

## Hipocalcemia subclínica en ganado vacuno lechero: tratamiento y manejo preventivo. Revisión bibliográfica

R. Muiño<sup>1,\*</sup>, B. Bueno<sup>2</sup> y J.L. Benedito<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Centro Veterinario Meira SLP. C/ San Roque 1, 1ª, 27240, Meira, Lugo, España

<sup>2</sup> Centro Veterinario Tineo. Carretera de San Roque 5, 33870, Tineo, Asturias, España

<sup>3</sup> Patología General y Propedéutica Clínica, Departamento de Patología Animal. Facultad de Veterinaria de Lugo. Universidad de Santiago de Compostela, Avda. Carballo Calero s/n, 27002, Lugo, España

### Resumen

La hipocalcemia es la enfermedad metabólica con más prevalencia del ganado vacuno de leche de alta producción. Algunos autores la sitúan alrededor del 65% (Martínez *et al.*, 2012) y el 78% (Rodríguez *et al.*, 2017), en el periodo cercano al parto. El desarrollo de la enfermedad subclínica puede ocurrir entre las 24 horas previas al parto hasta las 40 horas posteriores al mismo. Se debe a una pérdida de calcio total (por debajo de 8,5 mg/dl), con mecanismos homeostáticos del organismo incapaces de reponer los niveles plasmáticos de este mineral. Dicha enfermedad metabólica tiene consecuencias sobre la producción y sobre la salud del rebaño. La bajada de este metabolito da lugar a una cascada de enfermedades, lo que ocasiona pérdidas importantes en la cuenta de la explotación. El diagnóstico de esta patología es de rebaño, midiéndose el calcio total en sangre en las vacas de leche que se encuentran en el periodo de transición. Esto ha contribuido a que la mayoría de los estudios publicados vayan orientados a ensayar una pauta nutricional, molécula o principio activo farmacológico que contribuya a disminuir la prevalencia de la hipocalcemia subclínica. El objetivo de esta revisión ha sido evaluar los resultados obtenidos en los distintos estudios publicados, para poder establecer cuál es la mejor estrategia preventiva de la hipocalcemia subclínica y al mismo tiempo, dar a conocer las investigaciones más recientes que se están desarrollando en este campo.

**Palabras clave:** Vacas de leche, periodo de transición, hipocalcemia subclínica, calcio total, prevención.

### Abstract

#### Subclinical hypocalcemia in dairy cattle: treatment and preventive management

Hypocalcemia is the most prevalent metabolic disease in high-yielding cows. Some authors place it around 65% (Martínez *et al.*, 2012) and 78% (Rodríguez *et al.*, 2017), in the period near parturition. The development of the subclinical disease can occur between 24 hours prior to parturition and 40 hours after it. It is due to a decrease in total serum calcium (below 8.5 mg/dl). Moreover, the homeostatic mechanisms available in the organism are not able to reestablish the plasmatic levels of this mineral. This metabolic disease has consequences on the production and on the health of the herd. The decrease of this metabolite results in a cascade of diseases which causes significant losses in the farm account. The diagnosis of this pathology takes place in the herd by measuring the total serum calcium in blood in dairy cows that are in period of transition. This has contributed to the fact that most of the issued studies are ai-

---

\* Autor para correspondencia: rodrigomuino@colvet.es

<https://doi.org/10.12706/itea.2018.016>

med at testing a nutritional model, molecule or pharmacological substance that contributes to decreasing the prevalence of subclinical hypocalcemia. The goal of this study has been to evaluate the results obtained in different papers published, in order to establish the best preventive strategy of subclinical hypocalcemia. It also aims at introducing the most recent investigations developed in this area.

**Keywords:** Dairy cows, period of transition, subclinical hypocalcemia, total serum calcium, prevention.

## Introducción

La hipocalcemia es una enfermedad metabólica que acontece en diversas especies animales, aunque resulta especialmente importante en el ganado vacuno lechero de alta producción láctea, en el periodo entorno al parto (Horst *et al.*, 1997). Aparece como consecuencia de una pérdida de calcio total, mientras que los mecanismos homeostáticos, de los que dispone la vaca, no son capaces de reponer los niveles plasmáticos de este mineral. Suele manifestarse entre las 24 horas antes del parto y las 40 horas posparto, es decir, al comienzo de la lactación (Kamgarpour *et al.*, 1999).

La hipocalcemia es la alteración macromineral más frecuente que sufren las vacas en el periodo de transición (Mulligan *et al.*, 2006). Pero como muchos procesos patológicos su presentación sintomatológica hace que se divida en hipocalcemia clínica y subclínica. La primera tiene una afectación en los rebaños de vacas adultas (dos o más partos) entre el 5 y 10% en su forma clínica (Oetzel, 1988), pero en su forma subclínica su incidencia puede hallarse entre el 65% (Martinez *et al.*, 2012) y el 78% (Rodríguez *et al.*, 2017).

## Homeostasis del calcio

El calcio y el fósforo son los dos minerales más abundantes en los organismos animales. La mayor proporción de calcio, el 98,97%, se encuentra en huesos y dientes (Ramberg *et al.*, 1984), un 1% en el citosol de las células y 0,03% en el líquido extracelular; de ahí que para un correcto crecimiento del animal se necesite

un aporte de calcio adecuado. Pero este mineral participa activamente en una serie de procesos fisiológicos, como, por ejemplo, la contracción muscular, la transmisión del impulso nervioso, la coagulación sanguínea, formación de la leche materna y regulación de diversas hormonas, así como factores de crecimiento (Ramberg *et al.*, 1984).

Los niveles normales de calcio sanguíneo en las vacas adultas sanas se mantienen entre 8,5 y 10 mg/dl, lo que significa que una vaca de 600 kg dispone de unos 3 g totales a nivel plasmático, mientras que el calcio en el líquido extracelular total es 8,5 g. No obstante, las vacas lecheras tienen requerimientos de 30 g diarios de calcio, y más, para la producción láctea (1,22 g de Ca/l de leche/día y 2,1 g de Ca/l de calostro/día), lo que lleva a un desequilibrio que el organismo debe compensar (Goff, 2000).

La homeostasis del calcio está controlada fundamentalmente por la hormona paratiroidea (PTH; secretada por las glándulas paratiroides) y por la calcitonina (CT; producida por la tiroides). Además, también interviene la 1,25-dihidroxitamina D (1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) (Fenwick y Vermette, 1989), que es sintetizada por el riñón a partir de la hidroxivitamina D<sub>2</sub> respondiendo a los incrementos de PTH en sangre (Martín-Tereso y Martens, 2014).

Durante el puerperio, debido a las altas demandas de calcio para la producción de leche, aparece un descenso de este mineral a nivel plasmático, por debajo de 8,5 mg/dl o de 3 g en la totalidad del plasma (Goff, 2000). Esta carencia o situación de hipocalcemia estimula la producción de la PTH y ésta, a su vez, la síntesis de 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> en el riñón (Figura 1). La

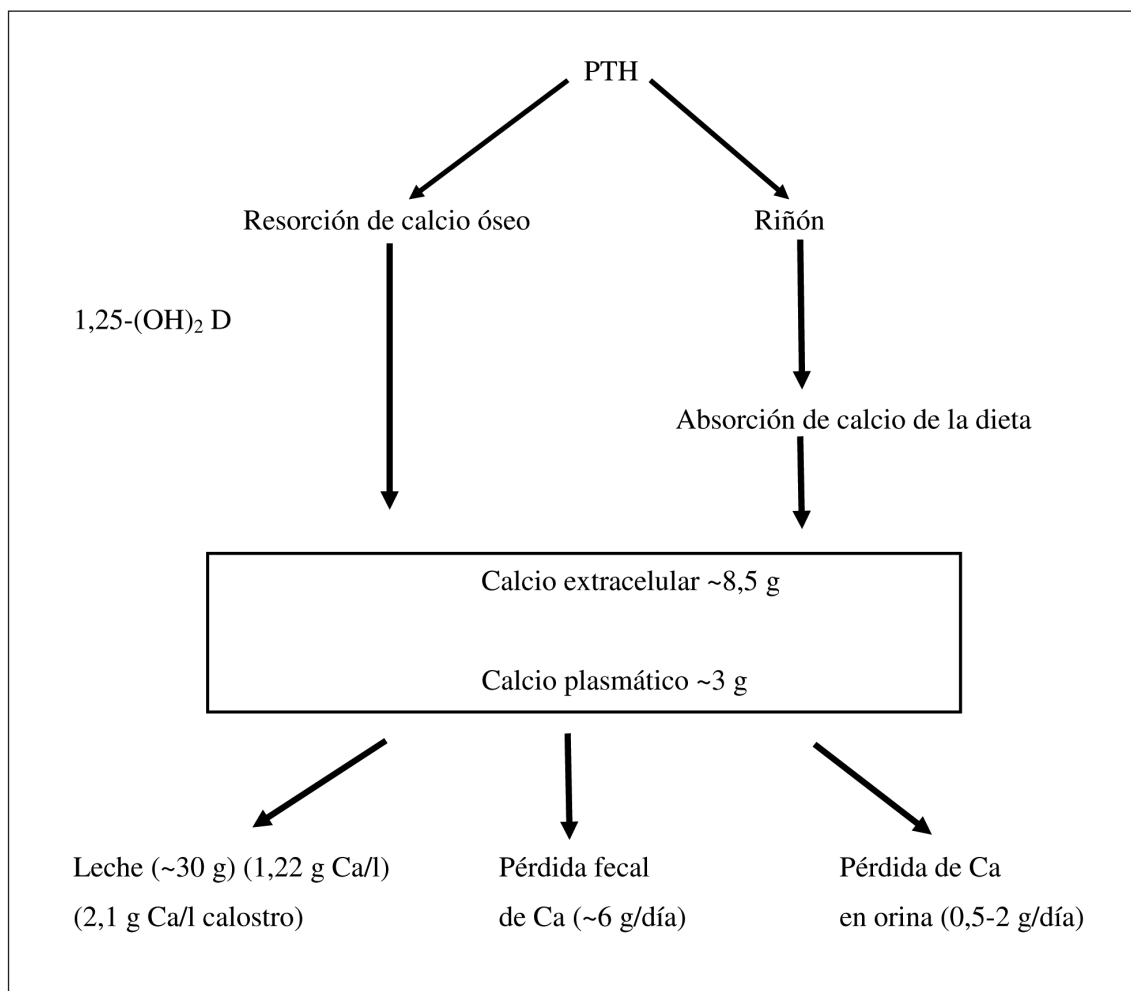


Figura 1. Esquema de la homeostasis del calcio.

