

Ciclo de Conferencias virtuales SOMEVE en Grandes Animales 2020

## Hipocalcemia puerperal bovina e hipofosfatemia: aspectos nutricionales

### *Bovine puerperal hypocalcemia and hypophosphatemia: nutritional aspects*

Nicolás Caggiano

Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Veterinarias. Cátedra de Fisiología Animal y Bioquímica Fisiológica.  
Chorroarín 280. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

e-mail: ncaggiano@fvet.uba.ar

#### INTRODUCCIÓN

En este trabajo abordaremos la Hipocalcemia Puerperal Bovina (HPB) e hipofosfatemia desde aspectos fisiológicos, fisiopatológicos y su relación con la nutrición. Para ello dividiremos en tres períodos el desarrollo de este texto. En primer lugar, vamos a hablar del posparto inmediato, que es donde se va a asentar principalmente esta patología y donde tendremos que instaurar una serie de propuestas terapéuticas para tratar de revertir este suceso patológico. A su vez hablaremos de algunas propuestas profilácticas durante este periodo para el caso en el que no hayamos realizado ningún tipo de profilaxis en etapas previas. En segundo lugar, atravesaremos rápidamente la etapa de lactancia del animal donde abordaremos distintos puntos que van a estar relacionados, no con la lactancia actual, sino que van a tener un impacto en la próxima lactancia del animal. Por último, hablaremos de la etapa de parto donde veremos que es la etapa de mayor importancia a la hora de instaurar una serie de medidas nutricionales para prevenir el desarrollo de la HPB.

#### ETAPA I: POSPARTO INMEDIATO

En este período que se encuentra inmediatamente después del parto, hablaremos de un caso clínico: Margarita. Margarita es una vaca Holando Argentino de 4 partos que a la anamnesis presentaba un parto reciente, no se había realizado ningún tipo de manejo durante el parto y lo que sí se acordaban era que Margarita era una vaca muy productora. A la inspección observamos que el animal estaba en decúbito esternal, anoréxico, deshidratado, taquicárdico, disneico y con atonía ruminal. Esta signología puede ser compatible con un proceso de paresia hipocalcémica. Para confirmar el diagnóstico se tomó una muestra de sangre, previo al tratamiento del animal. Al evaluar la calcemia ésta se encontraba por debajo de los límites fisiológicos<sup>1</sup>. Los niveles de calcio a nivel plasmático en los bovinos van de 8.5 mg/dl a 10.5 mg/dl. Estos valores, según distintos autores<sup>2,3</sup>, pueden ir de los 8 mg/dl hasta los 12 mg/dl. Debemos tener en cuenta que, si tomáramos una muestra de sangre a un grupo de vacas multíparas entre las 24 y las 48 horas postparto, seguramente la mayoría de ellas tendrían niveles por debajo del límite inferior de la calcemia sin ningún tipo de signología clínica y que, muchas de ellas, retornarían estos valores dentro de los límites fisiológicos a las horas

posteriores<sup>4</sup>. Además de la concentración plasmática de calcio, es importante conocer cómo se distribuye el calcio presente a nivel plasmático. Aproximadamente un 50% del calcio se encuentra ionizado, que es el fisiológicamente activo; un 40% se encuentra unido a albúmina y se lo considera no difusible; y el 10% restante es no ionizado y se encuentra formando sales principalmente de fosfato. El calcio no difusible es muy importante durante el manejo preparto, como veremos más adelante, ya que ese calcio queda unido a las proteínas plasmáticas y no puede atravesar la barrera endotelial, pero puede ser influenciado mediante la utilización de sales aniónicas. El calcio ionizado puede difundir a través de la barrera endotelial, también va a ser importante en esta patología sobre todo cuando tratemos la terapéutica con diversas sales de calcio<sup>5</sup>.

Si bien en este trabajo hablamos solamente del calcio y del fósforo, dentro de la fisiopatología de los fenómenos carenciales minerales, debemos saber que el metabolismo mineral trabaja en forma de red y que los desequilibrios o desbalances generados en algún mineral de forma puntual pueden llegar a generar trastornos en el resto de los minerales. Esto hace que las enfermedades metabólicas minerales sean complejas desde su punto de vista fisiopatológico, pero también lo sean desde el punto de vista profiláctico, porque a la hora de estabilizar los niveles de ciertos minerales podemos estar afectando los niveles de otros.

