindarme su apoyo y amor de manera incondicional en todas las etapas de mi vida. Gracias a ustedes es que ahora soy una persona profesional”.

“A mis hermanas Medalit del Rocio Cabrera Diaz y Yanhira Cristal Cabrera Diaz por creen en mí y también por el apoyo que me brindan hasta el día de hoy”.

“A mi sobrina Francheska Sofía, quien es mi impulso para poder ser una mejor persona cada día”.

Gerson Lewis Cabrera Díaz

AGRADECIMIENTO

“Esta tesis se logró desarrollar gracias a la participación del Dr. Edgar Vásquez Sánchez, quien me acompañó durante todo el proceso de estudio; desde la ejecución, el análisis y la redacción de este documento”.

“También agradezco al Dr. Gianfranco Alberto Chiroque Bravo por brindarme su apoyo, su conocimiento y paciencia durante el proceso de estudio de esta tesis”.

Además, agradezco a los jurados conformado por el Dr. José Luis Vílchez Muñoz, el Dr. Lumber Ely Gonzales Zamora y al Dr. José Carlos Leiva Piedra; quienes, con sus conocimientos, observaciones, recomendaciones y correcciones, contribuyeron de manera directa para mejorar esta tesis.

“Por último, quiero agradecer a Establo “El Ciprés” empresa en donde ejerzo la profesión, quiénes me brindan las facilidades para poder laborar y continuar con mis estudios”.

Gerson Lewis Cabrera Díaz

TABLA DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE TABLAS	9
ÍNDICE DE FIGURAS	10
ÍNDICE DE CUADROS	11
RESUMEN.....	12
CAPITULO I.....	14
INTRODUCCIÓN.....	14
CAPITULO II	17
DISEÑO TEORICO.....	17
2.1. Antecedentes.	17
1.1. Base teórica.	19
1.1.2. Metabolismos del calcio en vacas lecheras	20
1.1.2.1. Relación de enfermedades con los niveles de calcio en vacas durante la etapa de transición.	28
1.1.3. El fosforo en vacas lecheras	33
1.1.3.1. Relación de enfermedades con los niveles de fosforo (P) en vacas durante la etapa de transición.....	47
1.1.4.1. Relación de enfermedades con los niveles de magnesio (Mg ²⁺) en vacas durante la etapa de transición	52
CAPITULO III.....	57
MATERIALES Y MÉTODOS	57
3.1. Localización y lugar de ejecución.....	57
3.2. Materiales.....	57
3.2.1. Material biológico.....	57
3.2.2. Material y equipos de laboratorio.....	57
3.3. Metodología.....	58
B) Recolección de muestra	58
C) Manejo del suero sanguíneo.....	59
3.4. Método estadístico.....	62
CAPITULO IV	63
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	63
CAPITULO V.....	71
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	71
5.1. Conclusiones	71
5.2. Recomendaciones.....	71
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	72

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores que influyen en la reabsorción de fósforo en los riñones	45
Tabla 2. Estado del metabolismo de Mg ²⁺ y concentración plasmática en sangre	57
Tabla 3. Perfil sérico mineral en vacas Holstein en etapa de transición, Chiclayo 2021	68
Tabla 4. Perfil sérico mineral en vacas Holstein en etapa de transición, según número de partos, Chiclayo 2021	71
Tabla 5. Enfermedades más frecuentes en vacas Holstein los 2 días postparto con alteraciones en el perfil sérico mineral	71
Tabla 6. Enfermedades más frecuentes en vacas Holstein a los 21 días postparto con alteraciones en el perfil sérico mineral.	74

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Esquema simplificado de reservas de fósforo (recuadros dibujados) y rutas de transporte (flechas) en el rumiante. 36
- Figura 2. Esquema simplificado de regulación del metabolismo del fósforo en caso de disminución del fósforo extracelular. 45
- Figura 3. Comportamiento del perfil sérico mineral en vacas Holstein en etapa de transición, Chiclayo 2021. 70

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Recolección de muestreo en vacas Holstein en periodo de transición, según días.	63
Cuadro 2. Valores séricos minerales en vacas durante la etapa de transición.	64

RESUMEN

Se evaluó el perfil sérico mineral (calcio, fósforo y magnesio) en vacas Holstein en etapa de transición y su relación con las enfermedades de la producción, Chiclayo 2021, realizado en el estable Agropecuaria del Rosario E.I.R.L – Chiclayo. Se examinaron veinte vacas (primíparas y multíparas) en etapa de transición, criadas de manera intensiva con las mismas condiciones de manejo y alimentación. Se extrajo 7 ml. de sangre de la vena coccígea media, recolectados en tubos sin anticoagulante previamente rotulados, colocados en cajas de Tecnopor con hielo, y transportados al laboratorio para su respectivo análisis. Se encontraron niveles bajos ($p < 0.01$) de calcio, fósforo y magnesio en el segundo día postparto, para luego regularizarse desde el día siete hasta el día veintiuno postparto. Las vacas multíparas (segundo y tercer parto) presentaron al segundo día postparto los niveles más bajos ($p < 0.01$) de calcio y fósforo, así como también el 65 % de vacas multíparas presentaron enfermedades de la producción; mientras que en las primíparas solo se presentó en un 35%, existiendo una relación significativa; para luego normalizarse a los 21 días postparto en un 50%.

Palabras clave: Calcio, Fósforo, Magnesio, Vacas Holstein.

ABSTRACT

The serum mineral profile (calcium, phosphorus and magnesium) in Holstein cows in transition stage and its relationship with production diseases was evaluated, Chiclayo 2021, carried out in the Agropecuaria del Rosario E.I.R.L - Chiclayo. Twenty cows (primiparous and multiparous) in transition stage, intensively reared with the same management and feeding conditions, were examined. 7 ml. of blood were extracted without anticoagulant previously labeled, placed in Tecnopor boxes with ice, and transported to the laboratory for their respective analysis. Low levels ($p < 0.01$) of calcium, phosphorus and magnesium were found on the second postpartum. The multiparous cows (second and third calving) presented the lowest levels ($p < 0.01$) of calcium and phosphorous on the second postpartum day, as well as 65 % of multiparous cows presented production diseases; while in the primiparous cows only 35 % presented a significant relationship; and then normalized at 21 days postpartum to 50 %.

Key words: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Holstein Cows.

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

El sistema de producción lechero experimenta avances tecnológicos que exigen estar acorde con el proceso de mejoramiento genético que sustenta la alta producción láctea; así como también la presencia de enfermedades metabólicas, llamadas enfermedades de la producción, que perjudica tanto la salud como la productividad de las vacas, ocasionando un impacto negativo. Es por ello que la exigencia en el uso adecuado de exámenes paraclínicos se debe de tornar como una actividad cotidiana y eficiente, que mejore el diagnóstico y la prevención de las enfermedades de la producción(1). Considerando que en los últimos años la eficiencia de conversión de energía en leche ha traído consigo un aumento en la incidencia de problemas de salud, que originan pérdidas en la producción de leche y una ineficiencia en la vida reproductiva de la vaca(2).

La saca o descarte de las vacas lecheras está relacionada con la presencia de enfermedades como: infertilidad, mastitis clínica, desplazamiento de abomaso, problemas podales, retención de membranas fetales, originando grandes pérdidas económicas. Así como también, desórdenes relacionados a vacas con exceso de condición corporal (sobrecondicionadas). (3).

El periodo de transición incluye las últimas tres semanas antes y las tres semanas posteriores al parto, etapa donde hay una mayor exigencia metabólica. Considerado el periodo más crítico en todo el ciclo productivo de la vaca lechera, debido a que hay una mayor incidencia de enfermedades de origen metabólico, que puede ser ocasionado por inadecuado manejo, correlacionándose con el riesgo de la presentación de enfermedades en el postparto(5). En este periodo, tanto la salud como la productividad se deben mantener, y es uno de los retos más complicados en los establos de producción láctea. Las consecuencias de las alteraciones metabólicas, es el sacrificio de vacas con alto valor genético, que repercute en la economía

del hato; por lo tanto, entender los procesos fisiológicos de la vacas en el periodo de transición es necesario para poder implementar esquemas de manejo que resulten en la optimización y rentabilidad de los hatos lecheros(6).

Existen diversas informaciones científicas sobre la fisiología y nutrición de vacas en transición, escenario que genera mucha incertidumbre debido a que sigue siendo un problema en diversas explotaciones lecheras, abriendo la puertaa constantes investigaciones. De acuerdo a una investigación de la Universidad de Minnesota, el 25% de vacas que fueron descartadas en el periodo comprendido de 1996 al 2001 ocurrió durante los primeros 60 días de lactancia(6).

Las adaptaciones hormonales y metabólicas que se involucran en el periodo de seca y al inicio de la lactancia, pueden predisponer a la vaca a desbalances en la homeostasis macromineral, que ocasionan trastornos subclínicos con impacto en la salud y en el rendimiento del ganado lechero(7). En la vaca lechera la resiliencia fisiológica que mantiene los niveles de calcio normal fallan, debido a la síntesis de calostro y al aumento en la producción de leche al iniciar lactancia, comprometiendo a nivel sistémico a la normocalcemia; predisponiendo a la vaca a la presencia de hipocalcemia subclínica o clínica(8). La hipocalcemia subclínica es definida como una disminución en la concentración de Ca sanguíneo ≤ 2.1 mmol/L (8.4 mg/dL)(9) donde no hay presencia de signos clínicos evidentes, como los que se presentan en la paresia puerperal hipocalcémica. La hipocalcemia subclínica está asociada a problemas de salud en las vacas parturientas, como la disminución de la producción láctea, desórdenes reproductivos(7), disminución de la motilidad intestinal y por ende una disminución del consumo de materia seca (CMS), concentraciones elevadas de marcadores del Balance Energético Negativo (BEN) comprometiendo al sistema inmune(10). Por lo anterior, es considerada como una de las principales enfermedades que afectan al bienestar de las vacas

lecheras en el postparto temprano(7), debido al aumento en la incidencia de enfermedades metabólicas e infecciosas, y al riesgo de saca en la lactancia temprana(10).

La ciudad de Chiclayo en su alrededores cuenta con una actividad ganadera lechera activa, el cual es el sustento económico de muchas familias; sin embargo, se ha observado problemas de salud durante la etapa de transición; no existiendo ningún trabajo académico que sustente el impacto negativo durante esta etapa, es por ello que la presente investigación tiene como objetivos medir los niveles de calcio, fosforo y magnesio, y además determinar si estos minerales tienen relación con las enfermedades de la producción.

CAPITULO II

DISEÑO TEORICO

2.1. Antecedentes.

Cavestany et al.(11) evaluó niveles más bajos de calcio en el plasma sanguíneo en vacas antes del parto (25 DAP=7.94mg/dl), pero se mantuvieron bastante estables hasta el día 75 DPP. Con respecto al magnesio, se observó 2.43 mg/dl en el día 25 Antes del Parto (AP) para luego disminuir en el día 14 AP en 2.00 mg/dl, luego se mantuvo estable hasta acabar la etapa de transición. Con relación a la cantidad de partos, se observó una disminución en la concentración de magnesio en vacas primíparas. Los niveles de fósforo posparto fueron altos en los días antes del parto (DAP): 25 DAP=4.03mg/dl; 14 DAP=4.34 mg/dl, día del parto=4.55mg/dl, y a los 14Dias Pos Parto=5.43mg/dl.

En Ecuador los investigadores Barros, y Sinchi(12), hallaron niveles de calcio en vacas según su producción láctea, tanto en vacas de alta, media y baja (aparentemente sanas) encontrando valores de 5,74 - 6,99; 8,07 – 8,31 y 6,19 – 7,53 mg/dl de Calcio respectivamente. Los niveles de fosforo fueron 5,46 - 6,33 mg/dl, proteínas totales de 7,87- 8,59 mg/dl, además magnesio tuvo 1,91 – 2,09 mg/dl, glucosa de 47,75 – 52,61 mg/dl, y urea de 15,81 - 18,15mg/dl.

En Lima – Perú, Arévalo(13) realizó una investigación con el propósito de evaluar los niveles de calcio en sangre y su relación con endometritis en vacas lecheras en etapa de transición, encontrando bajos niveles de Ca (<7.44 mg/dl) en la primera semana postparto, constituyendo un alto riesgo de padecer endometritis. Según el número de partos, vacas primíparas tienen mayor riesgo

a la presencia de endometritis ($p < 0.05$), a diferencia de las vacas multíparas. Esto demuestra que el nivel de Ca ($< 7.44 \text{ mg/dl}$) es un factor de riesgo para que se presenten casos de endometritis en el postparto.

En la provincia de Chiclayo se evaluaron las concentraciones de fósforo, magnesio y calcio en vacas en etapa de transición clínicamente sanas, encontrando una disminución de estos minerales al segundo día postparto ($\text{Ca} = 6.39 \pm 1.36$; $\text{P} = 2.91 \pm 0.73$; $\text{Mg} = 1.78 \pm 0.38$), a diferencia del magnesio que tuvo un comportamiento inestable en los días siete y veintiuno después del parto con 1.61 ± 0.32 y 1.63 ± 0.25 respectivamente. Estos desordenes séricos minerales están asociados a la presencia de enfermedades como hipocalcemia, debido a una disminución marcada de calcio y fósforo, y con menor frecuencia hipomagnesemia asociada a niveles bajos de magnesio. La condición corporal descendió ($p < 0.01$) desde el día 18 antes del parto hasta el día 21 postparto (14).

En Cajamarca se hizo una investigación para evaluar los niveles séricos de Potasio (K), Magnesio (Mg), Calcio (Ca) y Fósforo (P), al día 15 antes del parto y a los días 2, 15, 30, 45 y 60 días después del parto, en hembras Holstein. Se encontró en el día 15 preparto 8.02 mg/dL de Ca, y después del parto las concentraciones disminuyeron hasta llegar a 6 mg/dL . Todos los resultados de los otros metabolitos están dentro de los rangos referenciales (15).

En Colombia, en el trabajo reportado por Cedeño et al., (16) midió niveles séricos de magnesio, fósforo y calcio en la semana cuatro del preparto hasta la semana 8 del postparto, hallando $7.43 \text{ mg} \pm 0.34 \text{ mg/d}$ de calcio. Los niveles de fósforo fueron significativos con $7.03 \pm 1.98 \text{ mg/dL}$ y $5.92 \pm 1.36 \text{ mg/dL}$ en

vacas de alta y baja producción láctea, respectivamente. Niveles de magnesio fueron 4.91 ± 0.1 mg/dL. No se evidenció diferencias entre los grupos ($p > 0.05$).

En el municipio de Lagos de Moreno estado de Jalisco – México. Cortez(17) tuvo como objetivo determinar el perfil bioquímico sanguíneo en 64 vacas Holstein durante la etapa transición y su asociación a enfermedades metabólicas. El muestreo fue a los -21, -10, 0, +10 y +21 días postparto, encontrando una disminución de calcio desde -10 días (2.8019 ± 0.0801 mmol/L), alcanzando una disminución en la lactancia temprana ($P > 0.05$); además indicó que al décimo día postparto se encontró el valor más bajo de calcio sérico (2.3161 ± 0.0779 mmol/L), por lo que los primeros 10 días postparto muestra una máxima exigencia metabólica.

1.1. Base teórica.

1.1.1. Vacas en etapa de transición: “Metabolismo mineral”

El período de transición se refiere a una serie de vías metabólicas, el cual implica una adaptación ya sea hormonal, de inflamación y activación del sistema inmune. Estos cambios ocurren en forma de reacción en cadena que comienza tres semanas antes del parto y dura de tres a cuatro semanas después del parto. Esto se debe, a que los cambios fisiológicos más radicales en el período de transición, como el parto, la involución uterina y el comienzo (y mantenimiento) de la lactancia, ocurren en el período postparto(18)(19)..

Animales con rendimiento productivo alto conllevan a una disminución de la insulina, la cual interfiere en el balance energético, llevándolo a un estado negativo, provocando una excesiva movilización de grasa, alteración en la inflamación, sistema inmunológico deprimido, y como consecuencia a la aparición de enfermedades del posparto (20).

1.1.2. Metabolismos del calcio en vacas lecheras

A. El papel fisiológico del calcio (Ca)

Las vacas lecheras tienen una excelente eficiencia con respecto a la habilidad para movilizar los nutrientes esenciales a la leche. Las funciones fisiológicas del Ca: intervienen en la mineralización ósea, la coagulación sanguínea, la transmisión del impulso nervioso, los potenciales de acción cardíacos, la señalización celular como segundo mensajero y la contractilidad muscular. Se requiere una regulación extremadamente estricta del Ca en los fluidos intracelulares y extracelulares. Como tal, la hipocalcemia severa puede conducir a la muerte del animal; incluso, pequeñas alteraciones en la homeostasis del Ca pueden tener efectos perjudiciales en la función endócrina, muscular e inmunitaria, lo que probablemente explica los efectos negativos de la hipocalcemia en la salud y la producción de las vacas lecheras(21).

El papel del Ca en la función muscular tiene implicaciones significativas al momento del parto, así como también en la función gastrointestinal de las vacas en el periparto. El Ca extracelular está involucrado en la excitabilidad de las neuronas y las células musculares. En el músculo liso, es especialmente crucial para el acoplamiento excitación-contracción. De hecho, el papel del Ca en la función del músculo liso probablemente explica los efectos negativos de la hipocalcemia sobre

la contractilidad y la motilidad del tracto reproductivo y gastrointestinal. Además, la hipocalcemia subclínica inducida (0,9 mm Ca) por infusión de Na₂EDTA (sal de sodio del ácido etilendiaminotetraacético) disminuyó la actividad de masticación y el DMI de vacas lecheras no lactantes (22).

El papel del Ca como segundo mensajero también tiene implicaciones significativas para las funciones endócrinas e inmunitarias. Las alteraciones en el sistema endócrino e inmunológico de las vacas periparto se reconocen como contribuyentes clave a la aparición de enfermedades y trastornos durante este periodo. Muchos receptores extracelulares de hormonas y células inmunitarias utilizan la vía de señalización de Ca intracelular del trifosfato de inositol. En los neutrófilos, por ejemplo, el trifosfato de inositol liberado por la hidrólisis del fosfatidilinositol 4,5-bifosfato por la fosfolipasa C, provoca la liberación de las reservas de Ca en el retículo endoplásmico en respuesta a una señal inmunoestimuladora (22).

La salida de Ca intracelular de las reservas del retículo endoplásmico posteriormente inicia la entrada de Ca extracelular a través de una molécula de interacción estromal y las proteínas del canal de Ca activadas por la liberación de Ca, en un proceso conocido como entrada de Ca operada por el almacenamiento(23). El aumento de Ca intracelular de la entrada de Ca operada por el almacenamiento desencadena varias funciones de neutrófilos, incluida la degranulación, la quimiotaxis, la generación de especies reactivas de oxígeno y la fagocitosis(24). El papel del Ca como segundo mensajero en las células inmunitarias y las células β del páncreas, presumiblemente explica las observaciones de que la Hipocalcemia Subclínica inducida disminuyó las concentraciones de insulina y la activación de los neutrófilos en las vacas lecheras(25).

B. Mecanismo de Transporte de Calcio (Ca)

B.1. Mecanismos de Absorción y Reabsorción de Calcio Intestinal y Renal

Diferentes procesos fisiológicos como la concentración luminal, el gradiente eléctrico transepitelial, la barrera formada por proteínas de unión estrecha, la fuerza impulsora generada por el llamado efecto de arrastre del solvente debido al movimiento del agua. La absorción gastrointestinal y renal de Ca ocurre a través de la vía transcelular y paracelular(26).

También en cabras en crecimiento, la estimulación de los mecanismos homeostáticos de Ca mediante la restricción dietética de Ca resultó en una regulación positiva de la expresión intestinal de claudina-2 y claudina-12(27). En el riñón, el 70% del Ca filtrado se reabsorbe en los túbulos proximales, impulsado principalmente por el efecto de arrastre del solvente(28). Hasta un 20% se reabsorbe en la rama ascendente gruesa del asa de Henle(29), donde se genera una diferencia de potencial transepitelial positiva en el lumen, por la captación electroneutra de Na, K y Cl, a través del cotransportador $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$, seguido de la extrusión basolateral de Cl y la secreción apical de K. Las uniones estrechas contienen claudina-16 que aumenta la permeabilidad de los cationes, claudina-19 que bloquea la permeabilidad de los aniones y claudina-14 que disminuye la permeabilidad de los cationes mediada por claudina-16(30).