Fuente: Goff (2000).

Figure 1. Diagram of calcium homeostasis.

primera contribuye a movilizar calcio desde el hueso, en pequeñas cantidades y a favorecer la reabsorción a nivel renal, mientras que la segunda incrementa la absorción de calcio en el intestino. Por otro lado, la calcitonina regula los niveles de calcio cuando éste se encuentra en exceso, incrementando su deposición a nivel óseo y aumentando su excreción por vía renal (Martín-Tereso y Martens, 2014).

### Fisiopatología de la hipocalcemia

Para que los mecanismos homeostáticos mencionados anteriormente puedan llevar a cabo su función es necesario que actúen durante un periodo de tiempo. Por ejemplo, para que la absorción de calcio intestinal aumente, se necesita que pasen, por lo menos, 24 horas de elevación tras el parto de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>;

mientras que, para que ocurra la resorción ósea, hacen falta 48 horas de acción de la PTH (Martín-Tereso y Martens, 2014).

En las horas previas al parto y durante el comienzo de la lactación, las demandas de calcio son muy elevadas debido a la síntesis de calostro al principio y, posteriormente, de leche. Por ejemplo, una vaca para sintetizar el primer día del parto 10 litros de calostro utiliza como mínimo 23 gramos de calcio (Risco, 2004; Jawor *et al.*, 2012), lo que supone un

valor casi 8 veces superior a la cantidad existente de este mineral a nivel plasmático. En muchos casos, la ausencia de medidas preventivas, que lleven a una estimulación temprana de los receptores correspondientes, hace que sea necesaria la administración de una solución mineral equilibrada, (Martig, 2005) que aporte calcio suficiente para mantener las funciones fisiológicas de la vaca hasta la activación y funcionamiento pleno de los mecanismos compensatorios (Figura 2). En otros casos, el equilibrio fisiológico no lle-

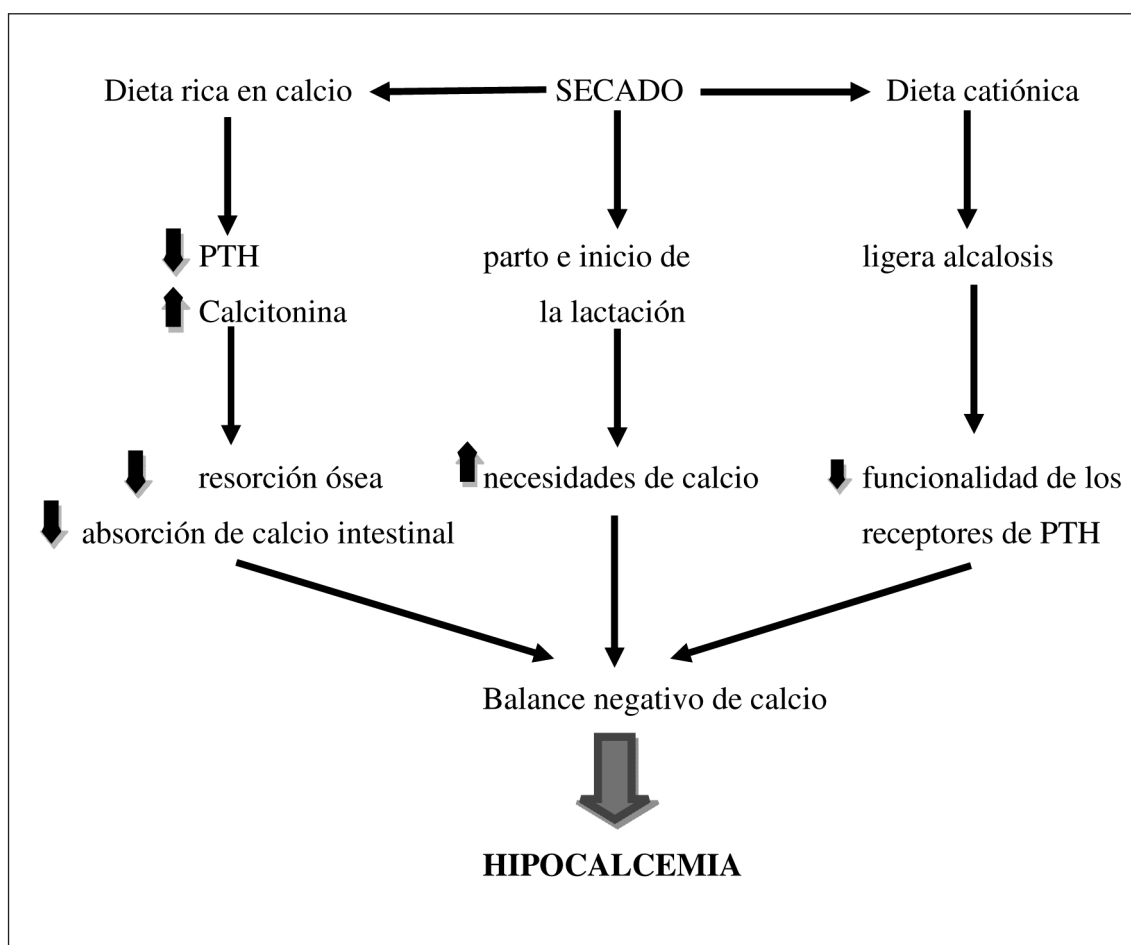


Figura 2. Fisiopatología de la hipocalcemia.  
Figure 2. Physiopathology of hypocalcemia.

ga a alcanzarse, por lo que es fundamental continuar suministrando sales externas de calcio, además de valorar otras posibles justificaciones al fallo compensatorio, habiéndose descrito las siguientes:

**1. Errores en la secreción de PTH y/o 1,25-(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, tanto por exceso como por defecto.** De hecho, se han descrito disminuciones de la secreción de PTH en vacas que sufrían una sintomatología de tetania hipomagnésica. En este caso, aunque los animales, durante la hipomagnesemia, tenían niveles bajos de calcio en plasma, no se estimulaba la secreción de PTH por parte de las glándulas paratiroides (Rude, 1998). Por otro lado, en los casos en los que se administran dietas con bajo contenido de calcio en el periodo anterior al parto, se produce una estimulación de la secreción de la hormona PTH y de la 1,25-(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> por parte del riñón, lo que favorece la movilización de calcio óseo y la absorción intestinal, así como su reabsorción renal (Green et al., 1981). Así, en el momento del parto, los osteoclastos de la vaca están activos y en alto número, y el calcio usado para la producción de calostro será fácilmente reemplazado por el calcio óseo (Goff et al., 1987).

**2. Se ha descrito como otra posible causa de fallo compensatorio la alteración de los receptores de la PTH y la 1,25-(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>,** que aparecen, en su mayoría, a nivel óseo, renal e intestinal. Esto daría lugar a una incapacidad para el reconocimiento de las hormonas que deben ligarse a ellos, o a una unión demasiado débil e inestable. Por ejemplo, en situaciones de alcalosis metabólica, los receptores de la PTH aparecen alterados (Goff y Horst, 2003).

Se ha registrado que las vacas lecheras de la raza Jersey son las más susceptibles a sufrir hipocalcemia, debido a su gran producción de leche en relación a su bajo peso corporal (Law et al., 1991), a lo que se unen los altos niveles de sólidos –grasa y proteína– en leche, superiores a los de otras razas de aptitud láctea.

Además, se han investigado otras causas de la elevada incidencia en esta raza, como son la disminución de los receptores de 1,25-(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> intestinales en los animales de más de 4 años (Horst et al., 1990), o su elevada producción de PTH, que causa un incremento de la movilización del calcio desde la sangre a la mama (Law et al., 1991), disminuyendo así sus niveles plasmáticos.

**3. Otro factor importante en el que hay que fijarse es la edad del animal,** puesto que las vacas de primer parto al generar menos calostro y tener una mayor cantidad de osteoclastos –su estructura ósea aún está en crecimiento–, tienen menor probabilidad de sufrir hipocalcemia.

**4. La condición corporal (CC) también interviene como factor en el desarrollo de la hipocalcemia (Figura 3).** La causa, como tal, es desconocida; no obstante, aparecen diversas hipótesis posibles: los animales con una CC por encima de la óptima –valor de 3,75– (Ferguson et al., 1994) al parto tienen una mayor concentración de calcio en leche (Houe et al., 2001), además, la ingestión de materia seca (MS) en los días antes y después del parto es menor en vacas gordas (Houe et al., 2001), por lo que los aportes de calcio y magnesio también se ven disminuidos. Se ha demostrado que en humanos con hígado graso no alcohólico el número de receptores de calcio en los adipocitos son menores de lo normal, (Cifuentes y Rojas, 2008) de este modo, podríamos trasladarlo al vacuno, exponiendo la hipótesis de que el hígado graso en vacas también podría presentar menores cantidades de receptores de calcio, cuando los niveles de NEFA posparto están aumentados (Chamberlin et al., 2013).