Cuando hablamos de problemas asociados a la carencia de calcio de forma clásica nos centramos principalmente en disfunciones músculo esqueléticas. Esto se debe a que el calcio regula los canales de sodio a nivel de la placa neuromotora modificando la permeabilidad de ese catión tan importante para la contracción muscular. Ante leves disminuciones de la calcemia, como puede ocurrir en la eclampsia en la hembra canina, o en las primeras fases de la HPB, vamos a observar que la transmisión nerviosa aumenta. Esto sucede porque al disminuir la concentración de calcio extracelular, éste deja de bloquear el ingreso del sodio a la terminal axónica, de esta forma aumenta la concentración de sodio intracelular generando la despolarización de la fibra muscular con más facilidad. Entonces, en la primera fase de la HPB, lo que vamos a observar es un aumento en la excitabilidad. Esto se traduce en la observación de algunos temores en distintas partes del cuerpo del animal. Pero a medida que la calcemia continúa su descenso, llegando a niveles por debajo de 5 mg/dl, esto termina afectando la liberación de

acetilcolina a nivel del axón, debido a que la liberación de acetilcolina de sus vesículas de almacenamiento es un proceso calcio dependiente. Es decir, no hay liberación de acetilcolina. Al no haber liberación de acetilcolina, ésta no se une a los receptores nicotínicos musculares. Por lo que la contracción muscular no ocurre, razón por la cual observamos este tipo de parálisis flácida característica de la HPB<sup>6</sup>.

De lo desarrollado previamente puede surgir la siguiente inquietud: ¿por qué Margarita tuvo un gran descenso de la calcemia y tiene comprometida su neuroexcitabilidad? Dicha pregunta podríamos abordarla de la siguiente manera: cuando observamos qué sucede con una vaca preparto vemos que tiene un requerimiento diario de calcio de 20 g. De los 20 g que consume en el preparto, 8 g son excretados a través de la materia fecal y un feto en el último tercio de la gestación requiere unos 4 a 5 g por día. A su vez, estos animales tienen entre 15 y 20 g de calcio de fácil disponibilidad, utilizado como reserva ante distintas situaciones en las cuales se requieren de niveles de calcio mayores para cumplir con ciertas funciones vitales del animal. Este requerimiento se ve rápidamente modificado por el desencadenamiento del parto, esto hace que rápidamente pueda pasar a 100 g o más de calcio por día<sup>7</sup>. El drástico cambio en los requerimientos del animal se debe a que los niveles de producción se modifican sustancialmente. Si bien luego del parto la producción aumenta, previamente en ese animal se desarrolló la calostrogénesis o lactogénesis I. Esto es clave, ya que el calostro es una secreción que tiene una cantidad de calcio de 2 a 2.2 g de calcio por cada litro producido<sup>5</sup>.

Por lo tanto, es muy importante conocer cómo se dan estos ajustes homeostáticos en animales de alta producción y para ello es fundamental conocer cómo se regula la calcemia. El metabolismo calcio-fosfórico está principalmente regulado por la parathormona (PTH). Cuando se produce un descenso de la calcemia deja de inhibirse el receptor calcio sensible de las células principales de la glándula paratiroides y se libera la PTH<sup>8</sup>. Los primeros efectos que vamos a observar de esta hormona son a nivel renal aumentando la reabsorción de calcio. En tan solo minutos esta acción se pone en marcha. Esta velocidad se debe al reclutamiento de transportadores que se encuentran principalmente en el túbulo contorneado distal. Otra acción muy importante que tiene la PTH a nivel renal es la de hidroxilar en la posición 1 al 25-hidroxicalciferol y, de esta forma, activar a la vitamina D. Esta última, a nivel intestinal activa canales favoreciendo la absorción de calcio<sup>9</sup>. Estos canales se sintetizan tanto para expresarse a nivel apical como en basolateral. También la vitamina D activa aumenta la síntesis de una proteína denominada calbindina que es la encargada de unirse al calcio absorbido y facilita así, la generación de un gradiente para que se continúe la absorción a nivel apical. Estas acciones se instauran en unas horas. Por último, se desarrollan las acciones a nivel óseo. Estas acciones tardan días en instaurarse y son llevadas a cabo por la maduración de los osteoclastos. Podríamos decir que este efecto a nivel óseo es uno de los más importantes para mantener la homeostasis calcio-fosfórica en los animales domésticos. Su activación lleva días ya que el proceso de maduración y activación osteoclástica es un proceso lento<sup>10</sup>.