En general, se acepta que el transporte de Ca transcelular activo en ausencia de gradientes favorables es un proceso de tres pasos.

En el intestino delgado, el Ca ingresa a la célula principalmente a través del canal vaniloide del receptor de potencial transitorio tipo 6; se une a la proteína

citoplasmática calbindinD 9K (CaBP9K);, se transloca a la membrana celular basolateral y es extruido predominantemente por la isoforma 1b de Ca^{2+} -ATPasa de la membrana plasmática(31), detectadas en el intestino delgado de vacas, ovejas y cabras (32). En el túbulo distal del riñón, la captación apical de Ca ocurre predominantemente a través del canal vaniloide del receptor de potencial transitorio tipo 5 (TRPV5)(33). La transferencia a la membrana celular basolateral, donde un intercambiador de sodio-calcio activo tipo 1 (NCX1) exporta Ca fuera de la célula. Tiene lugar después de la unión de Ca a la calbindina-D28K(34). La administración de la forma biológicamente activa de vitamina D, 1,25-dihidroxitamina D [1,25(OH) 2D3], induce un aumento significativo de todos los mecanismos de transporte de Ca mencionados anteriormente excepto NCX1 en especies monogástricas y pequeños rumiantes. Sin embargo, el aumento de la 1,25(OH)2D3 endógena como respuesta a una restricción dietética de Ca estimuló la expresión y absorción del transportador intestinal solo en cabras, pero no en ovejas. Con respecto al transporte renal de Ca, no se pudo encontrar una disminución en la excreción ni una regulación al alza de la expresión de proteínas de transporte de Ca con una restricción dietética de Ca en pequeños rumiantes mas no en vacas(35).

B.2. Absorción de calcio en el rumen

La absorción de calcio se da a través de dos vías: uno a nivel ruminal y el otro a través del manitol. Las tasas de flujo sugieren que el epitelio multicapa del rumen es probablemente demasiado denso para permitir que se absorban cantidades significativas de Ca a través del líquido intersticial, a menos que la concentración luminal de Ca se incremente dramáticamente al empapar o proporcionar Ca como bolo(35). El transporte activo de Ca ha sido demostrado

por métodos funcionales en el rumen de diferentes especies de rumiantes. Pero como TRPV6 y CaBPD9K no se expresan en el epitelio del rumen ovino, caprino o bovino, ni la restricción dietética de Ca a largo plazo de ovejas y cabras, ni la administración de cantidades supra fisiológicas de 1,25 (OH) 2D3 dieron como resultado un aumento de las tasas de flujo neto de Ca a través del epitelio del rumen medido en cámaras de Ussing. El transporte activo de Ca probablemente no esté mediado por el mecanismo clásico descrito para el intestino(35).

Debido a que el transporte ruminal de Ca determinado in vitro depende de la presencia de ácidos grasos de cadena corta(36), se ha discutido, pero nunca probado, un mecanismo de transporte apical basado en un sistema de intercambio $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^{+}$ (32).

Otro candidato para la captación apical de Ca podría ser el canal vaniloide del receptor potencial transitorio tipo 3. In vitro e in vivo, se demostró que los agonistas de este canal estimulan no solo el transporte de Ca sino también el de NH_4 y Na(37,38). La participación de un mecanismo de intercambio iónico más complejo también podría explicar el hallazgo de que la alimentación con una dieta negativa (acidogénica DCAD) en animales, afecta la relación entre el componente electroneutro y el electrogénico del transporte de Ca del rumen desde la mucosa hasta el lado serosal determinado en las cámaras de Ussing(35).

La asociación recientemente demostrada entre la hipocalcemia y la alteración de la absorción de Ca en el rumen subraya la relevancia del transporte de Ca

en la parte anterior del estómago, lo que sugiere que se necesita con urgencia más investigación sobre este tema.(39).

B.3. Producción de Calcio en la glándula mamaria

La leche es el fluido biológico más rico en Ca, existiendo Ca tanto unido (a las micelas de caseína) como ionizado(40). Durante el final de la gestación, la actividad y la expresión de los transportadores, bombas y moduladores de Ca aumentan drásticamente, para permitir el movimiento transcelular de Ca de la sangre a la leche(41). La presencia de un receptor sensor de calcio (CaSR) en el lado basolateral del epitelio mamario actúa para regular la homeostasis del Ca sistémico durante la lactancia, coordinando un ciclo de retroalimentación para regular las cantidades de Ca en la leche y la sangre(42).

El Ca ionizado es un segundo mensajero crítico utilizado dentro de las células epiteliales mamarias y debe almacenarse intracelularmente, porque como mineral no se puede sintetizar ni degradar. Por lo tanto, las concentraciones de Ca^{2+} citosólico deben mantenerse en un rango submicromolar para prevenir la apoptosis celular. Esto se logra mediante la amortiguación de Ca^{2+} en el citoplasma por las proteínas de unión de Ca, o por el almacenamiento intracelular de Ca en el aparato de Golgi por las ATPasas de Ca^{2+} del plasma secretor (SPCA1/2) y en el retículo endoplásmico por las ATPasas del retículo sarcoplásmico. (SERCA)(41,42). Los SPCA, específicamente SPCA2, están aumentados en la glándula mamaria durante la gestación y la lactancia; son críticos para la contribución del aparato de Golgi en el enriquecimiento de Ca(43).

Las ATPasas del retículo sarco (endo) plásmico. (SERCA) solo aumentan modestamente en la glándula mamaria durante la gestación y la lactancia, que son fundamentales para reponer las concentraciones de Ca en el retículo endoplásmico(44). El Ca se transporta a la glándula mamaria de forma transcelular a través de la membrana basolateral para la síntesis de leche y la señalización de Ca^{2+} intracelular(42). Se cree que el transporte de Ca hacia la glándula mamaria ocurre principalmente a través de un canal de entrada de Ca^{2+} operado por un mecanismo independiente del almacén (Orai1), y se activa por la inducción de SPCA2(41).

Aunque una parte del Ca se secreta en la leche en forma unida a las micelas de caseína, aproximadamente del 60 al 70 % del Ca se bombea activamente a la leche por la membrana plasmática Ca^{2+} ATPasa 2(42).

B.4 Movilización ósea

El esqueleto contribuye a la homeostasis mineral mediante la acumulación y liberación de Ca, P y Mg, siendo estos minerales los que intervienen en el “equilibrio ácido-base al amortiguar H^+ ”(45). La mayor incidencia de hipocalcemia es observada en vacas con mayor número de lactaciones. Podría explicarse por una capacidad reducida para movilizar Ca del esqueleto, ya que el número de osteoclastos y la superficie ósea reabsortiva se reducen en animales mayor edad(46). La movilización de Ca del tejido óseo durante la lactancia es fundamental para todas las especies de mamíferos, ya que los mecanismos de mantenimiento de Ca dietéticos y clásicos no pueden compensar la pérdida de Ca en la leche(47).

El hueso comprende tanto tejido óseo cortical como trabecular; Las porciones trabeculares del hueso proporcionan una reserva de Ca de intercambio rápido que se puede utilizar para mantener la homeostasis. Durante la lactancia, la movilización ósea ocurre en gran medida en los sitios ricos en trabéculas del cuerpo (columna vertebral, fémur proximal y tibia proximal) en lugar de los huesos puramente corticales(47).

En la superficie de los osteoblastos suele expresarse el “receptor activador del Factor Nuclear κ B (RANKL)”. Esta unión RANKL provocaría diferenciar y activar a los osteoclastos, iniciando la resorción ósea(48). Esta interacción puede ser abolida por el receptor señuelo soluble osteoprotegerina (OPG) derivado de osteoblastos. Similar a RANGO, OPG puede unirse a RANKL y por lo tanto disminuir la abundancia de RANKL disponible para la activación de RANK. Por lo tanto, la proporción de OPG a RANKL es crucial para el equilibrio entre el anabolismo y el catabolismo(49). La exposición continua a la hormona paratiroidea (PTH) aumenta la secreción de RANKL y disminuye la de OPG(50), un proceso que es apoyado por $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ por el mismo modo de acción(51).

El efecto anabólico observado de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sobre el tejido óseo probablemente depende de la cantidad concomitantemente disponible de Ca(51). Durante la lactancia, la secreción mamaria de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP) actúa directamente para estimular la activación de los osteoclastos, que sirven para aumentar la movilización ósea de Ca(40). Al igual que la PTH, la PTHrP ejerce su acción a través de un receptor idéntico en el tejido óseo. Además de la activación de los osteoclastos para liberar Ca del hueso, los osteocitos reabsorben minerales de su entorno,

aumentando así los espacios lagunares y canaliculares durante la lactancia, y también se cree que contribuyen a la movilización de Ca del hueso durante este estado fisiológico(47).

1.1.2.1.Relación de enfermedades con los niveles de calcio en vacas durante la etapa de transición.

Uno de los problemas que se relaciona por una disminución de calcio sérico es la Hipocalcemia, en sus dos formas de presentación: Clínica y Subclínica. (52).

La hipocalcemia como enfermedad metabólica, se debe a una alteración fisiológica en la homeostasis del Ca, la cual se encuentra sujeta a la gran demanda de Ca al inicio de la lactancia(52). Las vacas diagnosticadas con hipocalcemia subclínica o clínica son menos capaces de regular el Ca, y es probable que tengan una menor concentración circulante de Ca durante el parto; entendiendo que el Ca es necesario para la contracción del músculo esquelético y liso(21). Se teorizó que la hipocalcemia afectaría el comportamiento de una vaca al momento del parto (cambios sutiles)(53) .

Al inicio de la lactancia, la presentación de la hipocalcemia da como resultado una mayor demanda de Ca. A medida que la homeostasis del Ca se adapta para enfrentar el desafío, se informa que la mayoría de las vacas presentan cierto grado de hipocalcemia al momento del parto(54).

Las concentraciones de calcio sérico en vacas lecheras sanas están entre 2,1 y 2,5 mmol/L(52). Un estudio demostró que la incidencia anual de hipocalcemia clínica en Estados Unidos es de 5%(52); así otros autores como Reinhardt et al.(55) informaron que la prevalencia de hipocalcemia subclínica (concentración de Ca en sangre <2,0 mmol/L) es del 41 al 54 % en vacas de segunda lactancia

o más, y del 25 % para vacas de primera lactancia. El impacto negativo generado por la hipocalcemia es en la rentabilidad del establo USD 246,23 ± 52,25(56).

Es muy importante el diagnóstico de hipocalcemia clínica, observándose síntomas como decúbito esternal, temblores musculares, debilidad, depresión e hipotermia(57). Para la categorización de la hipocalcemia subclínica (HSC) en vacas, se encontró que se empleó concentraciones de Ca en sangre $\leq 2,0$ mmol/L(55,58). Sin embargo, los umbrales de Ca en el diagnóstico de HSC van desde 1,8 mmol/L(59) a 2,3 mmol/L(60) lo cuales se han aplicado en varios estudios de investigación.

La relación de enfermedades con hipocalcemia en vacas, surge debido a que ésta genera una puerta de entrada a otras enfermedades en la etapa de transición, y está asociada a trastornos como metritis, desplazamiento de abomaso(7), retención de membranas fetales y cetosis(61). Las vacas con concentraciones de Ca en sangre ≤ 2.1 o ≤ 2.2 mmol/L en la primera semana después del parto, tienen una mayor probabilidad de desarrollar abomaso desplazado y un mayor riesgo de sacrificio en los primeros 60 días de lactancia(62). La hipocalcemia presenta a los ganaderos una preocupación por la salud y el bienestar de sus animales, y la identificación temprana de la hipocalcemia podría mejorar la capacidad de los granjeros para tratar y manejar sus vacas en transición(63)

Pocos son los estudios que han informado la relación entre la hipocalcemia y el comportamiento de las vacas durante el período de transición, tal es el caso de Jawor et al.(59) informó que 24 horas antes del parto, las vacas con hipocalcemia subclínica (concentración de Ca en sangre $< 1,8$ mmol/L) permaneciendo de pie

durante 2,6 h más que las vacas sin hipocalcemia. Además se observó que las vacas diagnosticadas con hipocalcemia subclínica al parto, consumieron un promedio de 1,7 kg más de Materia seca (MS) por día durante la semana 2 y la semana 1 antes del parto.

En un estudio reciente en el año 2020 por Barraclough et al.(63) demostró la asociación de los efectos conductuales (postura corporal) en vacas con hipocalcemia; para ello agrupó a las vacas en 3 categorías: normocalcemia (concentración de calcio sérico $\geq 2,0$ mmol/L), hipocalcemia subclínica (concentración de calcio sérico $< 2,0$ mmol/L, con ausencia de signos clínicos) e hipocalcemia clínica (signos clínicos y tratamiento exitoso). Las vacas multíparas con normocalcemia tuvieron menos transiciones posturales (18.5 ± 6.9 n./d) en comparación con las vacas con hipocalcemia subclínica (23.5 ± 8.0 n./d) e hipocalcemia clínica (23.5 ± 8.6 n./d). Sin embargo, no hubo asociación entre el estado del Ca en sangre con el tiempo de descanso (min/d) o el conteo de pasos (n°/d) para vacas multíparas. Para las vacas primíparas, el conteo de pasos de las vacas con hipocalcemia subclínica se mantuvo constante a lo largo del período, y el conteo de pasos de las vacas con normocalcemia disminuyó de 842,8 pasos/día en el día -14 a 427,5 pasos/día en el día -1 (63).

La paresia de la parturienta o paresia puerperal es un factor de riesgo ampliamente aceptado que puede ocasionar desplazamiento de abomaso, cetosis, metritis, retención de placenta, mastitis, disminución de la producción de leche y el sacrificio. Afecta a menos del 5% de las vacas postparto. La hipocalcemia subclínica (HSC), sin embargo, es menos aparente pero mucho más común, creando así efectos a nivel de hato sobre la salud y la producción de las vacas. Estudios recientes que utilizan umbrales de diagnóstico de Ca total en suero van

desde 1,8 mmol/L(59) a 2,3 mmol/L(60) a las 24 y 48 horas postparto, muestran que este trastorno puede afectar hasta al 50 % de las vacas postparto(10,55). Estos estudios, y otros, proporcionan evidencia de que las vacas con HSC tienen de 3 a 5 veces más probabilidades de desarrollar enfermedad posparto y un 50 % más de probabilidades de ser retiradas del hato al inicio de la lactancia que las vacas normocalcémicas(61,64).

En la investigación realizada por Caixeta et al.(65), cuantificaron los niveles séricos de calcio (Ca) en las primeras tres días de lactancia, y se observó una hipocalcemia subclínica (HSC) con $Ca \leq 8,6$ mg/dL; sin embargo, si estos niveles bajos persisten durante estos tres días de lactancia, estaremos ante una Hipocalcemia Subclínica crónica (cSCH). Encontrando vacas con concentraciones séricas de Ca total ≤ 2.15 mmol/L en los días 1, 2 y 3 en la leche, lo que denominaron SCH crónico, tenían un 70 % menos de probabilidad de preñez al primer servicio, en comparación con las vacas normocalcémicas. Por lo tanto, la persistencia de HSC puede ser perjudicial para la vaca en el postparto inmediato. Esta idea está respaldada por los resultados de Neves et al.(7) que muestran que las vacas clínicamente normales pero con HSC pasajera, con bajas concentraciones de Ca al parto y un día de lactación tienen menos probabilidades de desarrollar enfermedades en la lactancia temprana, produciendo sustancialmente más leche. En comparación con las vacas que tienen HSC persistente, que dura hasta 2 o 4 DIM para vacas primíparas o multíparas respectivamente, tienen más probabilidades de desarrollar enfermedades adicionales; así como también una producción de leche reducida. Se están realizando investigaciones mecanicistas y epidemiológicas continuas sobre los mecanismos fisiológicos de la regulación del Ca, para determinar por qué

algunas vacas son normocalcémicas después del parto, mientras que otras experimentan SCH transitoria o persistente.

Es por ello que investigadores como Goff(52) y Oetzel(57) consideran a la hipocalcemia como una de las principales complicaciones presentes en vacas lecheras después del parto, entendiendo que el Ca es el responsable de la transmisión de los impulsos de las contracciones nerviosas y musculares. Desde el conjunto del problema y dependiendo de su gravedad; es decir, de la gravedad de la paresia puerperal, pueden ocurrir otros trastornos secundarios de orden productivo o reproductivo. Pueden citarse entre otros: placenta retenida, metritis, acidosis ruminal, cetosis, debido también a la reducción del consumo de materia seca y al balance energético negativo (BEN).

La concentración plasmática de Ca está regulada por la “hormona paratiroidea calcitropic (PTH) y la 1,25-dihidroxitamina D3 [1,25 (OH) 2D3]”. Ante cualquier disminución en la concentración de calcio sérico, la glándula paratiroides es estimulada para secretar PTH, que en cuestión de minutos aumenta la reabsorción renal de Ca del filtrado glomerular. Con respecto a baja concentraciones de calcio plasmático, la hormona Paratohormona (PTH) retorna a su estado inicial. Sin embargo cuando los niveles de calcio plasmático están aumentados, la producción de PTH conlleva a reabsorber el calcio de los huesos. Durante mucho tiempo se consideró que el trastorno de hipocalcemia se debía a una falla en la respuesta para liberar PTH. Factores como: la producción de leche, la edad y la raza son las que predisponen a que las vacas presenten este disturbio o disminución de este mineral; es por ello que deben de tener un metabolismo eficiente para satisfacer la mayor demanda (66).

Investigaciones sobre la hipocalcemia en vacas, mencionan que no se observan signos clínicos; sin embargo, se determinó mediante los niveles de Ca el estadio o progreso de la hipocalcemia, teniendo los siguientes niveles: $Ca < 5 \text{ mg/dl}$, es considerado hipocalcemia clínica. Este tipo de estadio conlleva a una disminución tanto en la fertilidad y la producción del animal (57).

1.1.3. El fósforo en vacas lecheras

A nivel del sistema óseo los minerales tales como el Ca y el P están asociados. En esta interacción debemos tener en cuenta que la alimentación y respectiva absorción se ve alterada por factores como: época estacional, fase en lactación, edad y etapa de la gestación(67).

Según la NRC, (2001) En el mantenimiento de las vacas en producción se recomienda utilizar 1.0 g/kg de fósforo en la dieta. El Consejo de Investigación Agrícola y Alimentaria (AFRC, por sus siglas en inglés) pensó que este enfoque para calcular el requisito de mantenimiento era inexacto, según la investigación de Spiekers et al.(69). Además, estos mismos autores plantearon la hipótesis, de que sería más preciso basar la recomendación de mantenimiento de P en los días de lactancia que en el peso corporal, el cual fue corroborado en su estudio en vacas con similares pesos corporales, pero distintos días de lactancia, para ello se formaron dos grupos: en el primero consumieron $6,0 \text{ kg}$ más de MS y excretaron más heces ($+1,5 \text{ kg/d}$ de MS) en comparación con las vacas del grupo II; debido a esto para el año 2001, la NRC aceptó el método de Spiekers et al.(69); sin embargo, aún falta más estudios, debido a que hay varios factores que puedan interferir con la absorción de P.(70)

A. Fisiología del fósforo (P)

El fósforo (P) macromineral importante, debido a que interviene en la formación de estructuras esenciales como ácidos nucleicos (ADN, ARN), fosfolípidos en las membranas celulares, parte del fosfato de calcio en huesos, e interviene en la fosforilación de proteínas, cuya función interviene en la expresión de los genes, responsables de transmitir energía (ATP) (71)

En la fisiología del ganado lechero, la regulación del fósforo (P) aún no se comprende completamente, especialmente durante el período de transición. Los requisitos holandeses definidos por el Product Board Animal Feed, son los más bajos a nivel internacional para el ganado lechero de alto rendimiento. La mayoría de las raciones lecheras holandesas contienen suficiente P para cumplir con los requisitos, durante la mayor parte del ciclo de lactancia. Durante el período seco los requerimientos de P son bajos, en relación con el contenido de P de las raciones. Inmediatamente después del parto, el riesgo de una deficiencia de P es mayor, ya que el consumo de alimento aún es bajo, mientras que el contenido de P en la leche (y el requerimiento de P del animal) es alto. La experiencia de los ganaderos y veterinarios en la práctica, sugiere que esta deficiencia de P puede desempeñar un papel en los trastornos de salud, inmediatamente después del parto. Sin embargo, la base científica de esta relación es aún insuficiente(71).