La prevención de las enfermedades metabólicas postparto temprano comienza durante el periodo seco (Guterbock, 2004; Grummer et al., 2010). La alimentación de la vaca seca se ajustará a las necesidades metabólicas del animal, evitando el uso de forrajes ricos en

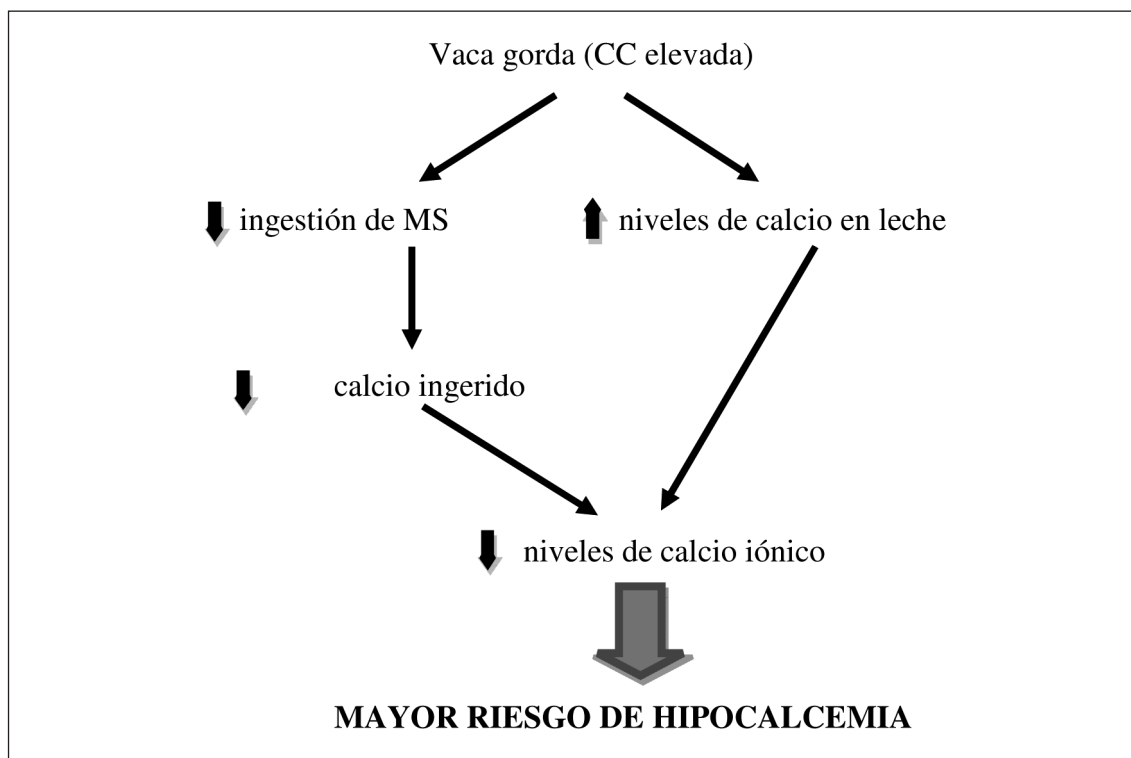


Figura 3. Influencia de la condición corporal en el riesgo de sufrir hipocalcemia.  
 Figure 3. Influence of the body condition on the risk of suffering hypocalcemia.

potasio (henos y silos de gramíneas y leguminosas con altas cantidades de abonos orgánicos) (Corbellini, 2000). La elevada cantidad de dicho mineral reduce la capacidad de la vaca para mantener la homeostasis del calcio, ya que predispone a una alcalosis metabólica (Rerat y Schlegel, 2014; Kronqvist et al., 2012). en resumen, debemos tener en cuenta que el estado endocrino-metabólico del animal durante el parto, es el principal factor que da origen a la hipocalcemia, tiene más importancia que la propia cantidad de calcio que aportamos en la ración a la vaca de leche.

5. Entre los factores predisponentes de la hipocalcemia subclínica, a parte de los factores individuales (la raza, el número de partos, la dieta, la CC y la producción de leche), tam-

bién podemos señalar los **factores medio-ambientales**, como la disminución de horas de luz, que implica peor formación de vitamina D (Özçelik et al., 2017), y por lo tanto, descenso de la absorción intestinal de calcio. Y otro factor medioambiental, serían los forrajes con mayor contenido en potasio (que comentaremos más adelante).

#### Forma subclínica de la hipocalcemia

La hipocalcemia subclínica de las vacas lecheras tras el parto puede ocurrir desde las 24 horas antes del parto hasta las 40 horas postparto (Kamgarpour et al., 1999). Hace tres décadas la prevalencia de esta enfermedad

estaba en torno al 20% de las vacas adultas de más de 2 partos (Oetzel, 1988). Actualmente la prevalencia en Estados Unidos de la hipocalcemia subclínica afecta, aproximadamente, a un 47 % de las vacas multíparas y a un 25% de las primíparas (Martinez *et al.*, 2016). En Europa y en concreto en el Noreste de España se realizó un estudio con 764 vacas, comprobando un padecimiento de hipocalcemia subclínica del 78% (Rodríguez *et al.*, 2017).

Se considera que una vaca padece esta variante de la enfermedad cuando sus valores de calcio sérico están por debajo de 8,5 mg/dl (valores normales de calcemia en vacas lecheras son 8,5-10 mg/dl (Martinez *et al.*, 2016)). En forma subclínica los niveles de calcio bajan de forma menos brusca que en la hipocalcemia clínica, lo que se traduce en una ausencia de síntomas, y su diagnóstico sólo sería posible mediante la determinación sérica del calcio total (Jawor *et al.*, 2012). La hipocalcemia subclínica puede afectar a la salud y al bienestar del rebaño de una forma radical, aumentando los costes económicos de la explotación (Curtis *et al.*, 1983). En cuanto a la relación hipocalcemia subclínica y producción láctea, hay controversias entre los distintos autores consultados (Jawor *et al.*, 2012; Martinez *et al.*, 2016).

Otra consecuencia de la hipocalcemia subclínica es que provoca una disminución de la actividad bactericida de los neutrófilos (Sayeed, 2000) lo que va a afectar negativamente a la respuesta inmunológica, facilitando el crecimiento de microorganismos causantes de metritis y mamitis postparto (Ducusin *et al.*, 2003; Kimura *et al.*, 2006; Martinez *et al.*, 2012). También se ha demostrado que las vacas con hipocalcemia, bien sea clínica o subclínica, sufren un mayor incremento del cortisol en respuesta al parto (Mulligan *et al.*, 2006). La inmunosupresión comienza 1 o 2 semanas antes del parto (Kehrli *et al.*, 1989) y el aumento del cortisol se limita al día del parto, lo que hace suponer que el cortisol desarrolla un papel esencial en la respuesta inmune (Risco, 2015).

Cabe añadir, que la bajada de calcio acaecida durante la hipocalcemia subclínica compromete la contracción muscular, por lo tanto, afecta a las funciones del músculo liso (Figura 4), lo que puede tener efectos negativos sobre la motilidad ruminal, abomasal, intestinal, uterina, y del esfínter del pezón, lo que explicaría en parte la elevación de la incidencia de desplazamientos de abomaso, mamitis y retenciones placentarias citada en algunos trabajos (Goff, 2008; Oetzel y Miller, 2012; Martinez *et al.*, 2012). Por último, la bajada subclínica de calcio afecta negativamente a la reanudación del siguiente ciclo reproductivo (Martinez *et al.*, 2016) por reducir el tamaño y número de los folículos, así como a la formación del cuerpo lúteo (Kamgarpour *et al.*, 1999). Por esto, otros trabajos demuestran un incremento en el número de servicios por concepción, un aumento en el intervalo parto-primer servicio y un aumento del periodo parto-concepción (Mulligan *et al.*, 2006), de esto se deduce un aumento del intervalo entre partos (Martinez *et al.*, 2012; Weaver *et al.*, 2016).

### Diagnóstico

La hipocalcemia subclínica exclusivamente se determina por el análisis del calcio sérico, ya que no existe una sintomatología específica para esta forma de enfermedad (Jawor *et al.*, 2012). No obstante, cuando se observa elevación poblacional de la incidencia de diferentes enfermedades asociadas como, por ejemplo, cetosis, mamitis, metritis, así como del desplazamiento de abomaso, sobre todo en animales de tercer parto y posteriores, podemos sospechar de la posibilidad de hipocalcemia subclínica a nivel de rebaño (Jawor *et al.*, 2012). Si alguna de estas patologías incrementa su incidencia en el rebaño, deberíamos tomar muestras para el análisis de calcio sérico comprobando que los valores de alarma están por debajo de 8,5 mg/dl



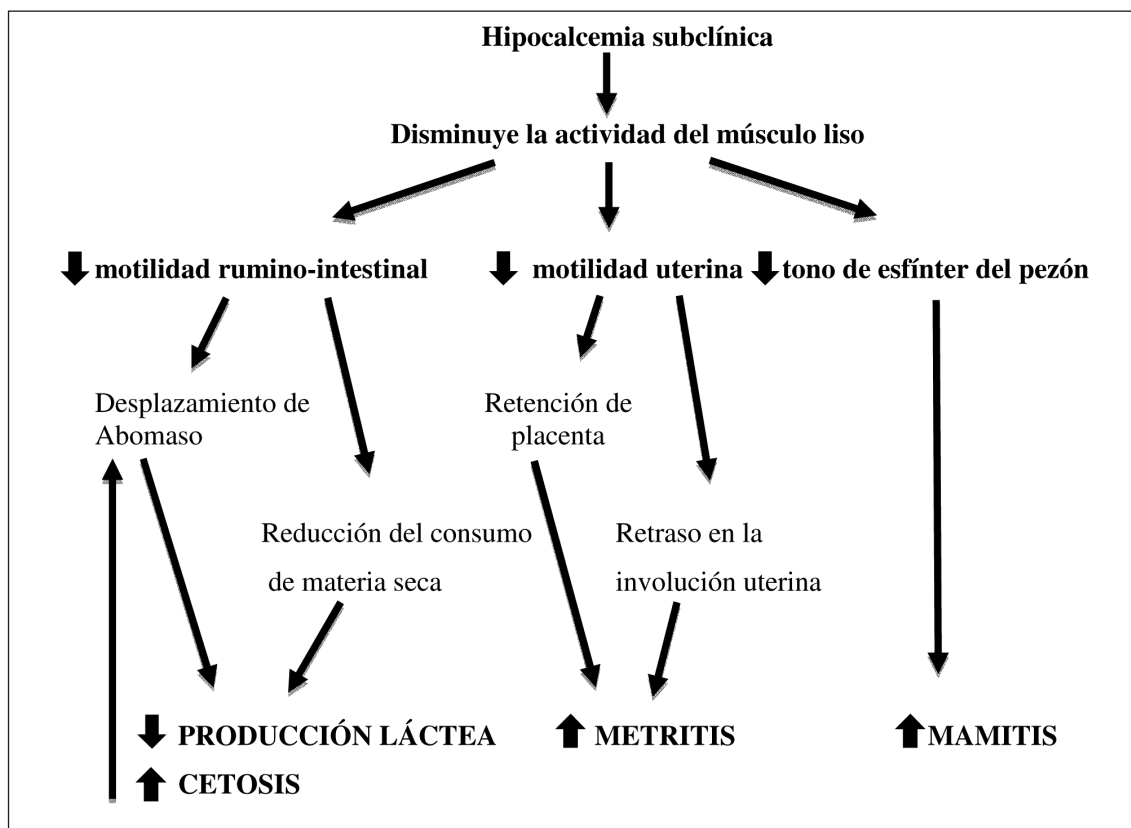


Figura 4. Problemas derivados de la hipocalcemia subclínica.  
 Figure 4. Problems derived from subclinical hypocalcemia.