Otro agente de este tipo de regulación clásica del equilibrio calcio-fosfórico es el péptido relacionado con la parathormona (PTHrP). Este péptido tiene la capacidad de unirse a los receptores de parathormona y es sintetizado y liberado por la propia glándula mamaria. Esto tiene cierta lógica, ya que es la propia glándula mamaria la que regula en base a los niveles de producción de calostro o de leche

la concentración de calcio a nivel plasmático y así sustrae el calcio necesario para la síntesis de sus secreciones. Es decir que el péptido relacionado con la parathormona también sería una hormona hipercalcemiante<sup>11</sup>.

Si pensamos en los aspectos nutricionales de la vaca recién parida, lo que podemos aportar desde la nutrición y la alimentación con respecto a la HPB es poco, ya que el consumo de materia seca en el postparto inmediato se ve notablemente disminuido. Esta disminución del consumo cae aproximadamente en un 30% del consumo habitual del animal<sup>12</sup>. Por lo tanto, a la hora de instaurar algún tipo de manejo nutricional en este momento de la producción es clave tener en cuenta esta gran disminución del consumo de materia seca y buscar formas de revertir los efectos negativos del consumo disminuido.

Como mencionamos previamente, desde un punto de vista nutricional, en este período es poco lo que podemos hacer. Por consiguiente, para contrarrestar los efectos de la HPB debemos instaurar un tratamiento parenteral. El tratamiento de elección es la administración de distintas sales de calcio por vía endovenosa lenta. Esto es muy importante ya que la administración de elevados niveles de calcio de forma rápida puede llegar a afectar la actividad y la contractibilidad cardíaca. La dosis a administrar es de 15-20 mg/kilo de peso vivo y debe administrarse a una velocidad de 1 g por minuto como máximo de calcio. De forma total, generalmente, se terminan administrando unos 10 g de calcio para una vaca de 500 kg<sup>1</sup>.

En este tipo de patologías en animales en producción es importante hablar del impacto económico que tienen en los animales afectados. La HPB afecta la economía de un rodeo lechero de forma directa e indirecta ya que predispone a la aparición de otras patologías. Por ejemplo, aumenta unas 6 veces las posibilidades de que un animal tenga retención placentaria. Aumenta 7 veces más las posibilidades de que tenga un parto distócico, y 5 veces más la de sufrir mastitis. También aumenta en 3 veces las posibilidades de prolapsos uterinos. Por lo tanto, claramente va a terminar impactando sobre la performance reproductiva de ese animal a lo largo de la lactancia<sup>13</sup>. Esto en parte grafica que la HPB no solamente es una afección neuromuscular sino que también va a afectar a otros sistemas y que de la afección de esos otros sistemas es que esta patología termina generando un gran impacto económico. Si hablamos de los costos directos de la hipocalcemia en un bovino vemos que tiene un costo de unos 250 dólares. Dichos costos están generados por el tratamiento que se le realiza al animal, los honorarios veterinarios, la tasa de rechazo de esos animales, los días de abierdo de ese animal y la leche que se deja de producir. Debido a que la hipocalcemia aumenta la predisposición a una gran cantidad de patologías vemos que a los 250 dólares debemos sumarle 320 dólares por los costos de retención placentaria, 270 dólares por metritis que puede desarrollarse y debo sumarle 430 dólares por el desarrollo de mastitis. Tal es así, que un animal que pasa por todos estos estadios tendría un costo total de 1270 dólares y, en el caso de que el animal desarrolle un desplazamiento de abomaso y/o cetosis, estaríamos hablando de unos 2000 dólares totales. Solamente esta patología en la producción lechera de los Estados Unidos genera pérdidas anuales de alrededor de 140 millones de dólares<sup>14</sup>.

A la hora de hablar de rodeos lecheros tenemos que mencionar entre 3% y 8% de incidencia de HPB. Pero, por cada animal con signología clínica, hay muchos animales subclínicos. Es decir, por cada animal clínico que tengo en un rodeo, aproximadamente puede haber de 5 a 20 animales con la patología subclínica, según el caso. Este tipo de presentación de la patología no tiene el

mismo impacto del punto de vista individual ya que es una presentación mucho más leve, pero a la hora de multiplicar por la cantidad de animales afectados el impacto que tiene en los sistemas de producción es mucho mayor. En este trabajo puntualmente no vamos a hablar de hipocalcemia subclínica pero debemos tener en cuenta este tipo de presentación dado el gran impacto que tiene en los sistemas de producción<sup>15</sup>.