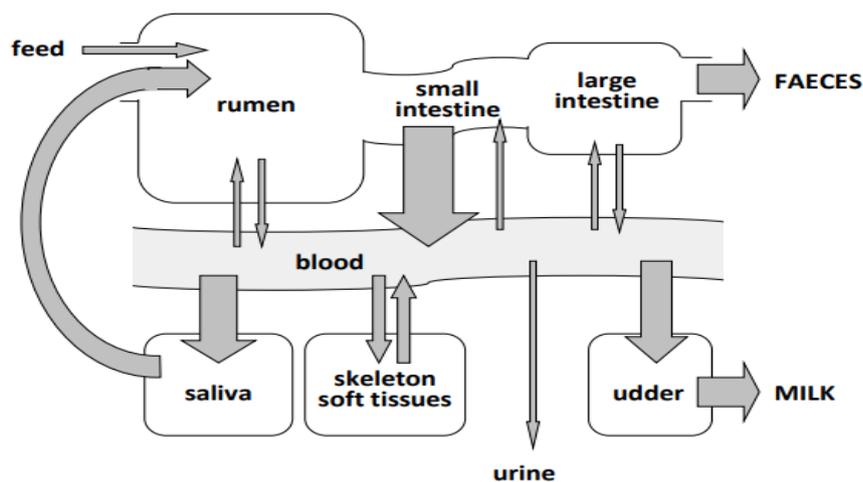
B. Distribución corporal de P

Grünberg (2014) sostiene “el cuerpo de la vaca, cerca del 80 al 85 % está conformado por fósforo orgánico, como sales insolubles en el esqueleto; mientras que el 15-20% se encuentra en los tejidos blandos y fluidos corporales como fósforo inorgánico”.

La mayor parte del P disponible no óseo, está presente en el interior de las células (>99%), estimado en aproximadamente 100 mmol/L, de los cuales solo 1 mmol/L es PI, mientras que el resto se incorpora a moléculas orgánicas. En el espacio extracelular, el fosforo se encuentra libre; es decir, “unido a proteínas transportadoras o en complejo con cationes) o como PO en moléculas de lipoproteínas”; su concentración en vacas es de 1,5 mmol/L y está asociado con el fosforo extracelular. El ingreso del fosforo se debe al alimento ingerido (Figura 1.1), la absorción tiene lugar a nivel gastrointestinal y su excreción es a través de las heces, leche y orina; sin embargo, esta última es poco tomada en cuenta para su análisis en los rumiantes.

Figura 1.

Metabolismo de las reservas de fósforo “recuadros dibujados” y vías de transporte “flechas” en vacunos.



C. Meta]

A través de la dieta, el P es absorbido en el intestino delgado en forma de fosfato, en respuesta a las necesidades del animal. El P intestinal se absorbe a través de un cotransportador Na/P, presente en la membrana del borde en cepillo(72). La concentración de P de la dieta tiene el mayor efecto sobre la absorción a nivel intestinal. La conformación de la dieta puede influir en el tránsito intestinal, y afectar el sitio de su

absorción (73). Cuando se aumenta el tiempo de tránsito, a través del tracto gastrointestinal, la absorción de minerales se ve afectada negativamente (74).

En ovejas, se ha demostrado que la tasa de absorción de P aumentó en mayor medida entre el final del embarazo y el comienzo de la lactancia, independientemente del contenido de P en la dieta o la demanda de P de las ovejas.(75).

Según Braithwaite(75) encontró que las demandas de P para el mantenimiento y la lactancia, se cumplieron con el P movilizado de los huesos y los tejidos blandos. Además, hubo movilización de Ca óseo, en respuesta a la necesidad del animal; debido al insuficiente Ca dietético absorbido, para satisfacer la demanda de producción de leche. El autor concluyó que el Ca se movilizó desde el hueso para satisfacer la demanda de Ca, y que el P del hueso se liberó independientemente del suministro de P en la dieta. Las ovejas que fueron alimentadas con dietas restringidas en P y Ca, no reemplazaron las reservas minerales óseas en la lactancia media o tardía como lo hicieron las ovejas alimentadas con dietas con exceso de Ca y P.

Se ha demostrado que las concentraciones de P en la dieta por debajo de las recomendaciones de la NRC(68) (0,31 % frente a 0,38-0,42 %, respectivamente) no tienen un impacto negativo en la resistencia ósea. La concentración más baja de P en la dieta, apareció solo marginalmente deficiente en vacas que produjeron > 11,900 kg de leche en 305 días durante un período de dos años(70). Un estudio en vacas lactantes, sugirió que cuando el P dietético (0,34%) era inadecuado, pero el Ca dietético suficiente, el hueso se reabsorbía para cubrir el déficit de P. Sin embargo, no se midieron indicadores de resorción ósea, y las conclusiones se basaron en la suposición de que el balance de P refleja la resorción de P (76).

C.1.- Regulación de P extracelular

El balance de fósforo en los rumiantes (adultos), se determina principalmente a través de la regulación de la digestión aparente de P, la retención de P con la leche y la regulación del intercambio de P entre la sangre y los huesos. Para los rumiantes, la regulación de la digestión de P, está orientada a la absorción gastrointestinal, junto con la secreción de P con la saliva, que vuelve a entrar en el tracto gastrointestinal (rumen). La parathormona (PTH) y la vitamina D3 activa, son las principales hormonas reguladoras en la absorción gastrointestinal de Ca y P, cuyo papel en el mantenimiento de la homeostasis del Ca es muy relevante. Horst señaló que niveles bajos de fosforo plasmático, estimula la producción de vitamina D3, independientemente del Ca, y el aumento de esta vitamina ayuda a absorber el fosforo a nivel intestinal de manera más eficiente(78).

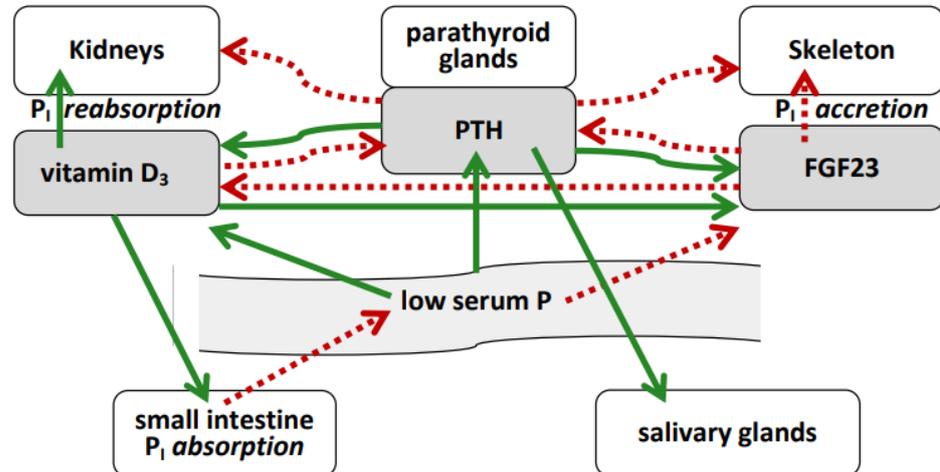
Por otro lado el fosforo inorgánico circula en todos los tipos de membranas celulares, a través de transporte facilitado junto con el sodio a nivel intestinal y renal, a la altura de los “túbulos proximales de los riñones” (78).

C.1.1. Regulación endócrina

Hay una serie de factores endócrinos involucrados en la regulación del metabolismo de P, muchos de los cuales están inter regulados con varios bucles de retroalimentación(71)

Figura 2.

“Proceso de Regulación del fósforo cuando disminuye el fósforo extracelular”



En la figura 2, las flechas verdes, muestran los mecanismos de la activación de la producción de fosforo, mientras que las flechas punteadas de color rojo, nos muestra la actividad del fosforo inorgánico donde intervienen: la parathormona (PTH), el fibroblast growth factor 23 (FGF23) y la vitamina D₃.(79)

A.- Vitamina D3

A diferencia de los monogástricos, los estudios en rumiantes indicaron que la absorción intestinal de P puede aumentar en estados de deficiencia de P, independientemente de la vitamina D₃, lo que sugiere la presencia de un circuito regulador alternativo de la absorción intestinal de P(77). También se describe el efecto estimulante de niveles bajos de P sobre la vitamina D₃(80), y se encontró que la depleción de P, aumenta la afinidad de unión del receptor intestinal de vitamina D₃ en cabras lactantes(81). La vitamina D₃ es elaborada a nivel renal, el cual tiene como función: regular la absorción de calcio y fosforo de forma activa. Es en la porción del yeyuno

donde se facilita la absorción de P, a través de “transportadores de NaPI”; así como también incrementa la reabsorción de P a nivel renal. La segregación de vitamina D3 es estimulada por diversos factores, entre ellos: hipofosfatemia, hipocalcemia y la PTH. Su mecanismo de control es por Feed Back negativo, que provoca una disminución de PTH en las glándulas paratiroides. Dado que se necesita luz ultravioleta en el paso final para producir vitamina D3, la luz ultravioleta artificial o de pastoreo en interiores, estimula la concentración de vitamina D3 en el plasma y la leche(82).

B.- Hormona Paratiroidea (PTH)

Las glándulas paratiroides responden directamente a los cambios en el Ca sérico, mediante un receptor sensible al Ca, lo que da como resultado un aumento en la producción de PTH. No responde directamente a la infusión de P intravenoso, pero responde indirectamente a las concentraciones de P extracelular, por su efecto sobre la estabilidad del ARNm, que codifica la síntesis de PTH, la cual se desestabiliza en casos de hipofosfatemia(83). Al ser liberado en la sangre, la PTH interfiere con la excreción renal del fosforo, reduciendo la reabsorción tubular, mediante el aumento del concentrado urinario, por la internalización de los transportadores de NaPI. (84). Por otro lado la PTH es la encargada de estimular el “recambio óseo” y el flujo de Ca y P de los huesos, aumentando la producción de vitamina D3; además estimula la secreción activa de P en las glándulas salivales”(83).

C.- Calcitonina

Su producción tiene lugar en las glándulas paratiroides. La calcitonina influye en el equilibrio del Ca, y tiene un moderado efecto homeostático del fosforo; sin embargo, la calcitonina aumenta y disminuye con concentraciones extracelulares altas y bajas de P, respectivamente, lo que conduce a una reabsorción ósea más baja y más alta(80).

D.- Fosfatoinas

Paralelamente a la calcitonina que reduce el Ca sérico, un grupo de sustancias para la regulación de P se han denominado "fosfatoinas", en función de su efecto sobre la disminución de los niveles séricos de P(84). El factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23) y la proteína 4 relacionada con el frizzled secretada (sFRP-4) son los factores más relevantes en este grupo, reduciendo el balance de P al aumentar la excreción renal, y reduciendo la síntesis de vitamina D3, mientras no se afecta el balance de Ca(84).

FGF23 se produce principalmente en osteoblastos y osteoclastos. Se demostró que la actividad local de FGF23 depende de la expresión del correceptor α -klotho, reduciendo la reabsorción de P y la producción de vitamina D3 en los riñones, así como también la producción de PTH en las glándulas paratiroides. La secreción de FGF23 aumentó en humanos y ratones con una mayor ingesta de P en la dieta, pero no se vio afectada directamente por la concentración de PI en plasma después de la inyección intravenosa; Por lo tanto, la producción de FGF23 puede estar relacionada con otros intermediarios. La expresión de FGF23 puede ser estimulada por vitamina D3, así como la actividad de la PTH(85).

C.1.2. Absorción gastrointestinal

En su mayoría, la absorción del fosforo es a nivel del intestino delgado (Breves y Schröder, 1991). Esto se da en dos momentos: mediante el transporte pasivo, en la primera porción del intestino delgado, cuando la ingesta de fosforo es muy alta; y mediante el transporte activo, que se lleva a cabo por cotransportadores NaPi, cuando la ingesta de fosforo es baja, especialmente en el yeyuno y el íleon, como lo muestra la expresión génica de diferentes secciones intestinales en ganado lechero”(86).

En general, se acepta que la absorción de P en los mamíferos aumenta a través de la actividad de la vitamina D3, que estimula a los transportadores de P. Sin embargo, para los rumiantes, no aumenta la concentración de vitamina D3 durante la depleción de P en la dieta, sino que aumenta la afinidad del receptor de vitamina D3(81). Otros factores (locales) también pueden ser relevantes, para aumentar la absorción de P y no deben descartarse. Por ejemplo, en ratones con dietas depravadas y con una actividad del receptor de vitamina D intestinal suprimida, la absorción de P siguió aumentando a pesar de la ausencia de vitamina D3(84).

En animales jóvenes en crecimiento, la absorción intestinal es mayor que en bovinos de mayor edad. Los niveles séricos de PI también son más altos en animales jóvenes, presumiblemente para proporcionar lo suficiente, para el nivel más alto de mineralización ósea(86)..

Otra diferencia entre rumiantes y monogástricos con respecto a la absorción de P, es que en los rumiantes, la absorción de P y Ca no están acopladas (Breves et al., 1985); es decir, si hay una baja concentración de

fosforo, existe la posibilidad de incrementar su reabsorción de manera independiente de los niveles de Ca de la vaca, y de forma independiente de la concentración de P administrado en la dieta, afectando en el metabolismo del calcio(86).. Sin embargo, con estrategias nutricionales para estimular la reabsorción de Ca del hueso, como las dietas con una diferencia catiónica-aniónica baja, según lo aprobado por Block(87) (1994), también se afecta el metabolismo del P óseo, y tanto el Ca como el P quedan disponibles, de acuerdo con la relación Ca:P. en el hueso reabsorbido. Por otro lado, existe una relativa movilización entre Ca y P al finalizar el parto, para ello se requiere estrategias nutricionales que promuevan un mayor aporte de Ca que de fosforo, lo que es fundamental para la síntesis de la leche, debido a que, la reabsorción ósea posterior al parto posiblemente reduce la concentración de P extracelular en lugar de aumentarla(88).

C.1.3. Reabsorción renal

El fosforo inorgánico (PI) plasmático a nivel renal llega al glomérulo, filtrándose al líquido tubular (preurinario). Esto es lo opuesto al Ca plasmático, que se une en gran medida a las proteínas plasmáticas, por lo tanto, se filtra solo parcialmente. A continuación, el líquido tubular pasa por los túbulos proximales, donde tiene lugar a una reabsorción regulada de P por los transportadores de NaPi. Tanto en terneros como en monogástricos, la absorción renal es regulada, siendo un factor importante en la homeostasis del fosforo; por ejemplo, en rumiantes es muy activa, observando pocas pérdidas de P mediante la excreción de la orina (generalmente por debajo del 1% de la ingesta dietética). Por otro lado, la acidosis metabólica

disminuye la reabsorción renal del fósforo, con el propósito de amortiguar la orina ácida (tabla 1), provocando una excreción urinaria del fósforo; por lo tanto, se debe tener en consideración, que las estrategias nutricionales que provoquen una acidosis metabólica, ocasionan un aumento en la excreción renal del fósforo. Además, la activación de la PTH por un estado bajo de Ca, puede afectar indirectamente la excreción renal de P al reducir la reabsorción. En casos de depleción grave de P, la acción de la PTH sobre la reabsorción renal puede anularse localmente, reduciendo así la excreción urinaria. Sin embargo, en condiciones fisiológicas normales y en condiciones normales de alimentación de las vacas lecheras, la reabsorción por los riñones es bastante completa(89).

Tabla 1.

Factores que influyen en la reabsorción de fósforo en los riñones

Factores que disminuyen la reabsorción de P	Factores que aumentan la reabsorción de P
Incremento sérico de P	Disminución sérica de P
Incremento de PTH	Incremento de vitamina D3
Volúmen aumentado	Volúmen reducido
Hipercalcemia	Hipocalcemia
Acidosis metabólica	Hormona del crecimiento
Acidosis respiratoria	Alcalosis respiratoria
Aumento de dopamine	Aumento de la serotonina
FGF-23, sFRP-4, MEPE, FGF-7	

Fuente: Berndt et al., (84)

C.1.4. Transporte celular

Aunque el transporte pasivo de PI es posible a través de las membranas celulares, las células utilizan el transporte activo o facilitado para alcanzar

un suministro suficiente y rápido de PI, para regular la concentración intracelular de este. Sin embargo, la regulación del intercambio de P entre el líquido intracelular y extracelular aún no se conoce bien. Hasta el día de hoy, no se conocen "sensores" específicos para P extracelular en células de mamíferos, que regulen el equilibrio de P celular. Los organismos unicelulares, como las bacterias y las levaduras, pueden detectar la concentración externa de fosfato mediante el uso de un complejo multiprotéico en su membrana plasmática, lo que da como resultado la modulación de la expresión génica, para la absorción y el procesamiento de P. Sin embargo, aún no se han encontrado sensores transmembrana comparables en mamíferos(83), lo que sugiere diferentes mecanismos de regulación de P. Según el conocimiento actual, se necesita la captación intracelular de fosforo inorgánico (PI) para detectar su estado, regular la estimulación de la expresión génica y la funcionalidad de la proteína; ya que, una alta concentración de PI extracelular con transportadores de NaPI bloqueados, no puede generar un efecto comparable en la expresión génica(83).

Los cambios repentinos en el equilibrio entre la concentración de PI intracelular y extracelular se deben a la secreción de insulina y catecolaminas, o debido a un desequilibrio del estado ácido básico. La insulina es un factor importante, que estimula un cambio de PI del espacio extracelular al intracelular(83).

Los niveles plasmáticos de fosforo bajan de forma rápida, luego de iniciar infusión de dextrosa, porque influye tanto los niveles de insulina como de

glucosa. Por lo tanto los niveles de fosforo intracelular, intervienen como apoyo en aumentar el metabolismo de los carbohidratos(89).

Además la captación del fosforo inorgánico (PI) está dada por las catecolaminas y la adrenalina, aumentando la secreción de PTH, y que de esta manera, incrementa la excreción de fosforo tanto en orina como en saliva(89).

C.2. “Regulación de P en leche”

En realidad, la concentración de P en la leche puede variar al menos de 0,7 a 1,2 gr/kg de leche entre vacas individuales(77), y esto se debe al contenido de proteína(70). Quizá la disponibilidad y el balance de P afectan el contenido de este mineral en la leche. Como datos de Valk et al.(90), que sugiere un contenido de P numéricamente reducido por kg de leche corregida (suponiendo un contenido idéntico de proteína, grasa y lactosa). Los mecanismos de regulación exactos que subyacen a estos efectos aún no están claros. La distribución del fosforo en leche, es del 70 % de la porción inorgánica y el 30 % orgánica. En las micelas se encuentra la caseína, la cual brinda estabilidad y evita que se precipite el fosfato de calcio(91).

En un estudio reciente, se combinaron los datos de producción de leche de 121 vacas, para examinar la relación entre la composición de la leche (grasa, proteína, lactosa) y el contenido de P(79). Por otro lado, se sabe también que la porción inorgánica del fosforo está asociada con la producción de caseína y lactosa, el cual tiene su lugar de síntesis en el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi. Este trasfondo fisiológico de PI, y la vía para la síntesis de caseína y lactosa en la leche, se confirmó por el hecho, de que se pudieron establecer buenas correlaciones entre la proteína de la leche, la lactosa y el contenido de P en la leche. Se necesita más

investigación para mejorar la predicción de P en la leche, a partir de sus componentes. Esto puede lograrse aumentando el conjunto de datos, y quizá intentando hacer una diferencia entre fosforo inorgánico (PI) y fosforo orgánico (PO), y su asociación con los constituyentes de la proteína de la leche (caseína), lactosa y grasa (y otros si es necesario).