(Martinez *et al.*, 2012) en al menos una muestra en los tres primeros días postparto (Risco, 2015). Teniendo en cuenta que niveles de hipocalcemia subclínica incrementan la aparición de desplazamiento de abomaso en 3,7 veces (Chamberlin *et al.*, 2013) con respecto a vacas con niveles de calcio igual o superior a 8,5 mg/dl. El riesgo de cetosis se eleva 5,5 veces (Curtis *et al.*, 1983). Así como 3 veces la aparición de retención de placenta y metritis (Martinez *et al.*, 2012; Rodríguez *et al.*, 2017) en vacas hipocalcémicas frente a vacas normocalcémicas.

Cuando los niveles de este mineral son inferiores a 5,5 mg/dl, las vacas suelen mostrar

sintomatología de hipocalcemia clínica (Razzaghi *et al.*, 2012). Una vez alcanzados los niveles de calcio sérico inferiores a 3,5 mg/dl, la mayoría de las vacas entran en coma hipocalcémico y mueren (Oetzel, 1988).

#### Estrategias de prevención y tratamiento

De cara a disminuir las pérdidas económicas que esta enfermedad provoca, se establecen unas medidas que ayuden en su control, disminuyendo su incidencia. Las medidas preventivas tienen que llevarse a cabo durante el periodo de transición, el cual abarca 21 días



previos al parto (preparto inmediato) y 21 días posteriores al parto (posparto) (Drackley, 1999), buscando que las vacas alcancen un estado fisiológico de acidosis sistémica compensada, circunstancia que se consigue de forma más eficaz cuando las raciones se ven suplementadas con aniones (Goff, 2004). Otra de las acciones, sería una alimentación con cantidades reducidas de calcio para obtener un balance calcio/potasio menor durante el preparto (Horst *et al.*, 1997; Houe *et al.*, 2001).

Por tanto, la prevención y el tratamiento de la hipocalcemia se basan en el diseño de cuatro tipos de estrategias durante el periodo de transición:

1. **Acidificación de la ración**, con la adición de sales aniónicas en la ración preparto que fueron utilizadas ya por primera vez por Block (1984), y hasta la actualidad por otros autores (Goff, 2004; DeGaris y Lean 2008; Grünberg *et al.*, 2011; Martínez *et al.*, 2016).

2. Alimentación de las vacas en los días anteriores al parto, con **raciones bajas en calcio** (Horst *et al.*, 1997; Houe *et al.*, 2001; Kronqvist *et al.*, 2012; Martínez *et al.*, 2016).

3. **Suplementar a los animales con vitamina D entre el cuarto y el primer día antes del parto** (Sachs *et al.*, 1977; Wilkens *et al.*; 2012, Martínez *et al.*; 2016).

4. **Administración oral de preparados de calcio durante el periparto** (Stokes y Goff, 2001; Melendez *et al.*, 2003; Oetzel y Miller, 2012).

La utilización de sales aniónicas consiste en alterar nutricionalmente el balance ácido-base, para disminuir la alcalosis metabólica asociada a una mayor incidencia de hipocalcemia. La alcalosis es causada por una ración rica en cationes (sodio y potasio) y con menos aniones (sulfato y cloruro), que son las típicas raciones usadas en vacuno lechero en altas producciones, ya que suelen contener forrajes ricos en potasio, como los silos y henos de gramíneas y leguminosas, fertilizados con

elevadas cantidades de abonos orgánicos, y otras leguminosas como la alfalfa, el guisante forrajero y la veza que también aportan potasio a la ración (Miller, 1979). Con las sales aniónicas se consigue un estado fisiológico de acidosis sistémica compensada; esto ocurre porque una dieta rica en aniones hace que se supere la capacidad del riñón para excretar la cantidad suficiente de hidrogeniones ( $H^+$ ), provocando una mayor retención de estos, así se consigue una ligera acidosis (Razzaghi *et al.*, 2012). Para monitorizar cuándo un animal responde a este suplemento, una técnica válida es la determinación de pH en orina. Cuando el pH urinario se encuentra entre 6,2 y 6,8 se acepta como indicador de que la administración de aniones está dando los resultados esperados (Weich *et al.*, 2013).

El uso de las sales aniónicas queda definido por la cantidad de cationes fijos que tenga la dieta base, con la posibilidad y conveniencia de reemplazar a los componentes de la dieta preparto que los contengan, y según el potencial productivo de los animales.

Se han utilizado gran cantidad de formas para calcular la diferencia catión-anión de la dieta (DCAD), siendo la fórmula de Ender la más usada (Calsamiglia *et al.*, 2009):

$$DCAD = (Na + K) - (Cl + S)$$

Para realizar el cálculo, debe conocerse la concentración porcentual de los distintos iones que forman parte de la ración y transformarlo en miliequivalentes (mEq) por cada 100 g de ración.

La alcalosis sistémica afecta al metabolismo del calcio porque reduce la absorción a nivel intestinal; pero, sobre todo, porque altera los receptores de unión de la PTH, por lo que ésta es más débil y no tan efectiva (Goff y Horst, 2003). El aumento en plasma de la concentración de hidroxiprolina sugiere la implicación de la resorción ósea. Algunos autores como Goff (2000), Kogawa *et al.*, (2010) indican que con la dieta aniónica tiene lugar

una mayor concentración de  $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$  y un aumento de la sensibilidad de los receptores de la hormona PTH.

Puede verse una clara tendencia a incrementarse la incidencia de hipocalcemia en el rebaño a medida que aumenta el DCAD. Por tanto, cuando el DCAD se mantiene por debajo de 0, la incidencia de la enfermedad es inferior (menor al 20 %), en relación a las dietas con DCAD positiva (0-60%). (Goff, 1992; Horst et al., 1994).

Si valoramos el nivel óptimo de calcio en combinación con raciones acidificantes, las informaciones son discordantes. Algunos autores consideran que unos niveles bajos de calcio con valores negativos de DCAD resultan complementarios en la prevención de la hipocalcemia subclínica (Fürrl et al., 1996; Vagnoni y Oetzel 1998; Chan et al., 2006); por otro lado, otros investigadores opinan que los niveles de calcio no afectan a los valores de calcio sérico al parto en animales con dieta acidificante (Gelfert y Staufenbiel, 2008). Sin embargo, De Blas et al. (1999) y Gelfert y Staufenbiel (2008) recomiendan que la ración contenga altos niveles del mineral, puesto que estas dietas acidogénicas aumentan considerablemente la excreción de calcio en orina.

También se ha demostrado, que la combinación de raciones aniónicas con una suplementación de vitamina D en la dieta, tiene efectos beneficiosos en la prevención de la hipocalcemia (Wilkens et al., 2012). La utilización de vitamina D en la ración, por sí sola, no resulta beneficiosa, ya que origina un descenso de la concentración plasmática de calcio, especialmente en animales de más de tres partos. No obstante, en combinación con una dieta baja en DCAD, se produce una mayor tasa de resorción ósea debido a un aumento de la PTH que origina la dieta aniónica. Mientras que con la suplementación de vitamina D a la dieta aniónica se consigue una mayor movilización ósea de los mecanismos homeostáticos del calcio,

lo que da como resultado un aumento de la concentración de calcio plasmático (Kogawa et al., 2010; Wilkens et al., 2012).

No obstante, otros autores no recomiendan esta combinación, ya que no encontraron diferencias significativas en la prevención de la hipocalcemia cuando administraban una dieta aniónica junto con la vitamina D respecto de la dieta aniónica en exclusiva (Weiss et al., 2015).

En los animales alimentados con forrajes ricos en potasio como las gramíneas y leguminosas (fertilizadas con elevadas cantidades de abonos orgánicos como purines, lodos), como también alimentar con alfalfa y veza en el periodo seco y parto, la suplementación de aniones a la dieta promueve la movilización y la absorción de calcio, al evitar la alcalosis metabólica que provocan las dietas con elevados contenidos en potasio (Rerat y Schlegel, 2014). No obstante, para contrarrestar la alcalosis metabólica que provocan los forrajes con alto contenido en potasio en parto, se podría aumentar la cantidad de aniones, aunque esta práctica disminuiría la palatabilidad de la ración; por lo que resulta más práctico aportar un forraje no excesivamente elevado en potasio (18 g/kg materia seca) como, por ejemplo: ensilado de maíz, ensilados y henos de hierba con bajo contenido en abonos orgánicos, junto con una dieta aniónica (Rerat y Schlegel, 2014).

Como hemos apuntando antes, las sales aniónicas reducen la palatabilidad de la ración, reduciendo su ingesta (Vagnoni y Oetzel, 1998), por ello, la adición de éstas en la dieta ha de ser limitada (Block, 1984; Oetzel, 1988). Además, la acidosis creada por estas sales puede disminuir la ingestión de materia seca aún más (Horst et al., 1997).

La suplementación en la dieta con aniones ha de realizarse durante, como mínimo, 10 días en el periodo previo al parto, sugiriéndose una DCAD de  $-100\text{ mEq/kg}$  (Martín-Tereso et

al., 2014). Como norma general, la reducción de la DCAD suplementando con sales aniónicas solamente se recomienda cuando la DCAD de la ración supera 250 mEq/kg (Horst et al., 1997). En la figura 5, aparece el efecto de añadir sales acidogénicas sobre el pH urinario, logrado al administrar una ración con una DCAD de  $-100$  mEq/kg MS. Puede verse cómo

en el grupo tratado el descenso del pH de la orina fue gradual durante las tres últimas semanas antes del parto, mientras que se mantuvo más o menos estable en el grupo control, el cual recibió una ración fuertemente catiónica con una DCAD de  $+300$  mEq/kg MS durante todo el tiempo que duró la prueba (Cravero et al., 2002).