Luego de hablar del impacto de la HPB en los rodeos lecheros, es importante entonces abordar la profilaxis en el postparto sobre todo cuando en el rodeo preparto no se llevaron a cabo las medidas profilácticas necesarias. Para el caso en el que cuente en el postparto con un gran número de vacas afectadas con signología clínica y se quiera prevenir que el resto de los animales tengan esos signos clínicos, puedo llegar a instaurar una serie de medidas para evitar el desarrollo de la presentación clínica de esta patología. Si realizáramos una evaluación seriada de calcio a nivel sérico, vamos a observar que cierto número de animales en el postparto va a tener niveles inferiores a los límites fisiológicos, por ende debemos tratar de aumentar esos niveles de calcio sérico para no tener ningún tipo de problema<sup>16</sup>. Sin embargo, trabajos como el desarrollado por Blanc y colaboradores<sup>17</sup>, donde administraron a vacas en el postparto inmediato sales de calcio por vía endovenosa, observaron que rápidamente se genera un pico con altas concentraciones de calcio pero que pasadas las diez horas de la administración de dicha solución los niveles de calcio disminuyen por debajo de la calcemia del grupo control. Este efecto observado nos demuestra que la vía endovenosa no sería beneficiosa como estrategia profiláctica ya que puede estar interfiriendo con los procesos homeostáticos propios del animal para regular la calcemia<sup>17</sup>. Braun y colaboradores<sup>18</sup> por otro lado, además de administrar por vía endovenosa sales de calcio en vacas postparto evaluaron la concentración de PTH en dichos animales. Lo que observaron fue que los niveles de PTH postratamiento se vieron disminuidos durante 9 a 10 horas en el mejor de los casos, y en otros grupos tardaron entre 48 a 72 horas en normalizarse. Estos trabajos lo que explicitan es que claramente la vía endovenosa no sería la indicada para realizar la profilaxis de la HPB ya que los animales tratados tuvieron, a las pocas horas del tratamiento, menores niveles de calcemia que los grupos controles y menor liberación de PTH<sup>18</sup>.

Una alternativa para prevenir esta patología es la administración por vía subcutánea de sales de calcio. Se pueden administrar hasta 10 g de calcio distribuidos en distintos puntos de inoculación. En caso de que se requiera repetir la administración de calcio subcutáneo debemos esperar unas 4 o 5 horas, momento en el cual se observa el descenso del calcio a nivel plasmático. En un animal con signos de paresia lo que podemos hacer es realizar el tratamiento endovenoso y suplementarlo con la administración subcutánea para prolongar los niveles elevados de calcio a nivel plasmático. Al inocular calcio por vía subcutánea debemos tener en cuenta que se genera mucha irritación. Es por ello que no debemos administrar más de 1 g de calcio por punto de inoculación, principalmente en soluciones que tengan una formulación con un gran porcentaje de glucosa ya que puede inducir necrosis focal<sup>19</sup>. En una experiencia realizada por Miltenburg y colaboradores<sup>20</sup> en Canadá, sobre un rodeo de 1000 animales se realizaron dos inoculaciones de 5 g de calcio cada una, separadas cada 12 horas. Luego de eso se evaluaron una serie de eventos que iban presentando los animales, como retención placentaria, cetosis, tasa de rechazo a los 60 días, HPB, entre otros. Cuando compararon el grupo tratado con el grupo control

observaron que solamente encontraron diferencias significativas en la prevención de la aparición de casos clínicos de HPB, pero no tuvieron un gran impacto desde el punto de vista productivo, ya que no hubo diferencias entre ambos grupos con respecto al número de animales afectados por distintas patologías. Esto en parte puede deberse a que los tambos evaluados eran manejados, tanto nutricional como sanitariamente de forma correcta, ya que la prevalencia de las patologías o trastornos mencionados previamente eran bajos y, además, porque trataron a todos los animales sin saber si era requerida o no la administración por vía subcutánea de calcio<sup>20</sup>.