C.3. Regulación del P en la saliva en el vacuno

Se sabe que la rumia es el mecanismo por el cual se estimula la producción de saliva, y su concentración se debe a la porción inorgánica del fosforo. Este proceso se lleva a cabo en las glándulas salivales, produciendo de 4 a 15 mmol/L en saliva, a diferencia de 1 a 3 mmol/L en plasma sanguíneo. El fosforo presente en la saliva siempre estará disponible a nivel ruminal, la cual va servirle a la microbiota para luego pasar por todo el tracto gastrointestinal(77)

La concentración de P en la saliva depende de: concentración plasmática y la tasa de producción de saliva(81,90). Entendiendo que la concentración de saliva en vacas Holstein es de 8 mmol P/L(90,92). La producción de saliva se representa de una manera bastante sencilla. Se asume una cantidad fija de saliva (239 L/d), un paso de líquido ruminal fijo de 198 L/d y una fracción fija de concentración de PI en sangre (entregando una unidad de mmol P/L de sangre x L de saliva/d, que inherentemente se asume, que la concentración de P en la saliva es una fracción constante y fija de la concentración de P en la sangre). Parece que hay margen de mejora para representar la cantidad de P reciclado con la saliva, cuando se tiene en cuenta tanto la variación en la producción de saliva, como la variación en la concentración de P en la saliva. Además, los factores dietéticos específicos pueden

tener un efecto modulador sobre estas variables, como el contenido de fibra dietética. Los mecanismos reguladores pueden modular la excreción de P en la saliva si el contenido de P en el rumen es bajo.

1.1.3.1. Relación de enfermedades con los niveles de fosforo (P) en vacas durante la etapa de transición

La hipofosfatemia es un hallazgo común en la vaca lechera periparto, y se ha asociado empíricamente con enfermedades de vacas lecheras recién paridas, como la hemoglobinuria postparto y el síndrome de la vaca caída o decúbito periparto (89). La relevancia clínica de la hipofosfatemia en animales yacentes es controvertida, pero una observación empírica indiscutible es que la hipofosfatemia es más común o más pronunciada en vacas periparto, que no responden a la administración de calcio parenteral(89,93). La hipofosfatemia pronunciada se ha asociado de manera convincente, con el deterioro de la función del músculo estriado y cardíaco en varios estudios experimentales y clínicos, realizados en seres humanos y en diferentes especies animales, sin incluir la especie bovina; pero no se comprende bien, el mecanismo preciso a través del cual el agotamiento del fósforo o la hipofosfatemia pueden afectar la función muscular.(89,94).

Sin embargo, la transición de la fase seca a la lactancia, presenta varios desafíos para los mecanismos que regulan la homeostasis del fosforo en bovinos. Estos incluyen el inicio de la lactancia con un acelerado incremento en la producción de leche, asociado con un rápido aumento en los requerimientos de P para la producción de leche; así como, una depresión transitoria en el consumo de

alimento durante el período periparto, y un desequilibrio en la distribución de P entre el espacio intracelular y extracelular.(89,93).

Aunque el efecto nocivo de la hipofosfatemia severa y la depleción de P sobre la función muscular es indiscutible, la pregunta sigue siendo, si la hipofosfatemia o la depleción de P, juegan un papel en el síndrome de la vaca caída. Tampoco está claro si la privación moderada y transitoria de P en la dieta, como podría ocurrir en vacas lecheras lactantes, alimentadas con una dieta posiblemente deficiente en P, puede volverse lo suficientemente grave, como para que se presente clínicamente la hipofosfatemia(89).

Otro punto de interés, es la asociación entre la concentración de fosfato inorgánico en plasma [Pi] y el contenido de P en el tejido muscular en el ganado bovino, porque la depleción de P en el tejido muscular, a menudo se asume en base a una extrapolación de la hipofosfatemia. Se presume que la privación de P en la dieta durante un curso de 5 semanas, da como resultado una hipofosfatemia pronunciada, asociada con una reducción del contenido de P en el tejido muscular, lo que a su vez puede afectar la función muscular normal. Sin embargo, en un estudio realizado por Grünberg et al., (89) quien evaluó a diez vacas lecheras multíparas sanas en lactancia media; recibieron una ración con un contenido de P de 0,18% durante un período de 5 semanas.. El análisis de orina reveló un aumento de la excreción renal de calcio, piridinolina e hidroxipiridinolina, con privación continua de P. El análisis bioquímico del tejido muscular mostró, que la administración mínima de P en la dieta y la hipofosfatemia no estaban asociados con una disminución en el contenido de P en el tejido muscular. El examen electromiográfico reveló una mayor incidencia de actividad espontánea patológica en los músculos estriados, después de 2

semanas de depleción de P en la dieta en varias vacas, lo que podría ser sugestivo de inestabilidad de la membrana neuromuscular. No se identificó electrocardiográficamente ningún efecto sobre la actividad del músculo cardíaco. Estos resultados sugieren que los mecanismos contra reguladores, fueron suficientes para mantener el contenido normal de P en el tejido muscular, durante la privación transitoria y moderada de P. La función muscular no se vio gravemente afectada, por lo tanto, se indica que el [Pi] plasmático no es adecuado para evaluar el contenido de P en el tejido muscular del ganado.

La deficiencia crónica de fósforo se observa con mayor frecuencia en animales mal alimentados, siendo los jóvenes los perjudicados, pues su crecimiento es lento. Presentan raquitismo, con pelaje grueso y áspero; por otro lado, los adultos se vuelven letargos, presentan anorexia y pierden peso. De hecho, la anorexia es el único signo de privación crónica de fósforo, informado de manera más consistente en todas las especies. En etapas posteriores, los animales pueden desarrollar pica, osteomalacia, cojera, caminar de manera anormal, y eventualmente permanecer recostados durante mucho tiempo(95).

En el ganado, se encontró que la disminución de la producción de leche y la fertilidad, están asociadas con el agotamiento del fósforo en la dieta, pero se cree que es el resultado de la ingesta de energía crónicamente reducida en animales anoréxicos, en lugar de un efecto directo de la privación de fósforo(95)..

La hipofosfatemia periparto del ganado lechero se ha asociado empíricamente con: anorexia, debilidad muscular, dolor muscular y óseo, rabdomiólisis, hemólisis intravascular. Otros efectos potenciales de la hipofosfatemia incluyen: signos neurológicos, presumiblemente relacionados con el metabolismo

energético alterado, deterioro de la función cardíaca y respiratoria (disminución de la contractilidad del músculo cardíaco y estriado), disfunción de los glóbulos blancos y las plaquetas, se cree que son causados por la disponibilidad reducida de ATP en estados de carencia de fósforo en las células de los distintos tejidos afectados(95).

Se cree ampliamente que la hipofosfatemia periparto en el ganado está asociada con el decúbito periparto o el síndrome de la vaca caída. Sin embargo, hasta el momento no ha sido posible inducir experimentalmente la recumbencia hipofosfatémica, ni se ha identificado un mecanismo fisiológicamente plausible a través del cual la hipofosfatemia pueda causar el decúbito del animal(95)..

La hemoglobinuria postparto es otra condición observada en vacas lecheras de alto rendimiento, que se ha asociado empíricamente con hipofosfatemia durante la lactancia temprana. La enfermedad que se presenta no muy frecuente, se caracteriza por una hemólisis intravascular pronunciada, asociada con hemoglobinuria y ocurre predominantemente en las primeras semanas de lactancia. Con frecuencia es fatal(95)..

Los hallazgos de la necropsia en casos de depleción crónica de fósforo son los específicos del raquitismo o la osteomalacia. Los cadáveres aparecen demacrados, con una capa de pelo sin brillo. Son comunes las fracturas de costillas, vértebras o la pelvis; así como placas de crecimiento y uniones costocondrales ensanchadas, deformidades angulares, y huesos largos acortados(95).

1.1.4. El magnesio (Mg^{2+}) en vacas lecheras

A. El papel fisiológico del magnesio (Mg^{2+})

Se define como “mineral esencial”, y es de importancia central para las reacciones enzimáticas después de combinarse con la enzima o el sustrato(96,97).

Además, el Mg^{2+} actúa como modulador de la transmisión sináptica en el sistema nervioso central (SNC), en la placa terminal motora y en las vías inmunológicas (98,99), inmerso en la aceleración de canales iónicos(100).

Muchos canales de receptores de potencial transitorio (TRP) están regulados por el Mg^{2+} , de manera dependiente del voltaje, y están involucrados en el transporte de cationes a través del epitelio ruminal(37). La modulación de la función de los canales en el SNC por el Mg^{2+} es probablemente la razón de los síntomas neurológicos como ataxia, decúbito, convulsiones, y finalmente espasmos musculares tetánicos en la hipomagnesemia o tetania de las gramíneas; patología que es conocida en el ganado bovino desde hace aproximadamente 80 años, tal como lo señala Sjollem B, citado por Martens et al(101).

B. Distribución de magnesio

A nivel del sistema óseo lo conforma cerca del 60-70%, y el 30 % restante se encuentra en el espacio intracelular (ICS). Solo entre el 1 y el 5 % del Mg^{2+} intracelular se encuentra en forma ionizada(102). El Mg^{2+} extracelular representa el 1 %, a nivel celular, donde el 40 % está unido a proteínas como las globulinas y albúminas, un 10 % formando complejos como fosfato, citrato y bicarbonato, y por último el 50-70 % están ionizados. Según una estimación clásica, el contenido total de Mg^{2+} dentro del cuerpo de los terneros se puede calcular a partir de:

$$Mg (g) = [0.655 \times BW (kg)] - 35; (1) (22)$$

Donde BW es el peso corporal en kg.

C. Metabolismo del magnesio (Mg^{2+})

El principal sitio de absorción es a nivel del rumen, donde el Mg^{2+} se absorbe apicalmente mediante mecanismos de captación, tanto dependientes como independientes del potencial, lo que refleja la participación de los canales iónicos y los transportadores electro neutrales, respectivamente. El transporte ruminal de magnesio se debe a múltiples factores como: al aumento de los niveles de potasio (K^+), aumentos consecutivos de amoníaco, pH, y a los niveles de ácidos grasos saturados. Si bien, la excreción renal se puede ajustar para compensar con precisión cualquier exceso en la absorción de Mg^{2+} , la escasez de Mg^{2+} en la dieta no se puede compensar mediante la movilización esquelética o mediante la regulación positiva de la absorción ruminal. La hipomagnesemia conlleva a una baja de Mg^{2+} a nivel del líquido cefalorraquídeo, con presentación de tetania.(101).

1.1.4.1.Relación de enfermedades con los niveles de magnesio (Mg^{2+}) en vacas durante la etapa de transición

En el año 1930, Sjollemá citado por Martens et al(101) fue el primero en demostrar la relación entre los síntomas clínicos de la tetania de las gramíneas y la hipomagnesemia. Sin embargo, la concentración de Mg^{2+} plasmático es muy variable (Tabla 2), y no necesariamente está relacionado con la presentación de trastornos nerviosos.

Tabla 2.

Estado del metabolismo de Mg²⁺ y concentración plasmática en sangre

Mg ²⁺ estado	Mg ²⁺ en sangre	
	mmol/l	Mg/100ml
Mg ²⁺ normales	0.9-1.2	2.19-2.92
Incertidumbre	0.8-0.9	1.95-2.19
Hipomagnesemia subclínica	0.7-0.8	1.94-1.70
Hipomagnesemia sintomática	<0.7	<1.70

Fuente: Martens(101)

Posiblemente, la velocidad de declinación del Mg²⁺ plasmático promueva la aparición de manifestaciones clínicas(104).

A valores por debajo de 0,9 mmol/l, con el suministro adecuado de Mg²⁺ endovenoso, es posible evitar la presentación inminente de hipomagnesemia clínica, por lo que una evaluación segura del estado de Mg²⁺, debe implicar una determinación de la excreción urinaria de Mg²⁺. Incluso entonces, las dificultades para juzgar el estado del Mg²⁺ se pueden ver claramente en un estudio que consistía en involucrar vacas lactantes no preñadas con una ingesta normal de Mg²⁺ (29–32,5 g/d) y una concentración plasmática de 0,75–1,1 mmol/l.(105).

Hipomagnesemia clínica.

En la tetania hipomagnésica, hay presencia de reservas altas de Mg²⁺ en el espacio intracelular (130 g) y en los huesos (320 g), por lo que la inmovilización se presenta con el propósito de mantener el Mg²⁺ plasmático fisiológico, tal como lo reportan Blaxter y McGill, citado por Maertens et al. (101). La dispersión de Mg²⁺ proveniente del hueso es casi improbable, debido a que la asociación entre Mg²⁺ y Ca²⁺ es de 42 a 1, y su extracción sustancial afectaría la homeostasis del Ca²⁺(106). Además, tanto la secreción de PTH como la sensibilidad del hueso a esta disminuye en condiciones de hipomagnesemia o alcalosis(107). El Mg²⁺ citosólico solo está parcialmente disponible

para su redistribución; solo el 1-5% está disponible en forma ionizada y el resto está ligado principalmente a ATP, o secuestrado en microsomas y mitocondrias; por lo tanto una excesiva salida de Mg^{2+} del citosol hasta el espacio extracelular interferiría con la función enzimática y el metabolismo energético celular, lo cual provocaría un deterioro de la función del sistema nervioso central, tal como lo señala Blaxter y McGill citado por Martens et al.(101)

La tetania hipomagnesémica se observa con frecuencia cuando el Mg^{2+} plasmático cae por debajo de 0,7 mmol/l(108), y originalmente se sugirió que era causada por una transmisión sináptica alterada en la placa terminal motora(109,110). La posible participación del SNC, fue discutida por primera vez por Chutkow y Meyers (111) quienes midieron las bajas concentraciones de Mg^{2+} en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de ratas con deficiencia de este mineral. Meyer y Scholz(111) probaron la hipótesis de una concentración disminuida de Mg^{2+} en el LCR, como causa de los signos clínicos en ovejas con deficiencia de Mg^{2+} , midiendo la concentración de Mg^{2+} en plasma y LCR. Descubrieron que, si bien la concentración de Mg^{2+} en el LCR se mantiene constante en un amplio rango de concentraciones plasmáticas, comienza a disminuir a niveles plasmáticos $< 0,5$ mmol/l, de modo que a $< 0,25$ mmol/l, el Mg^{2+} en el LCR. Este último, según la investigación de Allsop & Pauli(112), determinaron que existe una correlación entre el Mg^{2+} y los signos clínicos a nivel del LCR, encontrando niveles de $Mg^{2+} < 0,25$ mmol/l en la solución de perfusión de LCR. Produjeron episodios de tetania, que fueron abolidos por concentraciones más altas de Mg^{2+} . Dado que estos efectos no iban acompañados de cambios en los parámetros sanguíneos, se consideró que los síntomas clínicos estaban causados por la activación no controlada de los músculos, por procesos dentro del SNC.(101).

Existen factores fisiológicos que provocan que la concentración de Mg^{2+} a nivel del LCR disminuya, causando hiperexcitabilidad. El Mg^{2+} es un antagonista fisiológico de la liberación de transmisores inducida por el Ca^{2+} en las sinapsis(114). Un nivel bajo de Mg^{2+} en el LCR, podría facilitar la liberación de transmisores dependientes de Ca^{2+} y la excitación de las neuronas del SNC que, entre otras cosas, activan los músculos. La actividad del receptor glutamatérgico NMDA (N-metil-D-aspartato) en el SNC, es inhibida por el Mg^{2+} externo de una manera dependiente de la Digestibilidad de Fosforo; con niveles bajos de Mg^{2+} en el LCR, se activan más receptores, lo que debería resultar en hiperexcitabilidad . Además, la actividad del receptor inhibitor del ácido γ -aminobutírico (GABA) se ve reforzada por Mg^{2+} . Por el contrario, los efectos inhibidores del GABA se reducen cuando cae el Mg^{2+} , lo que facilita la activación neuronal; por lo tanto, una disminución de Mg^{2+} en el LCR induce hiperexcitabilidad de las neuronas excitatorias (NMDA), mientras reduce la actividad de las neuronas inhibitoras (GABA) (111).

Hipomagnesemia subclínica

Se realizaron estudios en ovejas, las cuales fueron sometidas a una dieta baja en magnesio (0,5 mmol/l) durante 5 semanas. No hubo presencia de síntomas neurológicos, debido a que “la inducción de hipomagnesemia con una dieta baja en Mg^{2+} es gradual”. Así, Allen et al.(198) demostró una correlación entre la hipomagnesemia subclínica y la aparición de fiebre de leche con concentraciones plasmáticas de $Mg < 0,8$ mmol/l. (101). La hipomagnesemia subclínica presenta un feedback negativo en relación a la producción de PTH(115), así como también en el funcionamiento de la PTH en el órgano diana, y la conversión de $25(OH)D_3$ a $1,25(OH)_2D_3$ (calcitriol) (101). Además, en cultivos de órganos de hueso fetal de rata, la liberación de Ca mediante la suplementación con $1,25(OH)_2D_3$ o PTH, se redujo debido a una concentración baja de

Mg(<0,8 mmol/l)(116). Se encontró, que la regulación de la homeostasis del Ca se deteriora con la inducción de hipocalcemia secundaria en terneros con hipomagnesemia(115,117).

CAPITULO III.

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Localización y lugar de ejecución.

El trabajo se llevó a cabo en el Establo "Agropecuaria del Rosario E.I.R.L." durante los meses de noviembre del 2021 hasta marzo del 2022., en la provincia de Chiclayo, presentando un clima cálido-templado con una temperatura que oscila entre 15°C – 23°C.

3.2. Materiales

3.2.1. Material biológico

Vacas en etapa de transición

3.2.2. Material y equipos de laboratorio.

A.- Materiales

- Tubos vacutainer tapa roja
- Naricearas
- Botas
- Agujas N°18x1.5'
- Algodón
- Sogas
- Alcohol 70°
- Agujas 20 x 1.5'
- Guantes descartables
- Tablero de campo
-

B. Equipos

- Tubos o cubetas espectrofotométricas.
- Espectrofotómetro semiautomático Marca Rayto 1904.
- Bloque térmico (a 37°) eléctrico marca Rayto.
- Micro pipetas y pipetas.
- Cronómetro.
- Gradillas de acero inoxidable.

3.3. Metodología.

A) Identificación del material biológico

Se diseñará un registro con la finalidad de identificar individualmente a cada animal, con las siguientes características generales de información obtenidas a través del dueño: número de partos, tipo de alimentación.

B) Recolección de muestra

Para ello se tendrá en cuenta lo reportado por Aguilar ⁽²⁶⁾ y Wittwer ⁽²⁷⁾ donde resume la relación de los principales metabolitos séricos metabólicos en la etapa de transición en vacas lecheras. Estos autores señalan en extraer 7 ml. de sangre de la vena coccígea media con una aguja número 20 x 1^{1/2}, la cual será recolectada en tubos vacutainer debidamente rotulados. Estas muestras se transportaron en cajas de Tecnopor con hielo, hasta el laboratorio de “Análisis Clínicos A y C”, ubicado en la ciudad de Chiclayo para su respectivo análisis. La toma de muestra se detalla en el cuadro 1 y la interpretación de los resultados de los analitos se tomará en consideración a lo detallado en el cuadro 2.

Cuadro 1.

Recolección de sangre de vacas Holstein en periodo de transición

Etapa de transición	Días
Antes del parto	21, 14 y 7
Después del parto	2, 7, 14 y 21

C) Manejo del suero sanguíneo

Las muestras de sangre se centrifugaron a 3000 rpm en un periodo de diez minutos, con la finalidad de separar el suero, para que posteriormente sean recolectadas en tubos rotulados para su respectivo procesamiento.

Cuadro 2. Valores séricos minerales en vacas durante la etapa de transición

Indicadores	Intervalo de Referencia	Significado
Calcio	“9.02 a 11.62 mg/dl (2.25 - 2.9 mmol)”	Valores Menores a 9.02 mg/dl = “Paresia hipocalcemia (Sensibilidad bajo), retención de placenta distocias, desplazamiento del abomaso, Mastitis, endometritis e involución uterina”
Fósforo	“3.41 a 7.13 mg/dl”	Valores menores de 3.41 mg/dl “Deficiencia de P (especificidad baja)”
Magnesio	“1.7 a 2.67 mg/dl”.	Valores menores de 1.7 mg/dl “Hipomagnesemia”

Fuente: Modificado de Albújar (16)

3.4. Técnicas, instrumentos, equipos y materiales

Las técnicas que se utilizaron son estandarizadas para el análisis de los metabolitos minerales como calcio, fosforo y magnesio, teniendo en consideración las dimensiones conceptuales y protocolares (insertos propuestos por los laboratorios).

A.1. “Determinación de Calcio. (Reactivo Wiener- Argentina)”

“Se observará un color azul debido a la reacción del calcio con el arsenazo III el cual se medirá a través del espectrofotómetro a 650 nm”.