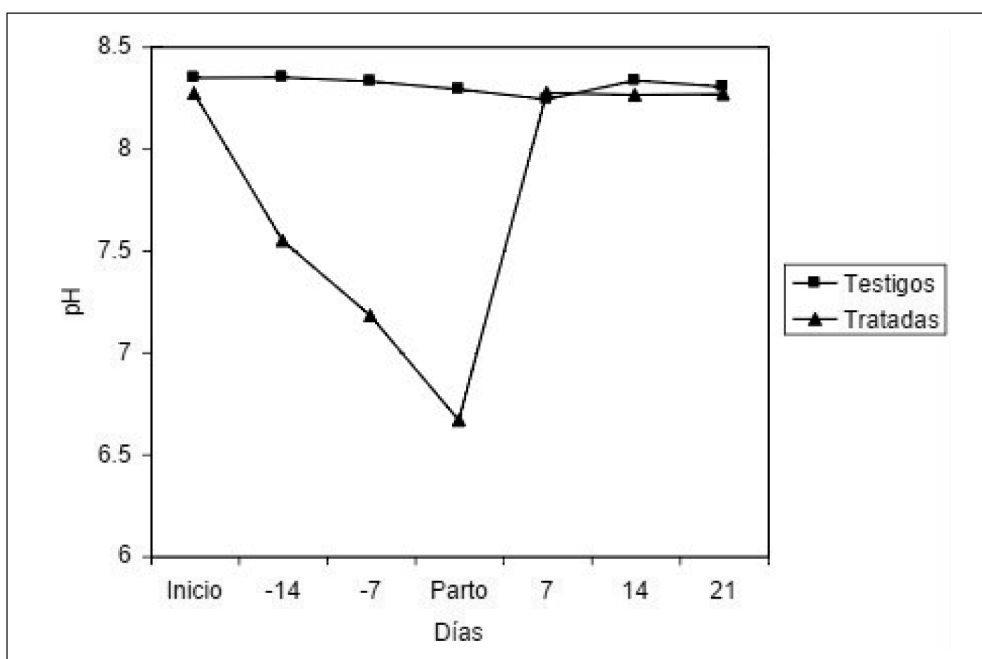


Figura 5. Variación del pH medio en orina en vacas que recibieron dietas acidogénicas en preparto, frente al grupo control.

Fuente: Cravero et al., (2002).

Figure 5. Mean pH variation in urine in cows fed on acidogenic diets in the prepartum as compared to the control group.

Otra forma de prevenir la hipocalcemia tras el parto consiste en alimentar a los animales con dietas bajas en calcio en el periodo preparto. De este modo, conseguimos que los mecanismos homeostáticos no se vean paralizados durante el periodo seco (Figura 6) (Goings et al., 1974; Wiggers et al., 1975; Green et al., 1981; Kichura et al., 1982).

Las necesidades de calcio de la vaca seca de 500 kg son de 33 g/día durante los dos últimos meses de gestación (Kronqvist et al., 2012), relativamente bajas si mencionamos que la mayoría de raciones para vacas secas contienen cantidades superiores de calcio, entorno a 45g/día (Bach y Calsamiglia, 2002). Al superarse las necesidades, la demanda de calcio se

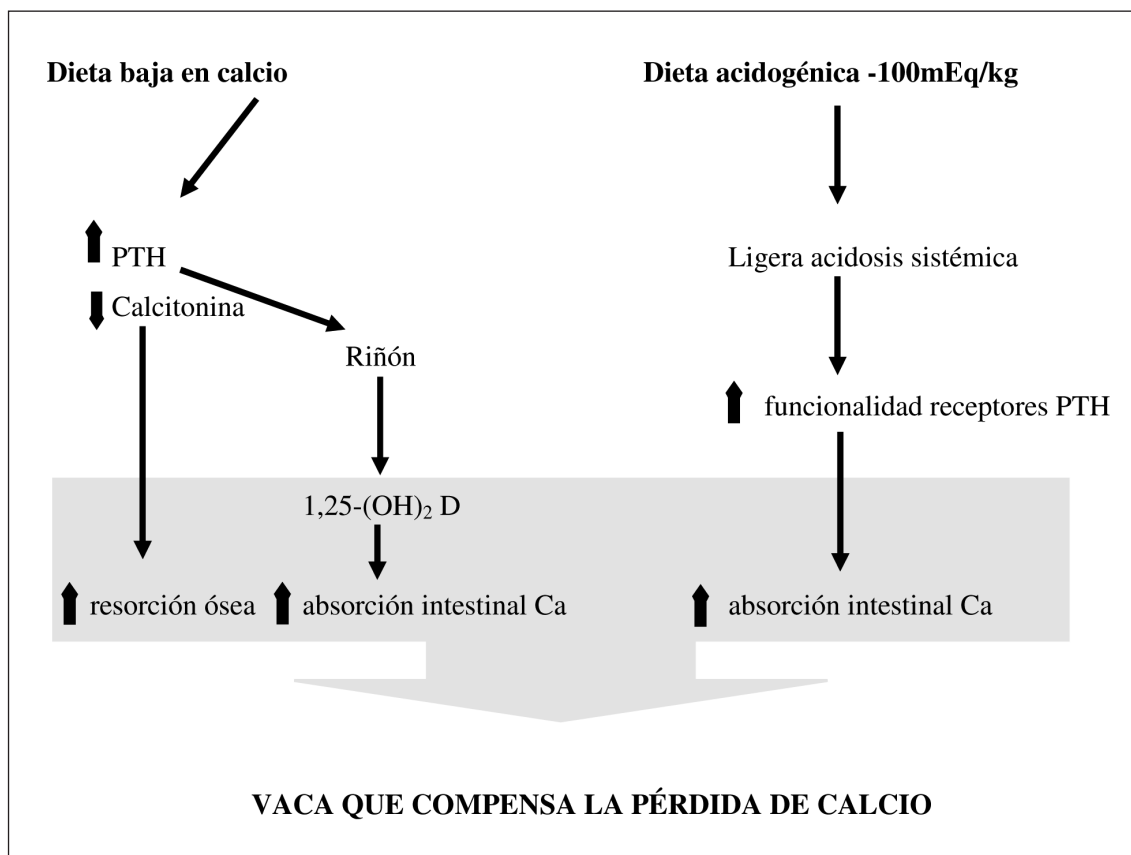


Figura 6. Manejo nutricional recomendado para los animales en el período seco de cara a prevenir la hipocalcemia.

*Figure 6. Recommended nutritional management of animals in the dry period in order to prevent hypocalcemia.*

cubre por mecanismos osmóticos a través del tracto gastrointestinal, quedando los mecanismos homeostáticos prácticamente inactivos. Antes de que se produzca el parto, las necesidades de calcio se ven muy aumentadas debido a la producción de calostro. Esto genera una gran demanda de calcio sérico, que debe ser compensada mediante mecanismos de difusión pasiva del calcio a nivel gastrointestinal; más tarde se activarán los mecanismos homeostáticos para la reabsorción del calcio como son, la vitamina D, que se activa a las 24 horas del parto, y la PTH,

que lo hace a las 48 horas y estimula la reabsorción ósea (Martín-Tereso y Martens, 2014). El problema ocurre porque en algunos animales estos procesos requieren periodos superiores, lo que hace que aparezca la hipocalcemia subclínica. Al reducir la ingesta de calcio a menos de 20 g/día en el secado, los mecanismos homeostáticos se activan antes del parto y la eficacia de absorción y resorción del mineral son más eficientes tras el parto (Green et al., 1981; Kichura et al., 1982). El periodo en el que se consideran necesarias estas concentraciones de calcio reducidas va-

ría según los diferentes autores, pero, en general, se encuentra entre 7 y 14 días (Green et al., 1981; Goings et al., 1974).

Existe, también, un mineral, la zeolita A, que se puede unir al calcio en el tracto gastrointestinal dejándolo indisponible para la absorción, desencadenando un balance negativo de calcio (Overton y Waldron, 2004), de manera que se puede utilizar como aditivo para reducir el calcio en las dietas preparto. En dos estudios realizados por Thilsing-Hansen y Jørgensen (2001) y Thilsing-Hansen et al. (2002), con la administración de 1 kg/día de zeolita A por vaca durante las cuatro semanas anteriores a la fecha prevista del parto y, después de éste, la adición de 250 g de carbonato cálcico los días 1 y 2 postparto, aumentaron las concentraciones de calcio en sangre por encima de 8 mg/dl, con respecto al grupo control que permanecieron en niveles sanguíneos inferiores a los 8 mg/dl.

El balance calcio-fósforo se ha sugerido como factor importante en relación al desarrollo de hipocalcemia. Una relación Ca:P antes del parto baja estimula un aumento del nivel de PTH, contribuyendo a prevenir la hipocalcemia (Barton et al., 1987). Cuando las dietas son ricas en fósforo, pero con niveles de calcio inferiores a 40 g/vaca/día debe tenerse cuidado, ya que los niveles altos de aniones fosfato inhiben la actividad de la enzima 1-hidroxilasa renal que transforma el 25-(OH) D<sub>3</sub> en 1-25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, metabolito, éste, activo que modula la absorción intestinal de calcio y aumenta la movilización ósea de los mecanismos homeostáticos del calcio, lo que desencadena la paresia puerperal (Barton et al., 1987; Kichura et al., 1982).

El magnesio resulta ser otro mineral a valorar en las raciones de cara a la prevención de la hipocalcemia. Una dieta baja en magnesio durante las 3 semanas previas al parto puede producir que aumente el riesgo de las vacas a padecer hipocalcemia (Kronqvist et al., 2012). Son necesarias cantidades adecuadas

de Mg para la secreción de PTH, y así mantener un buen estado de sus receptores y del complejo proteico de estimulación-G (necesario para una respuesta tisular correcta ante el estímulo de la PTH (Mulligan et al., 2006; Kronqvist et al., 2012)). Además, el magnesio es un elemento que forma parte en la síntesis de 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub> ya que contribuye a su hidroxilación (Razzaghi et al., 2012; Martín-Tereso y Martens, 2014). La dieta de las vacas durante el periodo de transición debe contener un 0,35-0,40 % de magnesio sobre materia seca, tanto con sales aniónicas como sin ellas (Calsamiglia et al., 2009). La hipomagnesemia puede reducir la respuesta de los receptores a la PTH; no obstante, no resulta difícil de corregir este déficit en las raciones (Goff y Horst, 2003).