Otra opción que tenemos a la hora de prevenir la hipocalcemia en el postparto es la administración de sales de calcio por vía oral. La administración a animales postparto de una solución de 10 l de agua con 500 g de propionato de calcio mantiene durante 24 horas niveles adecuados de calcio. La implementación de este tipo de tratamientos genera mayor producción de litros de leche por lactancia. Esto hace que la implementación de este sistema de administración de sales orales de calcio tenga sustentabilidad económica ya que, si bien el costo de la formulación oral es elevado, esta misma es amortizada por la mayor producción de los animales. Una desventaja que tiene la administración de sales por vía oral es que se requiere de personal capacitado para la administración de grandes volúmenes. Por otro lado, también se requiere cierta infraestructura ya que el animal debe estar inmovilizado para que se pueda administrar este tipo de formulaciones. Otro inconveniente que tiene este tipo de formulaciones es la solubilidad, ya que el propionato de calcio es muy insoluble y si queremos adicionar a la formulación algún tipo de sal mucho más soluble, estas sales en algunos casos pueden ser irritantes para el tracto gastrointestinal y pueden generar acidosis metabólica, como es el caso del cloruro de calcio<sup>21</sup>.

Ahora abordaremos un tema que todavía no expusimos en este trabajo, que es la hipofosfatemia. Muchas veces este desequilibrio queda por detrás de la hipocalcemia. Por otro lado, tenemos muy poca información sobre el manejo fisiológico del fósforo en la vaca lechera y la información que podemos llegar a encontrar suele ser contradictoria. Desde un punto de vista fisiológico el organismo está más concentrado en regular los niveles de la calcemia por encima de la regulación de los niveles de fósforo plasmático. Esto se debe principalmente a los efectos de la PTH y del PTHrP ya que son hormonas fosfatúricas, es decir que aumentan la excreción renal de fósforo, generando que los niveles de fósforo a nivel plasmático disminuyan<sup>22</sup>. También debemos tener presente que al momento del parto está involucrado el cortisol que, más allá de sus efectos inmunosupresores, también interviene en la regulación del equilibrio calcio-fosfórico, aumentando por un lado la resorción ósea e inhibiendo la reabsorción a nivel renal de fósforo por otro<sup>23</sup>. Esto hace que el cortisol termine reforzando las acciones de la PTH y PTHrP. En cuanto a los requerimientos en el periparto, vamos a ver que hay una drástica modificación. Durante el preparto un animal requiere unos 19 g/día de fósforo de los cuales absorbe a nivel intestinal 13 g. Luego del parto pasa a tener un requerimiento de 90 g/día o, más debido a que en el calostro se pierden entre 1.2-1.4 g/l de fósforo. Aproximadamente se terminan absorbiendo unos 50 g a nivel intestinal, arrojando un porcentaje de absorción cercano al 60%<sup>6</sup>. Si observamos la interacción que hay entre el fósforo y el calcio, vemos que, debido a la respuesta de la PTH en animales con hipocalcemia, se observa hipofosfatemia en los mismos. En muchos casos dicha hipofosfatemia puede ser preexistente. Otra interacción se observa en animales con niveles dietarios

elevados de fósforo y bajos de calcio que puede deberse a una dieta rica en granos. Esto último termina generando un hiperparatiroidismo secundario para tratar de compensar el desequilibrio nutricional<sup>24</sup>.

Para el tratamiento y la profilaxis de los desequilibrios fosfóricos podemos realizar la administración de sales de fósforo por vía oral y endovenosa. En el caso de que se busque elevar de forma abrupta los niveles de fósforo a nivel sanguíneo, la vía de elección es la endovenosa, ya que la vía oral tiene cierto retardo en su absorción. La dosis a administrar de fósforo por vía endovenosa es 5-20 mg de fósforo inorgánico por kilo de peso vivo. Esto, pensando en las sales que tenemos a nuestra disposición, serían 60 mg por kilo de peso vivo de fosfato monosódico o 72 mg de fosfato disódico por kilo de peso vivo. Cuando hablamos de la dosis por vía oral debemos administrar 40-60 g/día de fósforo inorgánico. Eso sería administrar 150-230 g/día de fosfato monosódico o 180-270 g/día de fosfato disódico. La precaución que debemos tener a la hora de instaurar una terapia contra la hipocalcemia y contra la hipofosfatemia es: primero normalizar los niveles de calcio, dejar pasar cierta cantidad de tiempo y luego administrar por vía endovenosa el fósforo. Previamente a la administración de fósforo, se debe limpiar la guía para evitar la formación de precipitados<sup>25</sup>.