Muestra:

“Suero, plasma heparinizado u orina”

Procedimiento:

1. “Se recogió muestra de sangre con tubo vacutainer tapa roja de la vena coccígea media”.
2. “Se centrifugó las muestras a 3000 rpm durante 10 minutos”.
3. “Se separó el suero”.
4. “Se encendió el espectrofotómetro semiautomático Rayto”.
5. “Se pesó agua destilada y seleccionamos calcio”.

6. “Se usó reactivo de calcio a temperatura ambiente”.
7. “Se colocó una gradilla con los tubos de ensayo”.
8. “Se agregó 1000 microlitros de reactivo A. (Así sucesivamente a los demás tubos)”.
9. “Se agregó 10 microlitros de suero y esperamos 2' a temperatura ambiente, pasamos a lectura, así sucesivamente con las demás muestras”.

Conversión de Unidades:

“Ca (mg/ dl = Ca (mmol/l) x 4; Ca (mmol/l) = Ca (mg/dl) x 0.25”

Valores referenciales: “Suero: 9.02 - 11,62 mg/dl o (2.25 – 2.9 mmol)” (29)

A.2. “Determinación de Fósforo. (Reactivo Wiener- Argentina)”

“El fósforo inorgánico (Pi) reacciona en medio ácido con el molibdato para dar un complejo fosfomolibdico que se mide espectrofotométricamente a 340 nm”.

Se empleará como muestra al suero.

Procedimiento:

1. “Se recogió la muestra en tubo vacutainer sin anticoagulante procedente de la vena coccígea media”.
2. “Se centrifugó las muestras a 3000 rpm por 10 minutos”.
3. “Se separó el suero”.
4. “Se encendió el espectrofotómetro semiautomático Rayto”.
5. “Se pesó el agua destilada y se seleccionó fósforo”.
6. “Se colocó el reactivo de fósforo a temperatura ambiente”.
7. “Se colocó los tubos de ensayo en una gradilla”.
8. “Se agregó 1000 microlitros de reactivo A. (Así sucesivamente a los demás tubos)”.
9. “Se agregó 10 microlitros de suero y esperamos 10' a temperatura ambiente, pasamos a lectura. (Así sucesivamente con las demás muestras)”.
10. “Se apuntaron los resultados obtenidos”.

“La reacción final es estable 20 minutos, por lo que la absorbancia debe ser leída en ese lapso”.

Valores Referenciales: “suero o plasma: 3.41- 7.13 mg/dl”. (30)

C. Determinación de Magnesio: (Reactivo DiaSys – Alemania).

Método: “Test fotométrico utilizando azul de xiidil”.

En solución alcalina “los iones de magnesio van a colorearse de púrpura con el azul de xiidil, esto se debe a la presencia de GEDTA (Ácido glicoleterdiaminotetraacético) el cual altera los iones de calcio”.

La intensidad de color púrpura es proporcional a la concentración de magnesio.

Se empleó suero de vacas Holstein en etapa de transición.

“No usar plasma con EDTA (Ácido etilendiaminotetraacético)”

Procedimiento.

1. “La sangre extraída de la vena coccígea media se colocará en un tubo vacutainer sin anticoagulante”.
2. “Se centrifugará las muestras de sangre a 3000 rpm por 10 minutos”.
3. “Se separará el suero.
4. “Se encenderá el espectrofotómetro semiautomático Rayto”.
5. “Se medirá agua destilada y seleccionamos magnesio. (520 nm)”
6. “Se colocará el reactivo de magnesio a temperatura ambiente”.
7. “Se colocará los tubos de ensayo en una gradilla”.
8. “Se agregará 1000 microlitros de reactivo A. (Así sucesivamente a los demás tubos)”.
9. “Se agregará 10 microlitro de suero y esperamos 5' a temperatura ambiente, pasamos a lectura, así sucesivamente con las demás muestras”.
10. “La reacción final es estable 20 minutos, por lo que la absorbancia debe ser leída en ese lapso”.

Valores de Referencia: “Suero o plasma: 1,7- 2,67 mg/dl” (31)

3.4. Método estadístico.

Los datos obtenidos fueron procesados y analizados por el software estadístico SPSS versión 28. Resultados que fueron reportados en tablas, mostrando los “promedios, desviación estándar y el valor de P obtenido del Análisis de Varianza (ANOVA)”. Se utilizó como prueba estadística “Tukey” de comparación múltiple, que permitió detectar las diferencias de las medias. Para el análisis de la presentación de enfermedades de las vacas en etapa de transición, se utilizó la prueba de Chi-cuadrado, para determinar la existencia o no de independencia entre dos variables.

CAPITULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 3. Perfil sérico mineral en vacas Holstein en etapa de transición, Chiclayo 2021

Días	Perfil sérico mineral		
	Calcio (mg/dl) (V.N. =9.0-11.62 mg/dl)	Fosforo (mg/dl) (V.N.=3.4-7.1 mg/dl)	Magnesio (mg/dl) (V.N.=1.96-2.92 mg/dl)
	X± DS	X± DS	X± DS
21 A.P.	9.30±1.09 ^a	3.42±0.44 ^{abc}	2.27±0.19 ^a
14 A.P.	8.67±9.26 ^{ab}	3.27±0.42 ^{bcd}	2.23±0.2 ^{ab}
7 A.P.	7.85±0.91 ^{bc}	3.11±0.43 ^{cd}	2.19±0.23 ^{abc}
2 D.P.	7.37±0.88 ^c	2.96±0.49 ^d	2.01±0.18 ^c
7 D.P.	7.78±0.89 ^{bc}	3.25±0.43 ^{bcd}	2.06±0.18 ^{bc}
14 D.P.	8.71±1.11 ^{ab}	3.57±0.48 ^{ab}	2.23±0.17 ^{abc}
21 D.P.	8.87±1.46 ^a	3.81±0.56 ^a	2.32±0.25 ^a
Valor p	4.1701E-8	5.9033E-7	0.000013

A. P= Antes del Parto, D. P= Después del parto.

^{a,b,c,d} Medias con letras diferentes en la mismas columna difieren a P < 0.01, prueba de Tukey.

La tabla 3 muestra el perfil sérico mineral en vacas en etapa de transición, donde los niveles de Ca a partir del día 14 antes del parto comienzan a disminuir (8.67±9.26 mg/dl) hasta el día 2 postparto, día en donde se logró apreciar los valores más bajos (7.37±0.88), siendo estos altamente significativos (p<0.01). Para luego aumentar desde el día 7 hasta el día 21 postparto, llegando a su valor máximo de 8.87±1.46mg/dl de Ca sérico, siendo altamente significativo con respecto a los demás días en la etapa de transición, observándose que aún está por debajo de los valores normales. Resultados similares a los reportados por Saborío et al.,(118) donde encontró que los valores de Ca en el periodo de periparto disminuyeron en los días más próximos al parto. Entendiendo que al disminuir los niveles de Ca en vacas, se activa la homeostasis con la finalidad de compensar de forma rápida la extracción de Ca por la glándula mamaria, por lo que en vacas antes e inmediatamente después del parto sufren una caída de concentración de Ca sérico sin ser menor a 8mg/dl (Normocalcemia); sin embargo si llegase a presentar valores menores a 8mg/dl, entonces podría ser perjudicial para la salud de la vaca manifestado en una hipocalcemia subclínica (119). En el presente estudio a partir del día 14 antes del parto hasta

los 21 días postparto se observó que los niveles de Ca estaban por debajo de los valores referenciales propuesto por Wittwer (2015) que señala de 9,02 a 11,62 mg/dl. de Ca. Esta disminución de los valores de Ca se debe al evento fisiológico de calostrogénesis que inicia siete días antes del parto. Además Martínez (120) observó que los valores más bajos de Ca en sangre se aprecian dentro de las 12 a 24 horas antes del parto y se va regularizando dentro de los primeros siete días postparto; esto responde a los procesos fisiológicos homeostáticos que intervienen en la regularización de este mineral. Por otro lado autores como Shank et al.,(121); Stevenson y Lean(122), encontraron hipocalcemia en el periodo de transición antes y después del parto, tal como se encontró en la presente investigación; encontrándose diferencias significativas en el segundo día postparto con valores bajos (Tabla 3).

En la dinámica de los niveles séricos del fosforo durante la etapa de transición, se observó que a partir del día 14 antes del parto hubo una disminución de sus niveles normales en 3.27 ± 0.42 mg/dl; para luego presentar valores más bajos en el día 2 postparto con 2.96 ± 0.49 mg/dl siendo altamente significativo ($p < 0.01$). Luego se presentó el aumento desde el día 7 hasta el día 21 postparto, llegando a su valor máximo de 3.81 ± 0.56 mg/dl de fósforo sérico, siendo altamente significativo con respecto a los demás días en la etapa de transición (Tabla y figura 3). Observándose que a partir del día 14 postparto, los valores séricos de fosforo se encontraban dentro de los valores normales. Entendiendo que la disminución del fosforo en leche es independiente con la concentración de fosforo en sangre Grünberg (95); sin embargo existen otros factores que están ligados con el metabolismo hormonal, siendo la Parathormona (PTH) la que está ligada a los cambios en las concentraciones de fosforo ya sea por saliva, orina o sangre, tal como lo señala Goff (123).

En la dinámica de los niveles séricos del magnesio (Mg^{+2}) en vacas Holstein durante la etapa de transición, se observó que los valores estuvieron dentro los normales (1.96-2.92 mg/dl de Mg^{+2}); sin embargo se puede notar una disminución de los valores en los días próximos al

parto, tal es así que los valores bajos se pudieron observar al segundo día postparto con 2.01 mg/dl de Mg^{+2} , siendo este valor altamente significativo con respecto a los demás días en la etapa de transición (Tabla y figura 3); y conforme pasaban los días de lactancia, los niveles de magnesio iban aumentando, manteniéndose en los valores normales. En otros estudios la presencia de hipomagnesemia es variable, presentándose tanto al comienzo de la lactancia como en el término de la preñez, especialmente en vacas de crianza con forrajes donde estos presentan concentraciones bajas de magnesio, tal como lo señalan Suárez y Martínez(124) y también Goff(125). Del mismo modo en otro estudio señalado por Goff (126) en el año 2006 mencionó que la hipomagnesemia puede afectar a los establos desde un 2% hasta un 20%, mostrando efectos fisiológicos como la insensibilización de la hormona paratiroidea, la cual puede interferir en la homeostasis de Ca y como consecuencia provocar una hipocalcemia secundaria, tal como lo menciona Goff(126) y Lean et al.,(127).

Figura 3. Comportamiento del perfil sérico mineral en vacas Holstein en etapa de transición, Chiclayo 2021

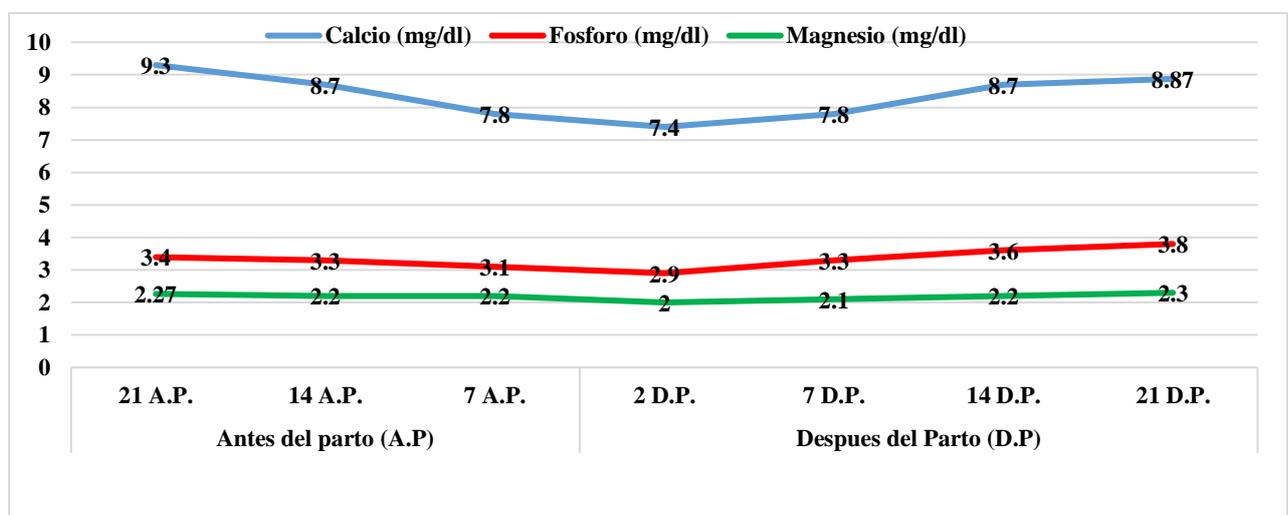


Tabla 4.

Perfil sérico mineral en vacas Holstein en etapa de transición, según número de partos, Chiclayo 2021

Días	Perfil mineral sérico (mg/dl)	V.N (mg/dl)	Número de partos			Valor p
			Primer parto	Segundo Parto	Tercer Parto	
			X±DS	X± DS	X±DS	
21 A.P.	Calcio	9.0-11.62	10±0.76 ^a	9.3±0.82 ^{ab}	8.6±1.22 ^b	0.047
	Fosforo	3.40 - 7.10	3.8±0.34 ^a	3.4±0.32 ^b	3.1±0.33 ^b	0.004
	Magnesio	1.96-2.92	2.4±0.19 ^a	2.3±0.16 ^a	2.2±0.16 ^a	0.077
14 A.P.	Calcio	9.0-11.62	9.5±0.71 ^a	8.6±0.49 ^b	7.9±0.76 ^b	0.002
	Fosforo	3.40 - 7.10	3.6±0.19 ^a	3.3±0.36 ^{ab}	2.9±0.42 ^b	0.007
	Magnesio	1.96-2.92	2.3±0.17 ^a	2.25±0.19 ^a	2.1±0.2 ^a	0.101
7 A.P.	Calcio	9.0-11.62	8.5±0.51 ^a	7.9±0.78 ^a	7.05±0.72 ^b	0.002
	Fosforo	3.40 - 7.10	3.5±0.15 ^a	3.1±0.35 ^a	2.7±0.37 ^b	0.001
	Magnesio	1.96-2.92	2.3±0.15 ^a	2.2±0.25 ^a	2.1±0.24 ^a	0.171
2 D.P.	Calcio	9.0-11.62	8.1±0.58 ^a	7.4±0.81 ^{ab}	6.6±0.62 ^b	0.003
	Fosforo	3.40 - 7.10	3.2±0.26 ^a	2.9±0.45 ^{ab}	2.7±0.57 ^b	0.0096
	Magnesio	1.96-2.92	2.0±0.11 ^a	2.0±0.22 ^a	1.9±0.17 ^a	0.168
7 D.P.	Calcio	9.0-11.62	8.4±0.58 ^a	7.8±0.86 ^{ab}	7.1±0.76 ^b	0.01
	Fosforo	3.40 - 7.10	3.6±0.14 ^a	3.3±0.45 ^{ab}	2.9±0.41 ^b	0.014
	Magnesio	1.96-2.92	2.1±0.16 ^a	2.1±0.21 ^a	1.9±0.15 ^a	0.161
14 D.P.	Calcio	9.0-11.62	9.6±0.51 ^a	8.4±0.94 ^b	8.0±1.11 ^b	0.009
	Fosforo	3.40 - 7.10	3.9±0.16 ^a	3.6±0.50 ^{ab}	3.2±0.42 ^b	0.006
	Magnesio	1.96-2.92	2.3±0.16 ^a	2.2±0.15 ^{ab}	2.0±0.14 ^b	0.034
21 D.P.	Calcio	9.0-11.62	10.5±0.07 ^a	8.4±1.11 ^b	7.7±0.90 ^b	0,000018
	Fosforo	3.40 - 7.10	4.3±0.23 ^a	3.8±0.58 ^b	3.4±0.44 ^b	0.004
	Magnesio	1.96-2.92	2.6±0.15 ^a	2.2±0.19 ^b	2.2±0.2 ^b	0.002

A. P.= Antes del Parto, D. P. = Después del parto.

^{a, b, c, d} Medias con letras diferentes en la misma fila difieren a P < 0.01, prueba de Tukey.

La tabla 4, muestra el perfil sérico mineral en vacas Holstein en etapa de transición, según el número de partos; observando un comportamiento muy variado en el nivel de calcio días antes y después del parto; tal es así que las vacas de primer parto mostraron valores de calcio por debajo de los valores normales en el día siete antes del parto (8.5 mg/dl. de Ca.), así como también en el día dos y siete postparto con 8.1 y 8.4 mg/dl de Ca respectivamente. Mientras que

el P solo se observó disminuido al segundo día postparto con 3.2 mg/dl; sin embargo, los niveles séricos de Mg no se vieron disminuidos en la etapa de transición, encontrándose dentro de los valores normales.

Con respecto a las vacas multíparas; se observó que las vacas de tercer parto mostraron valores por debajo de los normales en Ca y P con 6.6 y 2.7 mg/dl respectivamente en el segundo día postparto, valores altamente significativos ($p < 0.01$) al ser comparados con los de las vacas primíparas; esto nos indica que a medida que una vaca presente más número de partos, influiría en la disminución de Ca y P. Entendiendo que la presentación clínica de hipocalcemia se da cuando el umbral de los niveles de Ca están por debajo de 5.5 mg/dl, e hipocalcemia subclínica cuando los niveles de Ca se encuentran entre 5.5 a 8 mg/dl, descritos en la publicación de Saborío(118); por lo que se sugiere como medida preventiva (antes de la preñez) un requerimiento de 12 gr. de Ca disponible al día para el desarrollo del feto, y también 1.7 a 2.3 gr. de Ca que le ayudaría en la síntesis de calostro semanas antes del parto. Luego del parto la vaca debe de recibir 1,1 gr. de Ca por litro de leche que produce, recomendaciones estándares dadas por NRC (68); permitiéndole una buena demanda de Ca en la glándula mamaria debido a que esta remueve entre 20 a 30 gr. de Ca por día en el plasma sanguíneo, valores que pueden llevar a un desequilibrio en el metabolismo del Ca según Goff (126). Además Goff (128) demostró también que el desequilibrio hormonal en vacas adultas de más de un parto, es debido a la disminución de moléculas receptoras de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en el intestino delgado.

Tabla 5.

Frecuencia de enfermedades en vacas Holstein a los 2 días postparto con alteraciones en el perfil sérico mineral

Enfermedades	Total		Primíparas		Múltiparas				Valor p
			Primer parto		Segundo parto		Tercer parto		
	n	%	n	%	N	%	n	%	
Hipocalcemia	3	15	3	100.00	0	0.00	0	0.00	0.013
Hipocalcemia + Hipofosfatemia + Hipomagnesemia	4	20	2	50.00	2	50.00	0	0.00	
Distocia	1	5	1	100.00	0	0.00	0	0.00	
Retención de placenta + Hipomagnesemia	1	5	1	100.00	0	0.00	0	0.00	
Hipocalcemia + Retención de placenta + Hipomagnesemia	2	10	0	0.00	2	100.00	0	0.00	
Hipocalcemia + Retención de placenta + Hipofosfatemia	2	10	0	0.00	2	100.00	0	0.00	
Distocia + Hipofosfatemia	1	5	0	0.00	0	0.00	1	100.00	
Hipocalcemia + Distocia + Hipofosfatemia	3	15	0	0.00	0	0.00	3	100.00	
Hipocalcemia + Retención de placenta + Hipofosfatemia	1	5	0	0.00	0	0.00	1	100.00	
Hipocalcemia + Hipofosfatemia	2	10	0	0.00	0	0	2	100.00	
Total	20	100	7	35.00	6	30	7	35.00	

En la tabla 5, se observa que las vacas múltiparas (segundo y tercer parto) mostraron en su mayoría gran variedad de enfermedades de la producción, haciendo un total del 65%, de las cuales el 30% son de segundo parto y el 35% de tercer parto; a diferencia de las vacas primíparas donde solo 7 vacas mostraron problemas relacionados a la deficiencia de los minerales (calcio, fósforo y magnesio).