Se han desarrollado también bolos intrarruminales y geles de calcio para suplementar a los animales considerados "en riesgo" de hipocalcemia. Los suplementos orales de calcio se han desarrollado para aprovechar la difusión pasiva del calcio ionizado en el rumen y en el intestino. La difusión pasiva depende de la dosis, y son necesarias cantidades entre 50 y 75 gr de calcio para que tenga lugar dicha difusión (Goff y Horst, 1994). Los compuestos más utilizados son las sales de cloruro de calcio y de propionato de calcio, ambos compuestos contienen una concentración de 36% y 21% de calcio, respectivamente (Risco, 2015).

El cloruro es un potente acidificador metabólico, mejorando la absorción intestinal de calcio y paliando la alcalosis metabólica, que alteraba la función de la PTH (Oetzel y Miller, 2012). En combinación con las sales aniónicas puede provocar acidosis metabólicas, por lo que debe restringir su uso. Además, puede ser corrosivo e incluso provoca necrosis a nivel esofágico (Risco, 2015). El propionato cálcico proporciona menos cantidad de calcio que los bolos de cloruro de calcio, pero resulta ser menos irritante, y no provoca acidosis metabólica, además proporciona ener-

gía al ser un precursor de la glucosa. La mayoría de los bolos intrarruminales de calcio proporcionan entre 53 y 75 g de calcio y 400 g de propionato.

En un estudio desarrollado por Oetzel y Miller (2012) se observó que la administración de dos bolos de 43 g de calcio en forma de cloruro cálcico y sulfato cálcico, reducía la incidencia de enfermedades en los 30 días postparto. Aplicando un bolo después del parto y el segundo entre las 8 y 35 horas después en vacas cojas.

Otro estudio de Sampson *et al.* (2009) obtuvo un incremento del calcio sérico y un descenso del pH urinario al administrar un bolo intrarruminal inmediatamente después del parto y un segundo bolo a las 12 horas postparto.

A pesar de los buenos resultados de los estudios anteriores, se han publicado otras investigaciones en las que no se han obtenido mejoras en las concentraciones de calcio plasmático, así por ejemplo, Stokes y Goff (2001) observó que las vacas suplementadas con 146 g de calcio en forma de propionato de calcio y 300 ml de propilenglicol en el momento del parto, y que evaluaron posteriormente la concentración de calcio y glucosa plasmática, no obtuvieron modificaciones plasmáticas en las concentraciones de calcio entre vacas suplementadas y no suplementadas, ni mejoras en la producción láctea. En la misma línea investigadora, Melendez *et al.* (2003) evaluó el efecto de la administración diferentes presentaciones de calcio (un grupo control no tratado, un segundo grupo al que se administró 60g en forma de cloruro de calcio, y un tercer grupo que recibió 110 g de calcio en forma de propionato de calcio más 400g de propilenglicol) sobre los trastornos relacionados con el parto (retención de placenta, metritis), la producción láctea y la fertilidad; así, se comprobó que las vacas que recibieron calcio no obtuvieron mejores resultados productivos ni reproductivos, ni descensos en la incidencia de enfermedades postparto.

Otros autores (Martinez *et al.*, 2016) obtuvieron buenos resultados en vacas múltiparas con riesgo desarrollar enfermedades postparto (partos distócicos, gemelares, retención de placenta), reduciendo la incidencia de enfermedades del parto e incrementándose la concentración de calcio, sin embargo, en primíparas aumentó el riesgo de sufrir metritis. Esto acontece porque las primíparas son un grupo de bajo riesgo de metritis.

Quedó demostrado en el estudio de Martinez *et al.* (2016) que administrando calcio oral en estos animales, la incidencia de metritis llega a duplicarse, todo ello debido a que la administración de calcio oral conllevaba a un aumento de cuerpos cetónicos, y por ende a una disminución de la actividad de los neutrófilos y disminución de la inmunidad.

Este trabajo junto con otros publicados anteriormente (Goff, 2000; Goff y Horst, 2003; Van Saun, 2007) han puesto de manifiesto que el aumento de las concentraciones de calcio en sangre se produce entre 2 y 8 horas después de recibir el calcio oral. Este efecto corto del calcio en sangre quizás pueda explicar los diferentes resultados obtenidos por los trabajos antes expuestos (Risco, 2015), por lo que sería necesario una mayor investigación sobre el valor del suplemento de calcio oral en la salud del vacuno lechero durante el postparto.

Después de haber comentado las diferentes estrategias de prevención de la hipocalcemia (tabla 1), durante el periodo de transición, es momento de aclarar que la mejor manera de prevenir la hipocalcemia subclínica postparto es adecuar el manejo y la alimentación, más allá de cualquier recomendación farmacológica. Y así lo han puesto de manifiesto Østergaard *et al.* (2004), en su trabajo estudiaron los efectos económicos de distintas estrategias de prevención de la hipocalcemia en 24 granjas comerciales y observaron un mayor beneficio económico en las granjas que utilizaban sales aniónicas, en contraposición a las que sólo se utilizaban calcio oral. También se ha



Tabla 1. Eficacia de diferentes estrategias preventivas para prevenir la hipocalcemia subclínica  
 Table 1. Efficacy of different preventive strategies to prevent subclinical hypocalcemia

Autor	Tamaño del estudio	Estrategia preventiva utilizada	Prevalencia de la hipocalcemia subclínica
Oetzel y Miller, 2012	$n = 927x^1 = 431x^2 = 496$	1	++
Martinez et al., 2016	$n = 450x^1 = 300x^2 = 150$	1	++
Razzaghi et al., 2012	$n = 24x^1 = 12x^2 = 12$	2	+++
Weich et al., 2013	$n = 53x^1 = 34x^2 = 19$	2	+++
Martín-Tereso et al., 2014	$n = 45x^1 = -x^2 = -$	2	-
Wilkens et al., 2012	$n = 56x^1 = 27x^2 = 29$	3	+++
Rerat y Schlegel, 2014	$n = 24x^1 = 12x^2 = 12$	3	+
Weiss et al., 2015	$n = 50x^1 = 35x^2 = 15$	3	+

$n$  = número de animales utilizados;  $X^1$  = grupo de animales sometidos a tratamiento;  $X^2$  = grupo control. 1 = Calcio Oral; 2 = Suplemento con sales aniónicas; 3 = Suplemento con vitamina D y sales aniónicas. +++ Disminuyen la prevalencia de la hipocalcemia subclínica de forma muy marcada; ++ Disminuyen la prevalencia de la hipocalcemia subclínica; + Apenas disminuyen la prevalencia de la hipocalcemia subclínica; - No han tenido efecto sobre la hipocalcemia subclínica.

propuesto, por parte de Sørensen et al. (2002), la combinación de sales aniónicas y calcio oral, pero se ha demostrado que los posibles beneficios de esa combinación no parecen justificar ese gasto económico (Melendez et al., 2002; Østergaard et al., 2004).

### Últimas estrategias de prevención

Una de las estrategias probadas, que buscaban ser un tratamiento novedoso para la hipocalcemia, fue la administración de somatotropina recombinante bovina antes del parto para intentar prevenir enfermedades del puerperio, como la hipocalcemia, pero no se conocen resultados satisfactorios, por los que no es recomendable (Gohary et al., 2014), además de estar prohibida en la Unión Europea.

Otra de las estrategias en desarrollo que se está investigando es la utilidad de anhídrido difructosa III durante el postparto temprano, ya que facilita la absorción de calcio a nivel intestinal por vía paracelular, por transporte pasivo a través de las uniones estrechas de las células dependiente del gradiente de calcio (Teramura et al., 2015). Esto podría resultar especialmente importante en vacas con varios partos, ya que los receptores intestinales para la vitamina D disminuyen con la edad del animal (Goff, 2000). En este estudio realizado por Teramura et al. (2015) se suplementó a un grupo de vacas con 40 gramos diarios de anhídrido difructosa III por vaca, desde el día 14 antes del parto hasta el día 6 postparto. Se vio que, en las vacas, de varios partos, suplementadas con anhídrido difructosa III los niveles de calcio tras el parto volvían más rápidamente a 9 g/dl que en el



grupo control, indicando que el anhídrido difructosa III promueve la absorción intestinal de calcio inmediatamente después del parto. No obstante, las concentraciones del marcador de la resorción ósea (telopéptido N-terminal del colágeno tipo I -NTX-) en suero no variaron entre los dos grupos, de modo que la resorción ósea no se veía aumentada. Por ello, se asocia el anhídrido difructosa III con la vía paracelular de absorción de calcio en el intestino (Teramura *et al.*, 2015), y por todo ello, afirman los autores que el anhídrido difructosa III es un aliado potencial de cara a combatir la hipocalcemia en vacas de varios partos.

Recientemente, se ha publicado un estudio en el que se evaluó la exposición de las vacas de leche en parto a la luz y su efecto sobre la vitamina D<sub>3</sub> y el nivel de calcio sérico en el posparto (Özçelik *et al.*, 2017). De un total de 20 animales en el periodo seco se dividieron aleatoriamente en dos grupos: el grupo tratamiento, formado por 10 vacas alojadas en corrales abiertos y expuestas a la luz del sol durante 10 días antes del parto, y otras diez vacas control, estabuladas y sin acceso al exterior. Se comprobó que el grupo alojado en el exterior tuvo mayores concentraciones de vitamina D en el momento del parto, así como concentraciones superiores de calcio que el grupo control. Sin embargo, la producción láctea y otros metabolitos analizados (como la glucosa, los beta-hidroxibutirato y los ácidos grasos) no se vieron afectados por la exposición a la luz solar de las vacas del estudio (Özçelik *et al.*, 2017).

Como última estrategia en desarrollo se incluye el papel de la serotonina en la mediación de los niveles de calcio circulantes. En un trabajo reciente se ha establecido una correlación positiva entre la serotonina y la proteína relacionada con la hormona PTH (PTHrP) –encargada de iniciar la resorción ósea– y de éstas con las concentraciones de calcio en el momento del parto (Weaver *et al.*, 2016). En di-

cho estudio se mantiene la hipótesis de que la serotonina aumenta el transporte de calcio al interior de las células epiteliales de la glándula mamaria y desde éstas hacia la leche. De este modo, se produce una disminución de la concentración del calcio que dará lugar a la estimulación de la resorción ósea de este mineral; por lo que se produce una correlación negativa entre la concentración de serotonina y la incidencia de hipocalcemia (Weaver *et al.*, 2016). Los mecanismos por los que la serotonina actúa sobre los niveles de calcio aún están por descifrar, ya que son bastante complejos.