## ETAPA II: LACTANCIA

En la lactancia es importante abordar el concepto de las reservas corporales de calcio y de fósforo. Para el caso del calcio observamos que desde el parto hasta la semana 20 de lactancia el animal está consumiendo sus reservas. Cuando hablamos de reservas de calcio estamos haciendo referencia a las reservas que se encuentran a nivel del tejido óseo. El 99% del calcio del organismo se encuentra a nivel óseo y de allí la importancia de este tejido como reserva para el macromineral en cuestión. Es decir que, hasta la semana 20 posparto, claramente hay una predisposición hacia los procesos resorptivos óseos en detrimento de los procesos osteogénicos. Tal es la importancia de los procesos de resorción que se llevan a cabo durante este período, que un animal puede llegar a movilizar entre un 15 y un 20% de la totalidad de su masa ósea. Luego de la semana 20 el mismo cuadro hormonal del animal favorece el depósito de calcio y la generación de nueva masa ósea. Pero, para que esto se lleve a cabo, debemos cubrir los requerimientos nutricionales de calcio de los animales, lo que se ve facilitado a través de las dietas administradas en los rodeos. Dicho requerimiento está compuesto por requerimientos de mantenimiento, de producción y, en esta etapa, debemos adicionar el calcio requerido para completar las reservas que fueron consumidas en los primeros períodos de la lactancia. Si esto no ocurre el animal va a tener comprometida su próxima lactancia desde el punto de vista de la homeostasis cálcica<sup>26</sup>.

Para el caso del fósforo, el impacto de la lactancia sobre las reservas propias del animal es mucho menor si la comparamos con el calcio. Pero no debemos olvidar que, si la actividad de la PTH es muy agresiva y no cubrimos los requerimientos de fósforo del animal, estas reservas pueden llegar a verse comprometidas y nuevamente estaríamos comprometiendo la próxima lactancia del animal, pero desde el ángulo de otro macromineral<sup>24</sup>.

Para evaluar las estrategias nutricionales a llevar adelante con respecto al fósforo y al calcio, se puede dividir de una forma práctica, la lactancia en dos períodos. El primer período está comprendido desde el parto hasta la quinta semana posparto, el segundo desde la finalización de la etapa anterior hasta el secado del animal. De allí

se desprende que debemos suplementar a los animales con un 0.61% de calcio (este porcentaje está expresado en relación al consumo de materia seca del animal). Dicho porcentaje le aporta al animal unos 65 g de calcio absorbible por día para el mantenimiento y la producción de leche. Cuando observamos lo que sucede con el fósforo vemos que la dieta debe contener aproximadamente 0.35% de fósforo, lo que nos aporta unos 56 g de fósforo absorbible por día. Si nos detenemos a comparar lo que previamente venían consumiendo estos animales con respecto a los aportes de calcio y de fósforo dietario en el período de vaca recién parida vemos que, con respecto al calcio, el porcentaje recomendado era de 0.71%, lo que nos brinda unos 75 g de calcio absorbible diario. Esto se debe a que durante el período inmediato al postparto el consumo se encuentra deprimido por lo que debemos aumentar el aporte de calcio de la dieta. Con respecto al fósforo los valores son bastante similares ya que hablamos de 0.34% de fósforo, aportando 54 g de fósforo absorbible por día<sup>7</sup>.

En el período en el cual el animal abandona el tambo para introducirse en el período de secado vemos que los requerimientos se ven modificados, ya que el animal deja de producir leche, con lo cual, el requerimiento de producción desaparece y solamente quedan los requerimientos de mantenimiento y de gestación. Esto se traduce en menores recomendaciones de calcio y de fósforo en la dieta, ya que vemos que debemos incluir 0.45% de calcio lo que nos termina arrojando unos 48 g de calcio absorbible por día. Con respecto al fósforo se va a recomendar 0.23% diario que nos aporta unos 20 g de fósforo absorbible. Teniendo en cuenta esto último claramente vemos que el período de secado se transforma principalmente en un período osteogénico<sup>6</sup>.