Con relación a las vacas múltiparas, seis vacas de segundo parto presentaron enfermedades variables; en dos de ellas se presentó la asociación de Hipocalcemia más Hipofosfatemia más Hipomagnesemia; dos vacas más presentaron Hipocalcemia más Retención de placenta más Hipomagnesemia, y por último dos más presentaron Hipocalcemia más Retención de placenta más Hipofosfatemia. Con respecto a las vacas de tercer parto, una presentó Distocia más Hipofosfatemia; tres presentaron Hipocalcemia más Distocia más Hipofosfatemia; una presentó

Hipocalcemia más Retención de placenta más Hipofosfatemia, y por último dos vacas presentaron Hipocalcemia más Hipofosfatemia.

En vacas primíparas se encontraron enfermedades metabólicas, como Hipocalcemia en tres vacas; Hipocalcemia más Hipofosfatemia más Hipomagnesemia en dos vacas; Distocia en una vaca, y Retención de placenta más Hipomagnesemia en una vaca.

Tabla 6.

Frecuencia de enfermedades en vacas Holstein a los 21 días postparto con alteraciones en el perfil sérico mineral

Enfermedades	Total		Primer parto		Segundo parto		Tercer parto		Valor P
	n	%	N	%	n	%	n	%	
Normal	10	50	3	30	3	30.00	4	40.00	0.453
Hipocalcemia	1	5	1	100	0	0.00	0	0.00	
Hipocalcemia y endometritis	1	5	0	0	0	0.00	1	100.00	
Hipofosfatemia y mastitis	2	10	2	100	0	0.00	0	0.00	
Hipocalcemia + Hipomagnesemia	2	10	1	50	1	50.00	0	0.00	
Hipocalcemia + Hipofosfatemia y mastitis	1	5	0	0	1	100.00	0	0.00	
Hipocalcemia + Hipomagnesemia y endometritis	2	10	0		1	50.00	1	50.00	
Hipocalcemia + Hipofosfatemia y endometritis	1	5	0	0	0	0.00	1	100.00	
Total	20	100	7	35.00	6	30	7	35	

Al finalizar el periodo de transición (21 días postparto) el 50 % de vacas no presentaron enfermedades de la producción relacionadas a los minerales (calcio, fosforo y magnesio). Con respecto a las vacas primíparas, una presentó Hipocalcemia; dos presentaron Hipofosfatemia y Mastitis, y una presentó Hipocalcemia más Hipomagnesemia. En vacas de segundo parto, una presentó Hipocalcemia más Hipomagnesemia; una vaca más presentó Hipocalcemia más Hipomagnesemia y Mastitis, y por último una vaca presentó Hipocalcemia más Hipomagnesemia y Endometritis. En vacas de tercer parto, tres presentaron enfermedades distribuidas en a) Hipocalcemia más endometritis, b) Hipocalcemia más hipomagnesemia y

endometritis, e c) Hipocalcemia más hipofosfatemia y endometritis. Resultados que se concuerda con otros investigadores como Roche y Berry (129), Chapinal et al.(130) donde señalan que las enfermedades relacionadas a un déficit de calcio sanguíneo son retención de placenta, cetosis, mastitis y desplazamiento de abomaso. Además estudios reportados por Curtis et al. (131) y Gröhn et al. (132) demostraron que vacas con hipocalcemia padecieron en el primer tercio de lactación (90 días postparto) mayores casos de partos distócicos, seguido de retención de membranas fetales y por último mastitis.

CAPITULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

- 1.- Las vacas Holstein en etapa de transición mostraron niveles bajos ($p<0.01$) de calcio, fosforo y magnesio en el segundo día posparto para luego regularizarse desde el día siete hasta el día veintiuno postparto. Las vacas multíparas mostraron un comportamiento variado en el segundo día posparto con niveles bajos ($p<0.01$) de calcio y fosforo en comparación con las primíparas.
- 2.- En el segundo día postparto, las vacas multíparas en un 65% presentaron enfermedades de la producción; así como las primíparas en un 35%, existiendo una relación significativa; para luego normalizarse al día veintiuno postparto en un 50%.

5.2. Recomendaciones

- 1.- Promover una cultura de prevención de las enfermedades de la producción, estableciendo protocolos en el manejo correcto de las raciones, que se ajusten a los requerimientos minerales.
- 2.- Establecer el uso de pruebas paraclínicas, que nos orienten en la corrección del desequilibrio mineral en la etapa de transición.
- 3.- Invertir en programas de alimentación para las vacas en transición con la finalidad disminuir las pérdidas económicas, como la implementación de sales aniónicas en la dieta.
- 4.- Cuidar el confort de la vaca (buena sombra, agua fresca y limpia, corrales secos, no hacinadas), para disminuir toda fuente que genere estrés, factor importante en la respuesta inmune de la vaca.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SIAP. Boletín trimestral sobre la producción de leche de bovino. 2018.
2. Hayirli A, Grummer R., Nordheim E., Crump P. Animal and Dietary Factors Affecting Feed Intake During the Prefresh Transition Period in Holsteins. *J Dairy Sci.* 2002 Dec;85(12):3430–43.
3. Beitz DC. Etiology and prevention of fatty liver and ketosis in dairy cattle. *Proc 25th Annu Florida Rumin Nutr Symp.* 2014;41–52.
4. Alvarenga EA, Moreira GHFA, Facury Filho EJ, Leme FOP, Coelho SG, Molina LR, et al. Avaliação do perfil metabólico de vacas da raça Holandesa durante o período de transição. *Pesqui Vet Bras.* 2015;35(3):281–90.
5. Newman A, Mann S, Nydam D V., Overton TR, Behling-Kelly E. Impacto del plano dietético de energía durante el período seco sobre los parámetros de lipoproteínas en el período de transición en el ganado lechero. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl).* 2016;100(1):118–26.
6. Overton T., Waldron MR. Management of transition Dairy cows: Strategies to optimize metabolic health. *J dairy Sci.* 2004;87:105–19.
7. Neves RC, Leno BM, Bach KD, McArt JAA. Epidemiology of subclinical hypocalcemia in early-lactation Holstein dairy cows: The temporal associations of plasma calcium concentration in the first 4 days in milk with disease and milk production. *J Dairy Sci* [Internet]. 2018 [cited 2021 Jan 17];101(10):9321 –9331. Available from: <https://doi.org/10.3168/jds.2018-14587>
8. Leno BM, Neves RC, Louge IM, Curler MD, Thomas MJ, Overton TR, et al. Differential effects of a single dose of oral calcium based on postpartum plasma calcium concentration in Holstein cows. *J Dairy Sci* [Internet]. 2018;101(4):3285–302. Available from: 17-01-2021
9. Neves RC, Leno BM, Stokol T, Overton TR, McArt JAA. Risk factors associated with postpartum subclinical hypocalcemia in dairy cows. *J Dairy Sci.* 2017;100(5):3796–804.
10. Martinez N, Risco CA, Lima FS, Bisinotto RS, Greco LF, Ribeiro ES, et al. Evaluation of peripartal calcium status, energetic profile, and neutrophil function in dairy cows at

- low or high risk of developing uterine disease. *J Dairy Sci.* 2012;95(12):7158–72.
11. Cavestany D, Blanc JE, Kulcsar M, Uriarte G, Chilibroste P, Meikle A. Estudios de vacas en transición bajo un sistema de producción de leche basado en pastos: perfiles metabólicos *J Vet Med Ser A* [Internet]. 2005 Feb [cited 2022 Jun 18];52(1):1–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1439-0442.2004.00679.x>
 12. Barros, G y Sinchi M. Determinación de las concentraciones del calcio, fósforo, magnesio, proteínas totales, urea y glucosa en suero sanguíneo de vacas lecheras Holstein mestizas en producción aparentemente sanas, en el cantón Cuenca. Upsc. Univeridad Politécnica Salesiana; 2012.
 13. Arévalo IKC. Niveles de calcio sérico y su relación con la presentación de endometritis post puerperal diagnosticada con Metrichick® en vacas lecheras de crianza intensiva de Lima Para optar el Título Profesional de Médico Veterinario. Tesis de pregrado. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2017.
 14. Albújar CS. Perfil metabólico y riesgo de enfermedades de la producción en vacas lechereas en etapa de transición. Tesis posgrado. Universidad Nacional de Cajamarca; 2019.
 15. Pérez N. Determinación de la concentración sérica de calcio, magnesio, potasio y fósforo en vacas Holstein, en pre y post parto de la campaña de Cajamarca. Universidad Nacional de Cajamarca; 2014.
 16. Cedeño-Quevedo DA, Ceballos-Marquez A, Garzón C, Daza-Bolaños CA. Estudio Comparativo de Perfiles Metabólicos Minerales en Lecherías de dos Regiones de Nariño. *Orinoquia.* 2011;15(2):160–8.
 17. Cortés S. Caracterización de los componentes bioquímicos sanguíneos del ganado lechero en el periodo de transición. Tesis posgrado. Universidad Autónoma de Aguascalientes; 2019.
 18. Bogado Pascottini O, Probo M, LeBlanc SJ, Opsomer G, Hostens M. Assessment of associations between transition diseases and reproductive performance of dairy cows using survival analysis and decision tree algorithms. *Prev Vet Med* [Internet]. 2020 Mar [cited 2022 Jun 17];176:104908. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167587719306750>

19. Pascottini OB, Carvalho MR, Van Schyndel SJ, Ticiani E, Spricigo JW, Mamedova LK, et al. Feed restriction to induce and meloxicam to mitigate potential systemic inflammation in dairy cows before calving. *J Dairy Sci* [Internet]. 2019 Oct [cited 2022 Jun 18];102(10):9285–97. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022030219306848>
20. Pascottini OB, Leroy JLMR, Opsomer G. Metabolic Stress in the Transition Period of Dairy Cows: Focusing on the Prepartum Period. *Animals* [Internet]. 2020 Aug 14 [cited 2022 Jun 18];10(8):1419. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2615/10/8/1419>
21. Wilkens MR, Nelson CD, Hernandez LL, McArt JAA. Symposium review: Transition cow calcium homeostasis—Health effects of hypocalcemia and strategies for prevention. *J Dairy Sci* [Internet]. 2020 Mar [cited 2022 Jun 18];103(3):2909–27. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022030220300266>
22. Hansen BD. Assessment of Pain in Dogs: Veterinary Clinical Studies. *ILAR J* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2022 Mar 18];44(3):197–205. Available from: <https://academic.oup.com/ilarjournal/article-lookup/doi/10.1093/ilar.44.3.197>
23. Clemens RA, Lowell CA. Store-operated calcium signaling in neutrophils. *J Leukoc Biol* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2022 Jun 18];98(4):497–502. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1189/jlb.2MR1114-573R>
24. Immler R, Simon SI, Sperandio M. Calcium signalling and related ion channels in neutrophil recruitment and function. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2018 Nov [cited 2022 Jun 18];48:e12964. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/eci.12964>
25. Martinez N, Sinedino LDP, Bisinotto RS, Ribeiro ES, Gomes GC, Lima FS, et al. Effect of induced subclinical hypocalcemia on physiological responses and neutrophil function in dairy cows. *J Dairy Sci* [Internet]. 2014 Feb [cited 2022 Jun 18];97(2):874–87. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022030213008655>
26. Goff J. *Medicina Interna de grandes animales*. 4ta Edic. Smith B, editor. Elsevier; 2010. 1369–1373 p.
27. Elfers K, Marr I, Wilkens MR, Breves G, Langeheine M, Brehm R, et al. Expression of Tight Junction Proteins and Cadherin 17 in the Small Intestine of Young Goats Offered a Reduced N and/or Ca Diet. Blachier F, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016 Apr 27 [cited

- 2022 Jun 18];11(4):e0154311. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0154311>
28. Friedman PA, Gesek FA. Cellular calcium transport in renal epithelia: measurement, mechanisms, and regulation. *Physiol Rev* [Internet]. 1995 Jul 1 [cited 2022 Jun 18];75(3):429–71. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.1995.75.3.429>
 29. Lassiter WE, Gottschalk CW, Mylle M. Micropuncture study of renal tubular reabsorption of calcium in normal rodents. *Am J Physiol Content* [Internet]. 1963 May 1 [cited 2022 Jun 18];204(5):771–5. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajplegacy.1963.204.5.771>
 30. Negri AL. Rol de las claudinas en el manejo renal del calcio. *Nefrología* [Internet]. 2015 Jul [cited 2022 Jun 18];35(4):347–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0211699515000661>
 31. van Abel M, Hoenderop JGJ, van der Kemp AWCM, van Leeuwen JPTM, Bindels RJM. Regulation of the epithelial Ca²⁺ channels in small intestine as studied by quantitative mRNA detection. *Am J Physiol Liver Physiol* [Internet]. 2003 Jul [cited 2022 Jun 18];285(1):G78–85. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpgi.00036.2003>
 32. Schröder B, Wilkens MR, Ricken GE, Leonhard-Marek S, Fraser DR, Breves G. Calcium transport in bovine rumen epithelium as affected by luminal Ca concentrations and Ca sources. *Physiol Rep* [Internet]. 2015 Nov [cited 2022 Jun 18];3(11):e12615. Available from: <http://doi.wiley.com/10.14814/phy2.12615>
 33. Hoenderop JGJ, van der Kemp AWCM, Hartog A, van de Graaf SFJ, van Os CH, Willems PHGM, et al. Molecular Identification of the Apical Ca²⁺Channel in 1,25-Dihydroxyvitamin D₃-responsive Epithelia. *J Biol Chem* [Internet]. 1999 Mar [cited 2022 Jun 18];274(13):8375–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925819873441>
 34. Hoenderop JGJ, Willems PHGM, Bindels RJM. Toward a comprehensive molecular model of active calcium reabsorption. *Am J Physiol Physiol* [Internet]. 2000 Mar 1 [cited 2022 Jun 18];278(3):F352–60. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajprenal.2000.278.3.F352>

35. Wilkens MR, Richter J, Fraser DR, Liesegang A, Breves G, Schröder B. In contrast to sheep, goats adapt to dietary calcium restriction by increasing intestinal absorption of calcium. *Comp Biochem Physiol Part A Mol Integr Physiol* [Internet]. 2012 Nov [cited 2022 Jun 18];163(3–4):396–406. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1095643312003686>
36. Uppal SK, Wolf K, Martens H. The effect of short chain fatty acids on calcium flux rates across isolated rumen epithelium of hay-fed and concentrate-fed sheep. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* [Internet]. 2003 Feb [cited 2022 Jun 18];87(1–2):12–20. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1439-0396.2003.00401.x>
37. Rosendahl J, Braun HS, Schrapers KT, Martens H, Stumpff F. Evidence for the functional involvement of members of the TRP channel family in the uptake of Na⁺ and NH₄⁺ by the ruminal epithelium. *Pflügers Arch - Eur J Physiol* [Internet]. 2016 Aug 17 [cited 2022 Jun 18];468(8):1333–52. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00424-016-1835-4>
38. Braun H-S, Schrapers KT, Mahlkow-Nerge K, Stumpff F, Rosendahl J. Dietary supplementation of essential oils in dairy cows: evidence for stimulatory effects on nutrient absorption. *Animal* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 18];13(3):518–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1751731118001696>
39. Hyde ML, Wilkens MR, Fraser DR. In vivo measurement of strontium absorption from the rumen of dairy cows as an index of calcium absorption capacity. *J Dairy Sci* [Internet]. 2019 Jun [cited 2022 Jun 18];102(6):5699–705. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022030219303637>
40. Wysolmerski JJ. Interactions between breast, bone, and brain regulate mineral and skeletal metabolism during lactation. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2010 Apr [cited 2022 Jun 18];1192(1):161–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.2009.05249.x>
41. Cross BM, Breitwieser GE, Reinhardt TA, Rao R. Cellular calcium dynamics in lactation and breast cancer: from physiology to pathology. *Am J Physiol Physiol* [Internet]. 2014 Mar 15 [cited 2022 Jun 18];306(6):C515–26. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpcell.00330.2013>
42. VanHouten JN, Wysolmerski JJ. The calcium-sensing receptor in the breast. *Best Pract*

- Res Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2013 Jun [cited 2022 Jun 18];27(3):403–14. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521690X13000298>
43. Faddy HM, Smart CE, Xu R, Lee GY, Kenny PA, Feng M, et al. Localization of plasma membrane and secretory calcium pumps in the mammary gland. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2008 [cited 2022 Jun 18];369(3):977–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X0800452X>
 44. Reinhardt TA, Horst RL. Ca²⁺-ATPases and their expression in the mammary gland of pregnant and lactating rats. *Am J Physiol Physiol* [Internet]. 1999 Apr 1 [cited 2022 Jun 18];276(4):C796–802. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpcell.1999.276.4.C796>
 45. Bushinsky DA, Riera GS, Favus MJ, Coe FL. Evidence that blood ionized calcium can regulate serum 1,25(OH)₂D₃ independently of parathyroid hormone and phosphorus in the rat. *J Clin Invest* [Internet]. 1985 [cited 2022 Jun 18];76(4):1599–604. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/112143>
 46. Reinhardt TA, Horst RL, Goff JP. Calcium, Phosphorus, and Magnesium Homeostasis in Ruminants. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*. 1988;4(2):331–50.
 47. Kovacs CS. The Skeleton Is a Storehouse of Mineral That Is Plundered During Lactation and (Fully?) Replenished Afterwards. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2017 Apr [cited 2022 Jun 18];32(4):676–80. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.3090>
 48. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* [Internet]. 2003 May [cited 2022 Jun 18];423(6937):337–42. Available from: <http://www.nature.com/articles/nature01658>
 49. Goëb V, Trouvin Anne-Priscille. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin: maintaining the balance to prevent bone loss. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2010 Nov [cited 2022 Jun 18];5:345. Available from: <http://www.dovepress.com/receptor-activator-of-nuclear-factor-kappab-ligand-and-osteoprotegerin-peer-reviewed-article-CIA>
 50. Ma YL, Cain RL, Halladay DL, Yang X, Zeng Q, Miles RR, et al. Catabolic Effects of Continuous Human PTH (1–38) in Vivo Is Associated with Sustained Stimulation of RANKL and Inhibition of Osteoprotegerin and Gene-Associated Bone Formation.