En la actualidad se está estudiando la suplementación con 5-hidroxi-L-triptófano en el periodo de transición como posible terapia para la hipocalcemia, ya que se ha visto que contribuye a la movilización de calcio desde el hueso en ratas (Laporta *et al.*, 2013). El 5-hidroxi-L-triptófano es un precursor de la serotonina, la cual actúa como un regulador de la lactación y un mediador en la resorción ósea. En el estudio realizado por Laporta *et al.* (2013) se quería determinar si la suplementación de la dieta de las vacas paridas con este precursor podría incrementar la resorción ósea y, con ello, mantener unos niveles de calcio iónico apropiados durante los primeros días de lactación. Se demostró que, en ratas, la administración de 5-hidroxi-L-triptófano en el periodo de transición consigue aumentar los niveles de serotonina y de PTHrP, dando lugar a un aumento de la captación de calcio por parte de la glándula mamaria y a un incremento de la resorción ósea (Laporta *et al.*, 2013). Por esta razón, se cree que la suplementación con 5-hidroxi-L-triptófano posibilita también en vacas un aumento de la función del sistema serotoninérgico, induciendo la movilización de calcio óseo; no obstante, deben llevarse a cabo más estudios experimentales en vacas para confirmar esta posibilidad.

## Conclusiones

A la vista de lo expuesto, se puede decir que la hipocalcemia subclínica es un importante trastorno metabólico mineral durante el periodo de transición de la vaca lechera de alta producción, con una incidencia alrededor del 75% de animales con valores de calcio por debajo de 8,5 mg/dl.

La hipocalcemia subclínica puede tener consecuencias sobre la salud de la vaca, apareciendo un aumento en la incidencia de enfermedades peripartales (cetosis, desplazamiento de abomaso, metritis, retención placentaria etc.).

El diagnóstico más eficaz para monitorizar la hipocalcemia subclínica es la valoración del calcio en sangre, considerándose un valor de alarma una concentración de calcemia inferior a 8,5 mg/dl.

La administración de sales aniónicas o dieta DCAD cuando se aplica, debe comenzar tres semanas antes del parto. Esta estrategia mejora la disponibilidad del calcio en el periodo de transición, consecuencia de la acidosis metabólica que acontece, pero sin olvidar que se debe controlar la acidificación de la dieta mediante el pH urinario, que estará entre 6,2 y 6,8. La revisión de diversos autores indica la fiabilidad y bajo coste económico de ésta medida preventiva.

La administración de bolos o geles orales únicamente tienen utilidad en aquellos animales considerados en riesgo de padecer hipocalcemia, aunque los resultados son contradictorios.

Las nuevas estrategias preventivas revisadas como la serotonina, el anhídrido difructosa III y el 5-hydroxi-L-triptófano están en pleno proceso de desarrollo, por lo que es necesario plantear en un futuro mayor número de estudios y éstos con una mayor profundidad para darles validez externa.

## Bibliografía

- Bach A, Calsamiglia (2002). Manual de racionamiento para el vacuno lechero. Ed. Servet, Zaragoza, España. pp. 75-76.
- Barton BA, Jorgensen NA, DeLuca HF (1987). Impact of prepartum dietary phosphorus in take on calcium homeostasis at parturition. *Journal of Dairy Science*, 70(6): 1186-1191.
- Block E (1984). Manipulating dietary anions and cations for prepartum dairy cows to reduce incidence of milk fever. *Journal of Dairy Science* 67: 2939-2948.
- Calsamiglia S, Bach A, de Blas C, Fernández C, García-Rebollar P (2009). Necesidades nutricionales del vacuno lechero durante el secado y la transición. En: Necesidades nutricionales para rumiante de leche. [Ed. Federación española para el desarrollo de la Alimentación Animal (FEDNA)], pp. 28-30. Ediciones Peninsular SL, Madrid, España.
- Chamberlin WG, Middleton JR, Spain JN, Johnson GC, Eilersieck MR, Pithua P (2013). Subclinical hypocalcemia, plasma biochemical parameters, lipid metabolism, postpartum disease, and fertility in postparturient dairy cows. *Journal of Dairy Science* 96: 7001-7013.
- Chan PS, West JW, Bernard JK (2006). Effect of prepartum dietary calcium on intake and serum and urinary mineral concentrations of cows. *Journal of Dairy Science* 89: 704-713.
- Cifuentes M, Rojas CV (2008). Antilipolytic effect of calcium-sensing receptor in human adipocytes. *Molecular and Cellular Biochemistry* 319: 17-21.
- Corbellini C (2000). Influencia de la nutrición en las enfermedades de la producción de las vacas lecheras en transición. En: Book of Abstracts of the XXI Congreso Mundial de Buiatría, 4-8 de diciembre, Punta de Este, Uruguay, pp. 689: 16.
- Cravero BF, Pardini CR, Mina R, Carrizo Bosio M, Rodríguez V, Misiunas S, Aimar V, Pozzo L (2002). Efecto del suministro de sales aniónicas en el parto de vacas lecheras en pastoreo de alfalfa. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/94504624/Efecto-Del-Suministro-de-Sa>

- les-Anionicas-en-El-Preparto-de-Vacas-Lecheras (Consultado: 20 febrero 2018).
- Curtis CR, Erb HN, Sniffen CJ, Smith RD, Powers PA, Smith MC, White ME, Hillman RB, Pearson EJ (1983). Association of parturient hypocalcemia with eight periparturient disorders in Holstein cows. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 183: 559-561.
- De Blas C, Resch C, Amor J, García P (1999). Utilización de sales aniónicas en dietas para vacas secas. *Producción Animal* 141: 48-58.
- DeGaris PJ, Lean IJ (2008). Milk fever in dairy cows: a review of pathophysiology and control principles. *The Veterinary Journal* 176: 58-69.
- Drackley JK (1999). Biology of dairy cows during the transition period: the final frontier? *Journal of Dairy Science* 82: 2259-2273.
- Ducusin RJ, Uzuka Y, Satoh E, Otani M, Nishimura M, Tanabe S, Sarashina T (2003). Effects of extracellular Ca<sup>2+</sup> on phagocytosis and intracellular Ca<sup>2+</sup> concentrations in polymorpho nuclear leukocytes of postpartum dairy cows. *Research in Veterinary Science* 75(1): 27-32.
- Fenwick JC, Vermette MG (1989). Vitamin D3 and the renal handling of phosphate in American eels. *Fish Physiology and Biochemistry* 7(1-6): 351-358.
- Ferguson JD, Galligan DT, Thomsen N (1994). Principal descriptors of body condition score in holstein cows. *Journal of Dairy Science* 77(9): 2695-2703.
- Fürll M, Läkel LJ, Bauerfeld J, Groppe B (1996). Prophylaxis of parturient paresis by means of anions rations. *Praktischer Tierarz Collegium Veterinarium* 26(77): 31-34.
- Gelfert CC, Staufenbiel R (2008). The role of dietary calcium in the use of anionic salts to prevent parturient paresis in dairy cows. *Berliner und Münchner Tierärztliche Wochenschrift*. 121: 256-262.
- Goff JP, Horst RL, Reinhardt TA (1987). The pathophysiology prevention of milk fever. *Veterinary Medicine* 82: 943.
- Goff JP (1992). Cation-anion difference of diets and its influence on milk fever and subsequent lactation: the good and bad news. En: *Book of Abstract Proceeding*. Cornell. Nutrition. Conference. Cornell, USA., pp. 148-159.
- Goff JP, Horst RL (1994). Calcium salts for treating hypocalcemia: carrier effects, acid-base balance, and oral versus rectal administration. *Journal of Dairy Science* 77: 1451-1456.
- Goff JP (2000). Pathophysiology of calcium and phosphorus disorders. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 16(2): 319-337.
- Goff JP, Horst RL (2003). Role of acid-base physiology on the pathogenesis of parturient hypocalcaemia (milk fever) – the DCAD theory in principal and practice. *Acta Veterinaria Scandinavica* 97: 51-56.
- Goff JP (2004). Macromineral disorders of the transition cow. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 20: 471-494.
- Goff JP (2008). The monitoring, prevention, and treatment of milk fever and subclinical hypocalcemia in dairy cows. *The Veterinary Journal* 176(1): 50-57.
- Gohary K, LeBlanc SJ, Lissemore KD, Overton MW, Von Massow M, Duffield TF (2014). Effect of prepartum administration of recombinant bovine somatotropin on health and performance of lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science* 97(10): 6231-6241.
- Goings RL, Jacobson NL, Beitz DC, Littledike ET, Wiggers KD (1974). Prevention of parturient paresis by a prepartum, calcium-deficient diet. *Journal of Dairy Science* 57(10): 1184-1188.
- Guterbok WM (2004). Diagnosis and treatment programs for fresh cows. *The veterinary clinics of north America: Food Animal Practice* 20(3): 605-26.
- Green HB, Horst RL, Beitz DC, Littledike ET (1981). Vitamin D metabolites in plasma of cows fed a prepartum low-calcium diet for prevention of parturient hypocalcemia. *Journal of Dairy Science* 64(2): 217-226.
- Grummer RR, Wiltbank MC, Fricke PM, Watter RD, Silva-Del-Rio N (2010). Management of dry and transition cows to improve energy balance and reproduction. *Journal Reproduction and Development* 56(2010): S22-S28.