Antes de abordar la última etapa, que es el preparto, debemos reflexionar sobre si durante la lactancia superar de forma exagerada los requerimientos de calcio tiene algún impacto positivo sobre la homeostasis del calcio, es decir, si más es mejor. Esto claramente no es así ya que, si observamos trabajos en los cuales relacionan variables como la relación entre el aporte y el requerimiento del animal con respecto a la eficiencia de absorción de calcio a nivel intestinal, lo que vemos es que cuando van aumentando los aportes por encima de los requerimientos la eficiencia de absorción de calcio disminuye. Desde un punto de vista óptimo, cuando están equiparados los aportes con los requerimientos, se llega como máximo a un 70% de eficiencia de absorción del calcio a nivel intestinal. Para el caso en el cual prácticamente los aportes dupliquen los requerimientos, la absorción de calcio puede disminuir hasta el 50%. Esto se traduce en una menor absorción de calcio a nivel intestinal, aumento de la excreción fecal y por lo tanto disminución en la eficiencia del uso de estos macrominerales. A su vez, también estaríamos desperdiciando un recurso, que obviamente se ve acompañado de un costo económico, a la hora de formular la dieta<sup>27</sup>. Este fenómeno está relacionado con los mecanismos de absorción del calcio a nivel intestinal. Al hablar de mecanismos intestinales de absorción debemos recordar que hay dos rutas posibles de absorción: una vía paracelular y otra transcelular. La vía paracelular es una vía gradiente dependiente, es decir que depende de la concentración intraluminal de calcio, y, en el caso de que los aportes se vean aumentados se vería favorecida. La vía transcelular es una vía activa, es decir con un gasto energético, y es una vía calbindina dependiente. Para que se aumente la tasa de transcripción de esta proteína se necesitan elevados niveles de Vitamina D activa, y para que eso ocurra los niveles de calcemia deben ser bajos. En una situación en donde estamos aportando demasiado

calcio, la calcemia va a aumentar, por ende, la activación de la Vitamina D se ve disminuida y, si no hay Vitamina D activa, tampoco va a haber calbindina que favorezca el proceso de transporte a través del enterocito. Esto se traduce en una menor absorción de calcio como se explicó previamente<sup>28</sup>. Con esto concluimos que, más calcio aportado a nivel dietario no es mejor para mantener la homeostasis del calcio.

También debemos conocer lo que puede llegar a ocurrir en el caso en los que los aportes dietarios de calcio no sean los adecuados. Para ese caso en una experiencia de Gaignon y colaboradores<sup>29</sup> se observó qué animales con aportes adecuados de calcio tenían producciones a lo largo de toda la lactancia por encima de los animales con dietas deficientes en calcio. Es importante resaltarlo porque siempre nos centramos en el manejo del calcio en el parto, lo cual es muy importante, pero si luego no mantenemos los aportes necesarios para el animal para poder llevar adelante su producción vemos que ésta se ve claramente afectada. Otro concepto importante para destacar es que, a pesar de que los animales en esta experiencia consumían dietas en un caso con valores acorde a los requerimientos y en otro caso por debajo de los requerimientos, todos ellos secretaban la misma proporción de calcio en la leche, es decir que, todos estaban eliminando aproximadamente entre 1-1.2 g de calcio por litro de leche. Aquí lo que vemos es el marcado rol del PTHrP, ya que glándula mamaria es la encargada de censar los niveles de calcemia para tratar de enviar siempre la misma cantidad de calcio por litro de leche. Esto quiere decir que en los animales donde los niveles de calcio aportados en la dieta son menores, la actividad de este péptido es mucho mayor. Por otro lado, los animales que tenían el aporte correcto de calcio en la dieta, al no tener los efectos resortivos de la PTH y del PTHrP, ya a la tercera semana posparto pudieron comenzar a tener valores positivos con respecto a sus reservas de calcio corporal, cosa que todavía no pudieron lograr los grupos con las dietas deficientes en calcio. Con esto lo que se logra es que, más allá de mantener niveles apropiados de producción de la presente lactancia, estamos poniendo un pie ya en la próxima lactancia a la hora de generar las reservas adecuadas para que el animal en el momento fisiológico adecuado pueda hacer uso de ellas a través de sus mecanismos homeostáticos<sup>29</sup>.