- Endocrinology [Internet]. 2001 Sep 1 [cited 2022 Jun 18];142(9):4047–54. Available from: <https://academic.oup.com/endo/article/142/9/4047/2989470>
51. Kondo T, Kitazawa R, Maeda S, Kitazawa S. $1\alpha,25$ Dihydroxyvitamin D₃ Rapidly Regulates the Mouse Osteoprotegerin Gene Through Dual Pathways. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2004 Jun 21 [cited 2022 Jun 18];19(9):1411–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1359/JBMR.040604>
 52. Goff JP. The monitoring, prevention, and treatment of milk fever and subclinical hypocalcemia in dairy cows. *Vet J* [Internet]. 2008;176(1):50–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.12.020>
 53. Barrier AC, Haskell MJ, Macrae AI, Dwyer CM. Parturition progress and behaviours in dairy cows with calving difficulty. *Appl Anim Behav Sci* [Internet]. 2012 Jul [cited 2022 Jun 18];139(3–4):209–17. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016815911200086X>
 54. Horst RL, Goff JP, Reinhardt TA. Calcium and Vitamin D Metabolism in the Dairy Cow. *J Dairy Sci* [Internet]. 1994 Jul;77(7):1936–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002203029477140X>
 55. Reinhardt TA, Lippolis JD, McCluskey BJ, Goff JP, Horst RL. Prevalence of subclinical hypocalcemia in dairy herds. *Vet J* [Internet]. 2011 Apr [cited 2022 Jun 18];188(1):122–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090023310001085>
 56. Liang D, Arnold LM, Stowe CJ, Harmon RJ, Bewley JM. Estimating US dairy clinical disease costs with a stochastic simulation model. *J Dairy Sci* [Internet]. 2017 Feb;100(2):1472–86. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022030216308992>
 57. Oetzel G. Diseases of dairy animals - Non-infectious diseases: Milk fever. In: Fuquay JW, editor. *Encyclopedia of Dairy Sciences*. 2da ed. San Diego, CA.: Academic Press; 2011. p. 239–45.
 58. Wilhelm AL, Maquivar MG, Bas S, Brick TA, Weiss WP, Bothe H, et al. Effect of serum calcium status at calving on survival, health, and performance of postpartum Holstein cows and calves under certified organic management. *J Dairy Sci* [Internet]. 2017 Apr [cited 2022 Jun 18];100(4):3059–67. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022030217301224>

59. Jawor PE, Huzzey JM, LeBlanc SJ, von Keyserlingk MAG. Associations of subclinical hypocalcemia at calving with milk yield, and feeding, drinking, and standing behaviors around parturition in Holstein cows. *J Dairy Sci* [Internet]. 2012 Mar;95(3):1240–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022030212000823>
60. Seifi HA, LeBlanc SJ, Leslie KE, Duffield TF. Metabolic predictors of post-partum disease and culling risk in dairy cattle. *Vet J* [Internet]. 2011 May [cited 2022 Jun 18];188(2):216–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090023310001152>
61. Rodríguez EM, Arís A, Bach A. Associations between subclinical hypocalcemia and postparturient diseases in dairy cows. *J Dairy Sci* [Internet]. 2017 Sep [cited 2022 Jun 18];100(9):7427–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022030217306331>
62. Roberts T, Chapinal N, LeBlanc SJ, Kelton DF, Dubuc J, Duffield TF. Metabolic parameters in transition cows as indicators for early-lactation culling risk. *J Dairy Sci* [Internet]. 2012 Jun [cited 2022 Jun 18];95(6):3057–63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022030212002809>
63. Barraclough RAC, Shaw DJ, Thorup VM, Haskell MJ, Lee W, Macrae AI. The behavior of dairy cattle in the transition period: Effects of blood calcium status. *J Dairy Sci* [Internet]. 2020 Nov [cited 2022 Jun 18];103(11):10604–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022030220306500>
64. Venjakob PL, Pieper L, Heuwieser W, Borchardt S. Association of postpartum hypocalcemia with early-lactation milk yield, reproductive performance, and culling in dairy cows. *J Dairy Sci* [Internet]. 2018 Oct [cited 2022 Jun 18];101(10):9396–405. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022030218306623>
65. Caixeta LS, Ospina PA, Capel MB, Nydam DV. Association between subclinical hypocalcemia in the first 3 days of lactation and reproductive performance of dairy cows. *Theriogenology* [Internet]. 2017 May [cited 2022 Jun 18];94:1–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0093691X17300572>
66. Bezerra LR, Neto CB de O, Araújo MJ de, Edvan RL, Oliveira WDC de, Pereira FB. Major Metabolic Diseases Affecting Cows in Transition Period. *Int J Biol* [Internet]. 2014 May 30 [cited 2022 Jun 19];6(3):85–94. Available from:

<http://ccsenet.org/journal/index.php/ijb/article/view/36069>

67. Church DC. *The Ruminant Animal: Digestive Physiology and Nutrition*. Englewood Cliffs: Prentice Hall; 1988.
68. National Research Council (NRC). *Nutrient Requirements of Dairy Cattle*. 7th ed. Washington, D. C.: Natl. Acad. Sci; 2001.
69. Spiekens H, Bintrup T, Balmelli M, Pfeffer E. Influence of dry matter intake on faecal phosphorus losses in dairy cows fed rations low in phosphorus. *J Anim Physiol Anim Nutr*. 1993;69:37–43.
70. Wu Z, Satter LD. Milk production and reproductive performance of dairy cows fed two concentrations of phosphorus for two years. *J Dairy Sci*. 2000;83:1052-1063.
71. Goselink RMA, Bannink A, Dijkstra J. Phosphorus in transition cows : A dairy cow trial on phosphorus metabolism in the transition period [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 18]. Available from: <https://research.wur.nl/en/publications/5220256c-fd82-42ad-ab87-3a675d03951e>
72. Shirazi-Beechey SP, Penny JI, Dyer J, Wood IS, Tarpey PS, Scott D, et al. Epithelial phosphate transport in ruminants, mechanisms and regulation. *Kidney Int* [Internet]. 1996 Apr [cited 2022 Jun 18];49(4):992–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815594362>
73. Braithwaite GD. Calcium and phosphorus metabolism in ruminants with special reference to parturient paresis. *J Dairy Res* [Internet]. 1976 Oct 1 [cited 2022 Jun 18];43(3):501–20. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0022029900016095/type/journal_article
74. Cragle RG. Dynamics of mineral elements in the digestive tract of ruminants. *Fed Proc* [Internet]. 1973 Aug [cited 2022 Jun 18];32(8):1910–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4718909>
75. Braithwaite GD. Calcium and phosphorus requirements of the ewe during pregnancy and lactation. *Br J Nutr* [Internet]. 1983 Nov 24 [cited 2022 Jun 18];50(3):723–36. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007114583001488/type/journal_

article

76. Ekelund A, Spörndly R, Holtenius K. Influence of low phosphorus intake during early lactation on apparent digestibility of phosphorus and bone metabolism in dairy cows. *Livest Sci* [Internet]. 2006 Feb [cited 2022 Jun 18];99(2–3):227–36. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301622605002083>
77. Pfeffer E, Beede DK, Valk H. Phosphorus metabolism in ruminants and requirements of cattle. In: Pfeffer E, Hristov AN, editors. *Nitrogen and Phosphorus Nutrition in Cattle*. Wallingford, UK: CAB International; 2005. p. 195–231.
78. Horst RL. Regulation of Calcium and Phosphorus Homeostasis in the Dairy Cow. *J Dairy Sci* [Internet]. 1986 Feb [cited 2022 Jun 18];69(2):604–16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022030286804453>
79. Goselink RMA, Klop G, Dijkstra J, Bannink A. Phosphorus metabolism in dairy cattle [Internet]. *Livestock Research Report* 910. 2015 [cited 2022 Jun 18]. Available from: <https://edepot.wur.nl/363222#:~:text=Phosphorus balance in adult ruminants,are interregulated with feedback loops>.
80. Puggaard L. The effect of dietary parameters on phosphorus metabolism and excretion in dairy cows. Tesis Doctoral. Aarhus University, Denmark; 2012.
81. Breves G, Ross R, Höller H. Dietary phosphorus depletion in sheep: effects on plasma inorganic phosphorus, calcium, 1,25-(OH)₂-Vit.D₃ and alkaline phosphatase and on gastrointestinal P and Ca balances. *J Agric Sci* [Internet]. 1985 Dec 27 [cited 2022 Jun 18];105(3):623–9. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0021859600059530/type/journal_article
82. Jakobsen J, Jensen SK, Hymøller L, Andersen EW, Kaas P, Burild A, et al. Short communication: Artificial ultraviolet B light exposure increases vitamin D levels in cow plasma and milk. *J Dairy Sci* [Internet]. 2015 Sep [cited 2022 Jun 18];98(9):6492–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022030215004336>
83. Bergwitz C, Jüppner H. Phosphate Sensing. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2011 Mar [cited 2022 Jun 18];18(2):132–44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1548559511000061>

84. Berndt TJ, Schiavi S, Kumar R. “Phosphatonins” and the regulation of phosphorus homeostasis. *Am J Physiol Physiol* [Internet]. 2005 Dec [cited 2022 Jun 18];289(6):F1170–82. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajprenal.00072.2005>
85. Sapir-Koren R, Livshits G. Bone mineralization is regulated by signaling cross talk between molecular factors of local and systemic origin: The role of fibroblast growth factor 23. *BioFactors* [Internet]. 2014 Nov [cited 2022 Jun 18];40(6):555–68. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/biof.1186>
86. Foote AP, Lambert BD, Brady JA, Muir JP. Short communication: Phosphate transporter expression in Holstein cows. *J Dairy Sci* [Internet]. 2011 Apr [cited 2022 Jun 18];94(4):1913–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022030211001603>
87. E. B. Anion-cation balance and its effect on the performance of ruminants. In: Garnsworthy PC, Cole DJA, editors. *Recent Developments in Ruminant Nutrition 3*. Nottingham, UK: Nottingham University Press.; 1996. p. 323-339.
88. Bannink A, Sebek LBJ, Dijkstra J. Efficiency of phosphorus and calcium utilization in dairy cattle and implications to the environment. In: Vitti DMSS, Kebreab E, editors. *Phosphorus and calcium utilization and requirements in farm animals*. Wallingford UK: CAB International; 2010. p. 151–72.
89. Grünberg W, Scherpenisse P, Dobbelaar P, Idink MJ, Wijnberg ID. The effect of transient, moderate dietary phosphorus deprivation on phosphorus metabolism, muscle content of different phosphorus-containing compounds, and muscle function in dairy cows. *J Dairy Sci* [Internet]. 2015 Aug [cited 2022 Jun 18];98(8):5385–400. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022030215003641>
90. Valk H, Šebek LBJ, Beynen AC. Influence of Phosphorus Intake on Excretion and Blood Plasma and Saliva Concentrations of Phosphorus in Dairy Cows. *J Dairy Sci* [Internet]. 2002 Oct [cited 2022 Jun 18];85(10):2642–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002203020274349X>
91. Holt C. An equilibrium thermodynamic model of the sequestration of calcium phosphate by casein micelles and its application to the calculation of the partition of salts in milk.

- Eur Biophys J [Internet]. 2004 Aug 20 [cited 2022 Jun 18];33(5). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00249-003-0377-9>
92. Hill SR, Knowlton KF, Kebreab E, France J, Hanigan MD. A Model of Phosphorus Digestion and Metabolism in the Lactating Dairy Cow. *J Dairy Sci* [Internet]. 2008 May [cited 2022 Jun 19];91(5):2021–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022030208712384>
93. Ménard L, Thompson A. Milk fever and alert downer cows: does hypophosphatemia affect the treatment response? *Can Vet J = La Rev Vet Can* [Internet]. 2007 May [cited 2022 Jun 18];48(5):487–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17542366>
94. Amanzadeh J, Reilly RF. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol* [Internet]. 2006 Mar [cited 2022 Jun 18];2(3):136–48. Available from: <http://www.nature.com/articles/ncpneph0124>
95. Grunberg W. Hipofosfatemia en animales [Internet]. *Portal Web: Manual Veterinario. 2020* [cited 2022 Jun 19]. Available from: <https://www.msdivetmanual.com/metabolic-disorders/disorders-of-phosphorus-metabolism/hyperphosphatemia-in-animals>
96. Leroy J. Nécessite du magnesium pour la croissance de la souris (Requirement of magnesium for the growth of the mouse). *C R Seances Soc Biol Fil.* 1926;94:432–3.
97. McGuigan JA, Kay JW, Elder HY, Lüthi D. Comparison between measured and calculated ionised concentrations in Mg^{2+} /ATP, Mg^{2+} /EDTA and Ca^{2+} /EGTA buffers; influence of changes in temperature, pH and pipetting errors on the ionised concentrations. *Magnes Res.* 2007;20:72–81.
98. Möykkynen T, Uusi-Oukari M, Heikkilä J, Lovinger DM, Lüddens H, Korpi ER. Magnesium potentiation of the function of native and recombinant GABAA receptors. *Neuroreport* [Internet]. 2001 Jul [cited 2022 Jun 19];12(10):2175–9. Available from: <http://journals.lww.com/00001756-200107200-00026>
99. Li F-Y, Chaigne-Delalande B, Kanellopoulou C, Davis JC, Matthews HF, Douek DC, et al. Second messenger role for Mg^{2+} revealed by human T-cell immunodeficiency. *Nature* [Internet]. 2011 Jul 27 [cited 2022 Jun 19];475(7357):471–6. Available from: <http://www.nature.com/articles/nature10246>

100. Vemana S, Pandey S, Larsson HP. Intracellular Mg²⁺ is a voltage-dependent pore blocker of HCN channels. *Am J Physiol Physiol* [Internet]. 2008 Aug [cited 2022 Jun 19];295(2):C557–65. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpcell.00154.2008>
101. Martens H, Leonhard-Marek S, Röntgen M, Stumpff F. Magnesium homeostasis in cattle: absorption and excretion. *Nutr Res Rev* [Internet]. 2018 Jun 10 [cited 2022 Jun 18];31(1):114–30. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0954422417000257/type/journal_article
102. Houillier P. Mechanisms and Regulation of Renal Magnesium Transport. *Annu Rev Physiol* [Internet]. 2014 Feb 10;76(1):411–30. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-physiol-021113-170336>
103. Halse K. Individual Variation in Blood Magnesium and Susceptibility to Hypomagnesaemia in Cows. *Acta Vet Scand* [Internet]. 1970 Sep 1 [cited 2022 Jun 19];11(3):394–414. Available from: <https://actavetscand.biomedcentral.com/articles/10.1186/BF03547967>
104. Allcroft R, Burns KN. Hypomagnesaemia in cattle. *N Z Vet J* [Internet]. 1968 Jul [cited 2022 Jun 19];16(7):109–28. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00480169.1968.33757>
105. Schweigel M, Voigt J, Mohr E. Indication of intracellular magnesium deficiency in lactating dairy cows revealed by magnesium loading and renal fractional excretion. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* [Internet]. 2009 Feb [cited 2022 Jun 19];93(1):105–12. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1439-0396.2007.00787.x>
106. Fontenot JP, Allen VG, Bunce GE, Goff JP. Factors Influencing Magnesium Absorption and Metabolism in Ruminants. *J Anim Sci* [Internet]. 1989 [cited 2022 Jun 19];67(12):3445. Available from: <https://academic.oup.com/jas/article/67/12/3445-3455/4697142>
107. Kopic S, Geibel JP. Gastric Acid, Calcium Absorption, and Their Impact on Bone Health. *Physiol Rev* [Internet]. 2013 Jan [cited 2022 Jun 19];93(1):189–268. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.00015.2012>
108. Martens H, Schweigel M. Pathophysiology of Grass Tetany and other

- Hypomagnesemias: Implications for Clinical Management. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* [Internet]. 2000 Jul [cited 2022 Jun 19];16(2):339–68. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749072015301092>
109. Atkinson NSS, Reynolds DJM, Travis SPL. “Lemonade Legs”: Why do Some Patients Get Profound Hypomagnesaemia on Proton-Pump Inhibitors? *Intest Res* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jun 19];13(3):227. Available from: <http://irjournal.org/journal/view.php?doi=10.5217/ir.2015.13.3.227>
 110. Hemingway RG, Ritchie NS. The importance of hypocalcaemia in the development of hypomagnesaemic tetany. *Proc Nutr Soc* [Internet]. 1965 Mar 28 [cited 2022 Jun 19];24(1):54–63. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0029665165000137/type/journal_article
 111. Chutkow JG, Meyers S. Chemical changes in the cerebrospinal fluid and brain in magnesium deficiency. *Neurology* [Internet]. 1968 Oct 1 [cited 2022 Jun 19];18(10):963–963. Available from: <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.18.10.963>
 112. Allsop T, Pauli J. Responses to the Lowering of Magnesium and Calcium Concentrations in the Cerebrospinal Fluid of Unanaesthetized Sheep. *Aust J Biol Sci* [Internet]. 1975 [cited 2022 Jun 19];28(6):475. Available from: <http://www.publish.csiro.au/?paper=BI9750475>
 113. Reynolds CK, Bell MC, Sims MH. Changes in Plasma, Red Blood Cell and Cerebrospinal Fluid Mineral Concentrations in Calves during Magnesium Depletion Followed by Repletion with Rectally Infused Magnesium Chloride. *J Nutr* [Internet]. 1984 Jul 1 [cited 2022 Jun 19];114(7):1334–41. Available from: <https://academic.oup.com/jn/article/114/7/1334-1341/4755698>
 114. Thomson AM. A magnesium-sensitive post-synaptic potential in rat cerebral cortex resembles neuronal responses to N-methylaspartate. *J Physiol* [Internet]. 1986 Jan 1 [cited 2022 Jun 19];370(1):531–49. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1113/jphysiol.1986.sp015949>
 115. Rayssiguier Y, Garel J, Davicco M-J, Barlet J. Parathyroid Hormone and Calcitonin in Magnesium-Deficient Calves. *Horm Metab Res* [Internet]. 1977 Dec 23 [cited 2022 Aug

- 19];9(05):438–9. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0028-1095578>
116. JOHANNESSON AJ, RAISZ LG. Effects of Low Medium Magnesium Concentration on Bone Resorption in Response to Parathyroid Hormone and 1,25-Dihydroxyvitamin D in Organ Culture. *Endocrinology* [Internet]. 1983 Dec [cited 2022 Jun 19];113(6):2294–8. Available from: <https://academic.oup.com/endo/article-lookup/doi/10.1210/endo-113-6-2294>
 117. Sansom B, Manston R, Vagg M. Magnesium and milk fever. *Vet Rec* [Internet]. 1983 May 7 [cited 2022 Jun 19];112(19):447–9. Available from: <https://veterinaryrecord.bmj.com/lookup/doi/10.1136/vr.112.19.447>
 118. Saborío A, Sánchez J, Vargas M. Dinámica de la concentración de calcio sanguíneo durante el parto y su relación con producción y reproducción en un hato de vacas jersey. *Agron Costarric*. 2017;41(2):7–16.
 119. Amaral D. Subclinical hypocalcemia, or milk fever, in dairy cows-why all the fuss. University of Kentucky. 2014.
 120. Martínez M. Hipocalcemia en vacas. *Dossier*. 2018;1:32–5.
 121. Shank R., Freeman AE, Dickinson F. Postpartum distribution of costs and disorders of health. *J Dairy Sci*. 1981;64:683-688.
 122. Stevenson MA, Lean IJ. Descriptive epidemiological study on culling and deaths in eight dairy herds. *Aust Vet J*. 1998;76(7):482–8.
 123. Goff JP. Pathophysiology of calcium and phosphorus disorders. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*. 2000;16:319–37.
 124. Suarez V., Martinez GM. Caracterización de los sistemas productivos de leche del Valle de Lerma, Salta. *Rev Argentina Prod Anim*. 2015;35(1):109.
 125. Goff J. Ruminant hypomagnesemic tetanies. In: Howard L, Saunders WB, editors. *Current Veterinary Therap: Food Animal Practice*. 4th Edición. Philadelphia; 1998.
 126. Kimura K, Reinhardt TA, Goff J. Parturition and hypocalcemia blunts calcium signals in immune cells of dairy cattle. *J Dairy Sci*. 2006;89:2588–95.
 127. Lean I, Degaris PJ, Mcneil D, Block E. Hypocalcemia in dairy cows: meta-analysis and

- dietary cation anion difference theory revisited. *J Dairy Sci.* 2006;89(2):669–84.
128. Goff JP, Reinhardt TA, Horst RL. Milk Fever and Dietary Cation-Anion Balance Effects on Concentration of Vitamin D Receptor in Tissue of Periparturient Dairy Cows. *J Dairy Sci* [Internet]. 1995 Nov;78(11):2388–94. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022030295768679>
 129. Roche JF. The effect of nutritional management of the dairy cow on reproductive efficiency. *Anim Reprod Sci.* 2006;96:282–96.
 130. Chapinal N, Carson M, Duffield TF, Capel M, Godden S, Overton M, et al. The association of serum metabolites with clinical disease during the transition period. *J Dairy Sci.* 2011;94(10):4897–903.
 131. Curtis CR, Erb HN, Sniffen CJ, Smith RD, Kronfeld DS. Path analysis of dry period nutrition, postpartum metabolic and reproductive disorders, and mastitis in Holstein cows. *J Dairy Sci.* 1985;68(9):2347–60.
 132. Grohn YT, Erb HN, Mc Culloch CE, Saloniemi HS. Epidemiology of reproductive disorders in dairy cattle: Associations among host characteristics, disease and production. *Prev Vet Med.* 1990;8:25-39.

ANEXOS

Anexo 1:

Estadística descriptiva sobre el perfil sérico mineral de calcio en vacas Holstein según los días en etapa de transición, Chiclayo 2021

Estadísticos descriptivos

Variable dependiente: CALCIO

Días Pos parto	Media	Desviación estándar	N
21 AP	9,3000	1,09159	20
14 AP	8,8750	,92816	20
7 AP	7,8450	,90640	20
2 PP	7,3650	,88809	20
7 PP	7,7800	,89596	20
14 PP	8,7100	1,10829	20
21 PP	8,8700	1,45642	20
Total	8,3638	1,22199	140

Prueba de Anova sobre el perfil sérico mineral de calcio en vacas Holstein según los días en etapa de transición, Chiclayo 2021

Pruebas de efectos inter-sujetos

Variable dependiente: CALCIO

Origen	Tipo I de suma de cuadrados	gl	Cuadrático promedio	F	Sig.
Modelo corregido	59,140 ^a	6	9,857	8,832	4,1701E-8
Interceptación	9792,908	1	9792,908	8775,212	2,615E-123
DPP	59,140	6	9,857	8,832	4,1701E-8
Error	148,425	133	1,116		
Total	10000,470	140			
Total corregido	207,564	139			

a. R al cuadrado = ,285 (R al cuadrado ajustada = ,253)

Prueba de Tukey sobre el perfil sérico mineral de calcio en vacas Holstein según los días en etapa de transición, Chiclayo 2021

HSD Tukey^{a,b}

Días Pos parto	N	Subconjunto		
		1	2	3
2 PP	20	7,3650		
7 PP	20	7,7800	7,7800	
7 AP	20	7,8450	7,8450	
14 AP	20		8,6750	8,6750
14 PP	20		8,7100	8,7100
21 PP	20			8,8700
21 AP	20			9,3000
Sig.		,781	,087	,503

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

Se basa en las medias observadas.