- Grünberg W, Donkin SS, Constable PD (2011). Periparturient effects of feeding a low dietary cation-anion difference diet on acid-base, calcium, and phosphorus homeostasis and on intravenous glucose tolerance test in high-producing dairy cows. *Journal of Dairy Science* 94: 727-745.
- Horst RL, Goff JP, Reinhardt TA (1990). Advancing age results in reduction of intestinal and bone 1, 25-dihydroxyvitamin D receptor. *Endocrinology* 126(2): 1053-1057.
- Horst RL, Goff JP, Reinhardt TA (1994). Calcium and vitamin D metabolism in dairy cow. *Journal of Dairy Science* 77:1936-1951.
- Horst RL, Goff JP, Reinhardt TA, Buxton DR (1997). Strategies for preventing milk fever in dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 80(7): 1269-1280.
- Houe H, Østergaard S, Thilising-Hansen T, Jørgensen RJ, Larsen T, Sørensen JT, Agger JF, Blom JY (2001). Milk fever and subclinical hypocalcaemia-an evaluation of parameters on incidence risk, diagnosis, risk factors and biological effects as input for a decision support system for disease control. *Acta Veterinaria Scandinavica* 42:1-29.
- Jawor PE, Huzzey JM, LeBlanc SJ, von Keyserlingk MA (2012). Associations of subclinical hypocalcemia at calving with milk yield, and feeding, drinking, and standing behaviors around parturition in Holstein cows. *Journal of Dairy Science* 95(3): 1240-1248.
- Kamgarpour R, Daniel RC, Fenwick DC, McGuigan K, Murphy G (1999). *Post partum* subclinical hypocalcaemia and effects on ovarian function and uterine involution in a dairy herd. *The Veterinary Journal* 158(1): 59-67.
- Kehrli ME, Nonnecke BJ, Roth JA (1989). Alterations in bovine neutrophil function during the periparturient period. *American Journal Veterinary Research* 50: 207-214.
- Kichura TS, Horst RL, Beitz DC, Littledike ET (1982). Relationship between prepartal dietary calcium and phosphorus, vitamin D metabolism, and parturient paresis in dairy cows. *The Journal of Nutrition* 112(3): 480-487.
- Kimura K, Reinhardt TA, Goff JP (2006). Parturition and hypocalcemia blunts calcium signals in immune cells of dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 89(7): 2588-2595.
- Kogawa M, Findlay DM, Anderson PH, Ormsby R, Vincent C, Morris HA, Atkins GJ (2010). Osteoclastic metabolism of 25(OH)-vitamin D3: a potential mechanism for optimization of bone resorption. *Endocrinology* 151: 4613-4625.
- Kronqvist C, Emanuelson U, Tråvén M, Spörndly R, Holtenius K (2012). Relationship between incidence of milk fever and feeding of minerals during the last 3 weeks of gestation. *Animal* 6(8): 1316-1321.
- Laporta J, Peters TL, Weaver SR, Merriman KE, Hernandez LL (2013). Feeding 5-hydroxy-L-tryptophan during the transition from pregnancy to lactation increases calcium mobilization from bone in rats. *Domestic Animal Endocrinology* 44(4): 176-184.
- Law FM, Moate PJ, Leaver DD, Diefenbach-Jagger H, Grill V, Ho PW, Martin TJ (1991). Parathyroid hormone-related protein in milk and its correlation with bovine milk calcium. *Journal of Endocrinology* 128(1): 21-26.
- Martig J (2005). Paresia puerperal hipocalcémica. En: *Medicina Interna y Cirugía del bovino volumen 2*. (Ed. Dirksen G, Gründer HD, Stöber M), pp 1129. Editorial Intermédica, Buenos Aires, República Argentina.
- Martín-Tereso J, Martens H (2014). Calcium and magnesium physiology and nutrition in relation to the prevention of milk fever and tetany (dietary management of macrominerals in preventing disease). *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 30(3): 643-670.
- Martín-Tereso J, ter Wijlen H, van Laar H, Verstegen MW (2014). Periparturient calcium homeostasis of multiparous dairy cows fed rumen-protected rice bran or a lowered dietary cation/anion balance diet before calving. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 98(4): 775-784.
- Martinez N, Risco CA, Lima FS, Bisinotto RS, Greco LF, Ribeiro ES, Maunsell F, Galvão K, Santos JE (2012). Evaluation of periparturient calcium status, energetic profile, and neutrophil function in dairy cows at low or high risk of developing uterine disease. *Journal of Dairy Science* 95(12): 7158-7172.
- Martinez N, Sinedino LD, Bisinotto RS, Daetz R, Lopera C, Risco CA, Galvão KN, Thatcher WW, San-

- tos JE (2016). Effects of oral calcium supplementation on mineral and acid-base status, energy metabolites, and health of postpartum dairy cows. *Journal of Dairy Science* 99(10): 8397-8416.
- Melendez P, Donovan GA, Risco CA, Hall MB, Littell R, Goff JP (2002). Metabolic responses of transition Holstein cows fed anionic salts and supplemented at calving with calcium and energy. *Journal of Dairy Science* 85: 1085-1092.
- Melendez P, Donovan GA, Risco CA, Littell R, Goff JP (2003). Effect of calcium-energy supplements on calving-related disorders, fertility and milk yield during the transition period in cows fed anionic diets. *Theriogenology* 60: 843-854.
- Miller WJ (1979). Forages and Roughages for dairy cattle. En: *Dairy Cattle feeding and nutrition* (Ed. Cunha TJ), pp. 221-252. Editorial Academic Press. New York San Francisco.
- Mulligan FJ, O'Grady L, Rice DA, Doherty ML (2006). A herd health approach to dairy cow nutrition and production diseases of the transition cow. *Animal Reproduction Science* 96(3-4): 331-353.
- Oetzel GR (1988). Parturient paresis and hypocalcemia in ruminant livestock'. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 4(2): 351-364.
- Oetzel GR, Miller BE (2012). Effect of oral calcium bolus supplementation on early-lactation health and milk yield in commercial dairy herds. *Journal of Dairy Science* 95(12): 7051-7065.
- Østergaard S, Sørensen JT, Hindhede J, Houe H (2004). Control strategies against milk fever in dairy herds evaluated by stochastic simulation. *Livestock Production Science* 86: 209-223.
- Overton TR, Waldron MR (2004). Nutritional Management of Transition Dairy Cows: Strategies to Optimize Metabolic Health. *Journal of Dairy Science* 87: 105-119.
- Özçelik R, Bruckmaier RM, Hernández-Castellano LE (2017). Prepartum daylight exposure increases serum calcium concentrations in dairy cows at the onset of lactation. *Journal of Animal Science* 95(10): 4440-4447.
- Ramberg CF, Johnson EK, Fargo RD, Kronfeld DS (1984). Calcium homeostasis in cows, with special reference to parturient hypocalcemia. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 246(5): R698-R704.
- Razzaghi A, Aliarabi H, Tabatabaei MM, Saki AA, Valizadeh R, Zamani P (2012). Effect of dietary cation-anion difference during prepartum and postpartum periods on performance, blood and urine minerals status of holstein dairy cow. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences* 25(4): 486-495.
- Rerat M, Schlegel P (2014). Effect of dietary potassium and anionic salts on acid-base and mineral status in periparturient cows. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 98(3): 458-466.
- Risco C (2004). Management of the postpartum dairy cow to maximize pregnancy rate. *Book of Abstracts of the Florida Dairy Reproduction Road Show, 2-5 de marzo, Florida, USA.* pp. 10.
- Risco C (2015). Calving management from the employee perspective and effect of hypocalcemia on immune function and metritis in dairy cows. *Book of Abstracts of the XX Congreso internacional ANEMBE de medicina bovina, 7-8 de mayo, Burgos, España.* pp. 58-65.
- Rodríguez EM, Aris A, Bach A (2017). Associations between subclinical hypocalcemia and postparturient diseases in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 100(9): 7427-7434.
- Rude RK (1998). Magnesium deficiency: a cause of heterogeneous disease in humans. *Journal of Bone and Mineral Research* 13(4): 749-758.
- Sayeed MM (2000). Exuberant Ca<sup>2+</sup> signaling in neutrophils: A cause for concern. *Physiology* 15(3): 130-136.
- Sachs M, Bar A, Cohen R, Mazur Y, Mayer E, Hurwitz S (1977). Use of 1 alpha-hydroxycholecalciferol in the prevention of bovine parturient paresis. *American Journal of Veterinary Research* 38: 2039-2041.
- Sampson JD, Spain JN, Jones C, Carstesen L (2009). Effects of calcium chloride and calcium sulfate in an oral bolus given as a supplement to post partum dairy cows. *Veterinary Therapeutics* 10(3).



- Sørensen JT, Østergaard S, Houe H, Hindhede J (2002). Expert opinions of strategies for milk fever control. *Preventive Veterinary Medicine* 55: 69-78.
- Stokes RS, Goff JP (2001). Evaluation of Calcium Propionate and Propylene Glycol administered in to the Esophagus of dairy cattle at calving. *The Professional Animal Scientist* 17: 115-122.
- Teramura M, Wynn S, Reshalaitihan M, Kyuno W, Sato T, Ohtani M, Kawashima C, Hanada M (2015). Supplementation with difructose anhydride III promotes passive calcium absorption in the small intestine immediately after calving in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 98(12): 8688-8697.
- Thilsing-Hansen T, Jørgensen RJ (2001). Hot topic: prevention of parturient paresis and subclinical hypocalcemia in dairy cows by zeolite A administration in the dry period. *Journal of Dairy Science* 84(3): 691-693.
- Thilsing-Hansen T, Jørgensen RJ, Enemark JM, Larsen T (2002). The effect of zeolite A supplementation in the dry period on periparturient calcium, phosphorus, and magnesium homeostasis. *Journal of Dairy Science* 85(7): 1855-1862.
- Van Saun RJ (2007). Metabolic and nutritional diseases of the puerperal period. En: *Current Therapy in Large Animal Theriogenology* (Ed. Youngquist RS, Threlfall WR), pp. 355-378. St Louis: Saunders.
- Vagnoni DB, Oetzel GR (1998). Effects of dietary cation-anion difference on the acid-base status of dry cows. *Journal of Dairy Science* 81: 1643-1652.
- Weaver SR, Laporta J, Moore SA, Hernandez LL (2016). Serotonin and calcium homeostasis during the transition period. *Domestic Animal Endocrinology* 56: 147-154.
- Weich W, Block E, Litherland NB (2013). Extended negative dietary cation-anion difference feeding does not negatively affect postpartum performance of multiparous dairy cows. *Journal of Dairy Science* 96(9): 5780-5792.
- Weiss WP, Azem E, Steinberg W, Reinhardt TA (2015). Effect of feeding 25-hydroxyvitamin D3 with a negative cation-anion difference diet on calcium and vitamin D status of periparturient cows and their calves. *Journal Dairy Science* 98(8): 5588-5600.
- Wiggers KD, Nelson DK, Jacobsen NL (1975). Prevention of parturient paresis by a low calcium diet prepartum: A field study. *Journal of Dairy Science* 58: 430-431.
- Wilkins MR, Oberheide I, Schröder B, Azem E, Steinberg W, Breves G (2012). Influence of the combination of 25-hydroxyvitamin D3 and a diet negative in cation-anion difference on periparturient calcium homeostasis of dairy cows. *Journal of Dairy Science* 95(1): 151-164.

(Aceptado para publicación el 4 de mayo de 2018)