El término de error es la media cuadrática (Error) = 1,116.

a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 20,000.

b. Alfa = .05.

Estadística descriptiva sobre el perfil sérico mineral de fosforo en vacas Holstein según los días en etapa de transición, Chiclayo 2021

Estadísticos descriptivos

Variable dependiente: FOSFORO

Días Postparto	Media	Desviación estándar	N
21 AP	3,4200	,43601	20
14 AP	3,2650	,42584	20
7 AP	3,1050	,42609	20
2 PP	2,9550	,48718	20
7 PP	3,2500	,43103	20
14 PP	3,5700	,48569	20
21 PP	3,8050	,56240	20
Total	3,3388	,52896	140

Prueba de Anova sobre el perfil sérico mineral de fosforo en vacas Holstein según los días en etapa de transición, Chiclayo 2021

Pruebas de efectos inter-sujetos

Variable dependiente: FOSFORO

Origen	Tipo I de suma de cuadrados	gl	Cuadrático promedio	F	Sig.
Modelo corregido	9,854 ^a	6	1,642	7,522	5,9033E-7
Interceptación	1580,448	1	1580,448	7147,173	1,7854E-117
DPP	9,854	6	1,642	7,522	5,9033E-7
Error	29,038	133	,218		
Total	1599,340	140			
Total corregido	38,892	139			

a. R al cuadrado = ,253 (R al cuadrado ajustada = ,220)

Prueba de Tukey sobre el perfil sérico mineral de fosforo en vacas Holstein según los días en etapa de transición, Chiclayo 2021

FOSFORO

HSD Tukey^{a,b}

Días Pos parto	N	Subconjunto			
		1 d	2 c	3 b	4 a
2 PP	20	2,9550			
7 AP	20	3,1050	3,1050		
7 PP	20	3,2500	3,2500	3,2500	
14 AP	20	3,2650	3,2650	3,2650	
21 AP	20		3,4200	3,4200	3,4200
14 PP	20			3,5700	3,5700
21 PP	20				3,8050
Sig.		,380	,340	,321	,133

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

Se basa en las medias observadas.

El término de error es la media cuadrática (Error) = ,218.

a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 20,000.

b. Alfa = .05.

Estadística descriptiva sobre el perfil sérico mineral de magnesio en vacas Holstein según los días en etapa de transición, Chiclayo 2021

Estadísticos descriptivos

Variable dependiente: MAGNESIO

Días Pos parto	Media	Desviación estándar	N
21 AP	2,2700	,19222	20
14 AP	2,2250	,20487	20
7 AP	2,1900	,22888	20
2 PP	2,0050	,18202	20
7 PP	2,0600	,18468	20
14 PP	2,1750	,17130	20
21 PP	2,3200	,24836	20
Total	2,1779	,22411	140

Prueba de Anova sobre el perfil sérico mineral de magnesio en vacas Holstein según los días en etapa de transición, Chiclayo 2021

Pruebas de efectos inter-sujetos

Variable dependiente: MAGNESIO

Origen	Tipo I de suma de cuadrados	gl	Cuadrático promedio	F	Sig.
Modelo corregido	1,497 ^a	6	,249	6,050	0,000013
Interceptación	664,029	1	664,029	16102,801	1,2039E-140
DPP	1,497	6	,249	6,050	0,000013
Error	5,484	133	,041		
Total	671,010	140			
Total corregido	6,981	139			

a. R al cuadrado = ,214 (R al cuadrado ajustada = ,179)

Prueba de Tukey sobre el perfil sérico mineral de magnesio en vacas Holstein según los días en etapa de transición, Chiclayo 2021

MAGNESIO

HSD Tukey^{a,b}

Días Pos parto	N	Subconjunto		
		1	2	3
2 PP	20	2,0050		
7 PP	20	2,0800	2,0800	
14 PP	20	2,1750	2,1750	2,1750
7 AP	20	2,1900	2,1900	2,1900
14 AP	20		2,2250	2,2250
21 AP	20			2,2700
21 PP	20			2,3200
Sig.		,068	,144	,272

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

Se basa en las medias observadas.

El término de error es la media cuadrática (Error) = ,041.

a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 20,000.

b. Alfa = ,05.

ANOVA sobre el perfil sérico mineral de calcio en vacas Holstein según el número de partos a los 21 días antes (Etapa de transición), Chiclayo 2021

Pruebas de efectos Inter -sujetos

Variable dependiente: Niveles Calcio 21 días Antes de Parto

Origen	Tipo III de suma de cuadrados	Gl	Cuadrático promedio	F	Sig.
Modelo corregido	6,860 ^a	2	3,430	3,695	,047
Interceptación	1720,696	1	1720,696	1853,728	,000
PARTOS	6,860	2	3,430	3,695	,047
Error	15,780	17	,928		
Total	1752,440	20			
Total corregido	22,640	19			

a. R al cuadrado = ,303 (R al cuadrado ajustada = ,221)

Prueba de Tukey sobre el perfil sérico mineral de calcio en vacas Holstein según el número partos a los 21 días antes (Etapa de transición), Chiclayo 2021



Niveles Calcio 21 días Antes de Parto

HSD Tukey^{a,b,c}

Número de partos	N	Subconjunto	
		1	2
TERCER PARTO	7	8,6000	
SEGUNDO PARTO	6	9,3000	9,3000
PRIMER PARTO	7		10,0000
Sig.		,402	,402

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

Se basa en las medias observadas.

El término de error es la media cuadrática (Error) = ,928.

a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 6,632.

b. Los tamaños de grupo no son iguales. Se utiliza la media armónica de los tamaños de grupo.

Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

c. Alfa = 0.05.



Estadística descriptiva sobre el perfil sérico mineral de fosforo en vacas Holstein según el número de partos a los 21 días antes del parto (Etapa de transición), Chiclayo 2021

Estadísticos descriptivos

Variable dependiente: Niveles Fosforo 21 días Antes de Parto

Número de partos	Media	Desviación estándar	N
PRIMER PARTO	3,7857	,34365	7
SEGUNDO PARTO	3,3833	,31885	6
TERCER PARTO	3,0857	,33381	7
Total	3,4200	,43601	20

ANOVA sobre el perfil sérico mineral de fosforo en vacas Holstein según el número de partos a los 21 días antes (Etapa de transición), Chiclayo 2021

Pruebas de efectos Inter- sujetos

Variable dependiente: Niveles Fosforo 21 días Antes de Parto

Origen	Tipo I de suma de cuadrados	gl	Cuadrático promedio	F	Sig.
Modelo corregido	1,727 ^a	2	,863	7,783	,004
Interceptación	233,928	1	233,928	2109,163	,000
PARTOS	1,727	2	,863	7,783	,004
Error	1,885	17	,111		
Total	237,540	20			
Total corregido	3,612	19			

a. R al cuadrado = ,478 (R al cuadrado ajustada = ,417)

Prueba de Tukey sobre el perfil sérico mineral de fosforo en vacas Holstein según el número de partos a los 21 días antes (Etapa de transición), Chiclayo 2021

Niveles Fosforo 21 días Antes de Parto

HSD Tukey^{a,b,c}

Numero de partos	N	Subconjunto	
		1	2
TERCER PARTO	7	3,0857	
SEGUNDO PARTO	6	3,3833	3,3833
PRIMER PARTO	7		3,7857
Sig.		,262	,100

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

Se basa en las medias observadas.

El término de error es la media cuadrática (Error) = ,111.

a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 6,632.

b. Los tamaños de grupo no son iguales. Se utiliza la media armónica de los tamaños de grupo. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

c. Alfa = .05.

Estadística descriptiva sobre el perfil sérico mineral de magnesio en vacas Holstein según el número de partos a los 21 días antes (Etapa de transición), Chiclayo 2021

Estadísticos descriptivos

Variable dependiente: Niveles Magnesio 21 días Antes de Parto

Número de partos	Media	Desviación estándar	N
PRIMER PARTO	2,3857	,19518	7
SEGUNDO PARTO	2,2667	,16330	6
TERCER PARTO	2,1571	,16183	7
Total	2,2700	,19222	20

ANOVA sobre el perfil sérico mineral de magnesio en vacas Holstein según el número de partos a los 21 días antes (Etapa de transición), Chiclayo 2021

Pruebas de efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Niveles Magnesio 21 días Antes de Parto

Origen	Tipo I de suma de cuadrados	gl	Cuadrático promedio	F	Sig.
Modelo corregido	,183 ^a	2	,091	2,996	,077
Interceptación	103,058	1	103,058	3375,386	,000
PARTOS	,183	2	,091	2,996	,077
Error	,519	17	,031		
Total	103,760	20			
Total corregido	,702	19			

a. R al cuadrado = ,261 (R al cuadrado ajustada = ,174)

Prueba de Tukey sobre el perfil sérico mineral de magnesio en vacas Holstein según el número de partos a los 21 días antes (Etapa de transición), Chiclayo 2021

Niveles Magnesio 21 días Antes de Parto

HSD Tukey^{a,b,c}

Número de partos	N	Subconjunto
		1
TERCER PARTO	7	2,1571
SEGUNDO PARTO	6	2,2687
PRIMER PARTO	7	2,3857
Sig.		,071

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

Se basa en las medias observadas.

El término de error es la media cuadrática (Error) = ,031.

a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 6,632.

b. Los tamaños de grupo no son iguales. Se utiliza la media armónica de los tamaños de grupo. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

c. Alfa = .05.

TESIS PERFIL SÉRICO MINERAL EN VACAS HOLSTEIN EN ETAPA DE TRANSICIÓN Y SU RELACIÓN CON LAS ENFERMEDADES DE LA PRODUCCIÓN, CHICLAYO 2021.

por Gerson Lewis Cabrera Díaz

Fecha de entrega: 12-may-2023 08:57a.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2091360054

Nombre del archivo: INFORME_FINAL_TURNITIN_TESIS_ULTIMOOO.docx (1.51M)

Total de palabras: 19827

Total de caracteres: 111615



MV. MSC. EDGAR VÁSQUEZ SÁNCHEZ
ASESOR

TESIS PERFIL SÉRICO MINERAL EN VACAS HOLSTEIN EN ETAPA DE TRANSICIÓN Y SU RELACIÓN CON LAS ENFERMEDADES DE LA PRODUCCIÓN, CHICLAYO 2021.

INFORME DE ORIGINALIDAD

17%

INDICE DE SIMILITUD

17%

FUENTES DE INTERNET

13%

PUBLICACIONES

9%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.unc.edu.pe Fuente de Internet	2%
2	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
3	www.biorxiv.org Fuente de Internet	1%
4	www.frontiersin.org Fuente de Internet	1%
5	www.wjgnet.com Fuente de Internet	<1%
6	idoc.pub Fuente de Internet	<1%
7	ajpcell.physiology.org Fuente de Internet	<1%
8	ikee.lib.auth.gr Fuente de Internet	<1%

MV.MSC.EDGAR VÁSQUEZ SÁNCHEZ
ASESOR

9	research.wur.nl Fuente de Internet	<1 %
10	www.scielo.br Fuente de Internet	<1 %
11	jasbsci.biomedcentral.com Fuente de Internet	<1 %
12	Submitted to Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo Trabajo del estudiante	<1 %
13	journals.plos.org Fuente de Internet	<1 %
14	www.ideals.illinois.edu Fuente de Internet	<1 %
15	helda.helsinki.fi Fuente de Internet	<1 %
16	repositorioinstitucional.buap.mx Fuente de Internet	<1 %
17	repositorio.unprg.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
18	1library.co Fuente de Internet	<1 %
19	bmcvetres.biomedcentral.com Fuente de Internet	<1 %
20	www.karger.com	



MV.MSC.EDGAR VÁSQUEZ SÁNCHEZ
ASESOR

Fuente de Internet

<1 %

21

theses.gla.ac.uk

Fuente de Internet

<1 %

22

uvidok.rcub.bg.ac.rs

Fuente de Internet

<1 %

23

www.globalhealingcenter.com

Fuente de Internet

<1 %

24

www.thieme-connect.com

Fuente de Internet

<1 %

25

&NA;. "Current World Literature", Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 1999

Publicación

<1 %

26

K. E. Dittmer, K. G. Thompson. "Vitamin D Metabolism and Rickets in Domestic Animals", Veterinary Pathology, 2010

Publicación

<1 %

27

Submitted to University of Queensland

Trabajo del estudiante

<1 %

28

Submitted to University of Brighton

Trabajo del estudiante

<1 %

29

dairyatguelph.ca

Fuente de Internet

<1 %

www.zora.uzh.ch

MV.MSC.EDGAR VÁSQUEZ SÁNCHEZ
ASESOR

30

Fuente de Internet

<1 %

31

www.endotext.org

Fuente de Internet

<1 %

32

dspace.library.uu.nl

Fuente de Internet

<1 %

33

aacrjournals.org

Fuente de Internet

<1 %

34

pure.ariel.ac.il

Fuente de Internet

<1 %

35

rnd.edpsciences.org

Fuente de Internet

<1 %

36

Submitted to Universidad Cooperativa de Colombia

Trabajo del estudiante

<1 %

37

bdigital.unal.edu.co

Fuente de Internet

<1 %

38

docplayer.es

Fuente de Internet

<1 %

39

dx.doi.org

Fuente de Internet

<1 %

40

refubium.fu-berlin.de

Fuente de Internet

<1 %



MV.MSC.EDGAR VÁSQUEZ SÁNCHEZ
ASESOR

41 Maria Rita Dionísio, André Mansinho, Catarina Abreu, Joana Cavaco-Silva, Sandra Casimiro, Luís Costa. "Clinical and translational pharmacology of drugs for the prevention and treatment of bone metastases and cancer-induced bone loss", British Journal of Clinical Pharmacology, 2019
Publicación <1 %

42 azdoc.tips
Fuente de Internet <1 %

43 ijvst.um.ac.ir
Fuente de Internet <1 %

44 Submitted to Universidad de la Amazonia
Trabajo del estudiante <1 %

45 drjockers.com
Fuente de Internet <1 %

46 www.cambridge.org
Fuente de Internet <1 %

47 www.produccionbovina.com.ar
Fuente de Internet <1 %

48 www.scielo.sa.cr
Fuente de Internet <1 %

49 www.summaanimalidareddito.it
Fuente de Internet <1 %

50 academic.oup.com



MV.MSC.EDGAR VÁSQUEZ SÁNCHEZ
ASESOR

Fuente de Internet

<1 %

51

pure.sruc.ac.uk

Fuente de Internet

<1 %

52

www.research.manchester.ac.uk

Fuente de Internet

<1 %

53

Submitted to Deakin University

Trabajo del estudiante

<1 %

54

artemis.cslab.ece.ntua.gr:8080

Fuente de Internet

<1 %

55

corpus.ulaval.ca

Fuente de Internet

<1 %

56

issuu.com

Fuente de Internet

<1 %

57

recil.ensinolusofona.pt

Fuente de Internet

<1 %

58

link.springer.com

Fuente de Internet

<1 %

59

linter.untar.ac.id

Fuente de Internet

<1 %

60

pt.scribd.com

Fuente de Internet

<1 %

61

www.e-sciencecentral.org

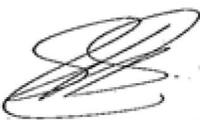
Fuente de Internet

<1 %



MV.MSC.EDGAR VÁSQUEZ SÁNCHEZ
ASESOR

62	pergamos.lib.uoa.gr Fuente de Internet	<1 %
63	www.agrogushi.com.br Fuente de Internet	<1 %
64	www.minsal.cl Fuente de Internet	<1 %
65	ajprenal.physiology.org Fuente de Internet	<1 %
66	jasn.asnjournals.org Fuente de Internet	<1 %
67	www.revistas.unitru.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
68	acikbilim.yok.gov.tr Fuente de Internet	<1 %
69	doku.pub Fuente de Internet	<1 %
70	masterphd.com Fuente de Internet	<1 %
71	repositorio.unamba.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
72	bdm.unb.br Fuente de Internet	<1 %
73	tesis.ucsm.edu.pe Fuente de Internet	<1 %


MV.MSC. EDGAR VÁSQUEZ SÁNCHEZ
ASESOR

74	www.yalecancercenter.org Fuente de Internet	<1 %
75	"Efecto de la suplementación con aceite de soya y aceite de pescado en dietas de vacas lecheras sobre la expresión de genes relacionados con el metabolismo de lípidos en tejido adiposo subcutáneo.", Pontificia Universidad Católica de Chile, 2020 Publicación	<1 %
76	0-ftp.crossref.org.wam.leeds.ac.uk Fuente de Internet	<1 %
77	archive.org Fuente de Internet	<1 %
78	cienciaspecuarias.inifap.gob.mx Fuente de Internet	<1 %
79	repositorio.uchile.cl Fuente de Internet	<1 %
80	www.publish.csiro.au Fuente de Internet	<1 %
81	zagan.unizar.es Fuente de Internet	<1 %
82	cyberleninka.org Fuente de Internet	<1 %
83	www.authorea.com Fuente de Internet	<1 %



MV.MSC.EDGAR VÁSQUEZ SÁNCHEZ
ASESOR

84

www.scielo.org.pe

Fuente de Internet

<1 %

85

bdigital.dgse.uaa.mx:8080

Fuente de Internet

<1 %

86

es.scribd.com

Fuente de Internet

<1 %

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 15 words

Excluir bibliografía

Activo



MV.MSC.EDGAR VÁSQUEZ SÁNCHEZ
ASESOR

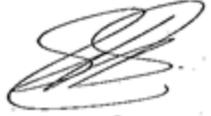
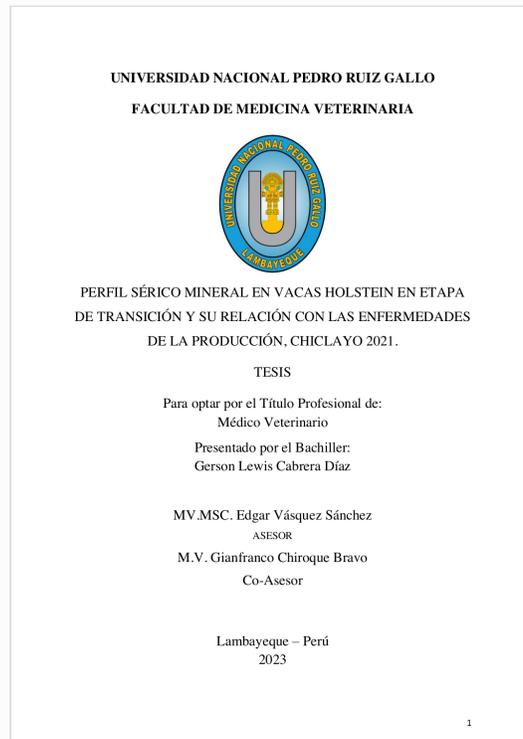


Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por Turnitin. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: Gerson Lewis Cabrera Díaz
Título del ejercicio: TESIS PREGRADO
Título de la entrega: TESIS PERFIL SÉRICO MINERAL EN VACAS HOLSTEIN EN ETAP...
Nombre del archivo: INFORME_FINAL_TURNITIN_TESIS_ULTIMOOO.docx
Tamaño del archivo: 1.51M
Total páginas: 83
Total de palabras: 19,827
Total de caracteres: 111,615
Fecha de entrega: 12-may.-2023 08:57a. m. (UTC-0500)
Identificador de la entre... 2091360054



MV.MSC. EDGAR VÁSQUEZ SÁNCHEZ
ASESOR