### ETAPA III: PREPARTO

El parto es una etapa clave para la profilaxis de esta patología. Cuando comenzamos a hablar de la prevención a nivel del parto observamos que gran parte de la literatura referida al tema nos habla de la diferencia catiónica-aniónica dietaria (DCAD). La DCAD no es más que la diferencia entre los principales cationes que encontramos a nivel plasmático y los principales aniones. Cuando hablamos de los principales cationes tenemos que hablar del sodio y el potasio, y cuando hablamos de los principales aniones hablamos del cloruro y los sulfatos. En este cálculo podemos adicionar a su vez a cationes como el calcio y el magnesio, y a los aniones le podemos adicionar los fosfatos. Pero con tan solo hablar de los iones más importantes que fueron mencionados previamente ya alcanza para un cálculo representativo de la DCAD. La DCAD se relaciona con la HPB de la siguiente manera: a menor diferencia DCAD, menor es la incidencia de HPB al parto. Por lo tanto, hablar de una zona segura para tratar de evitar el desarrollo de esta patología sería la administración de dietas que contengan una DCAD cercana o por debajo a cero y así lograr una incidencia de

esta patología cercana al 1%<sup>9</sup>.

A continuación, desarrollaremos el por qué y cómo se relaciona esta DCAD con los desequilibrios homeostáticos del calcio. Para ello vamos a ejemplificar dos situaciones en las cuales tenemos un desequilibrio en relación a los cationes y un desequilibrio en relación a los aniones. En el primer caso tenemos un exceso de cationes en el medio interno (DCAD+). Debemos tener en claro que siempre los organismos tienden a mantener la electroneutralidad. Para mantener la electroneutralidad en una situación donde predominan los cationes las células liberan al torrente sanguíneo bicarbonato como el principal anión para tratar de equilibrar la diferencia con respecto a los cationes. Si aumenta la concentración de bicarbonato en el líquido extracelular lo que vamos a observar es que el animal puede entrar en un fenómeno de alcalosis metabólica. Muchas veces no ingresa al animal en un desequilibrio clínico como tal, sino que se encuentra sobre el límite superior de su pH normal. Debemos recordar que el pH normal de los bovinos es de  $7,4 \pm 0,05$  a nivel arterial. Es decir que en estos animales, con un predominio de cationes a nivel del medio interno, seguramente su pH se va a encontrar en torno a 7,45. Por otro lado, cuando lo que encontramos es un predominio de los aniones a nivel del medio interno (DCAD-), el organismo tiende a liberar protones desde las células para tratar de equilibrar esa diferencia de cargas. Al liberarse protones desde las células hacia el líquido extracelular claramente vamos a estar en un proceso de acidosis metabólica. Ese animal seguramente va a tener un pH en torno a 7,35 (Figura 1)<sup>30</sup>.

Hasta aquí explicamos las dos posibles situaciones con respecto a la DCAD, ahora vamos a ver cómo impacta una situación de acidosis metabólica o de alcalosis metabólica sobre la homeostasis fosfocálcica. En una situación de alcalosis, es decir cuando el animal está en un pH en torno a 7,45, lo que observamos es que el receptor para la PTH sufre cambios conformacionales que alteran la sensibilidad hacia la PTH. Esto se traduce en que a la PTH le cuesta más unirse a su receptor y su funcionalidad se vea disminuida. Por otro lado, cuando hablamos de una acidosis metabólica y, por ende, el pH está en torno a los 7,35, lo que vemos es que el receptor para la PTH adquiere una conformación en la cual la PTH se ajusta de una manera más fácil. Esto genera que las funciones de la PTH se desarrollen de forma correcta y se lleven a cabo todos los mecanismos efectores que esta hormona desencadena. Con esto queda explicitado que el pH del líquido extracelular va a estar interfiriendo o modificando la actividad de esta hormona y también de la del PTHrP, que son tan importantes para la homeostasis del calcio<sup>31</sup>.

El pH también interviene en otros aspectos del equilibrio fosfocálcico, por ejemplo, si hablamos de un animal que está con un pH en torno a su límite superior o en una alcalosis vamos a ver que la concentración de protones es baja. Si dicha concentración es baja, las albúminas, que son buffers plasmáticos, van a tener una baja proporción de protones ligados a ellas y una mayor proporción de calcio unido a estas proteínas de transporte. Esto se traduce en un aumento de la proporción de calcio no difusible, disminuyendo el calcio iónico que es el fisiológicamente activo. En cambio, si hablamos de una acidosis, nuevamente las albúminas, al ser sustancias buffers, captan ese exceso de protones del medio y al captar los protones cambian su conformación tridimensional perdiendo afinidad por el calcio que está ligado a ella. Esto genera una disminución en la proporción de calcio no difusible y aumenta el calcio iónico (Figura 2)<sup>32</sup>. Esto último se relaciona con una serie de eventos en los cuales se observa que, al aumentar la proporción de calcio iónico, por un lado, la liberación de

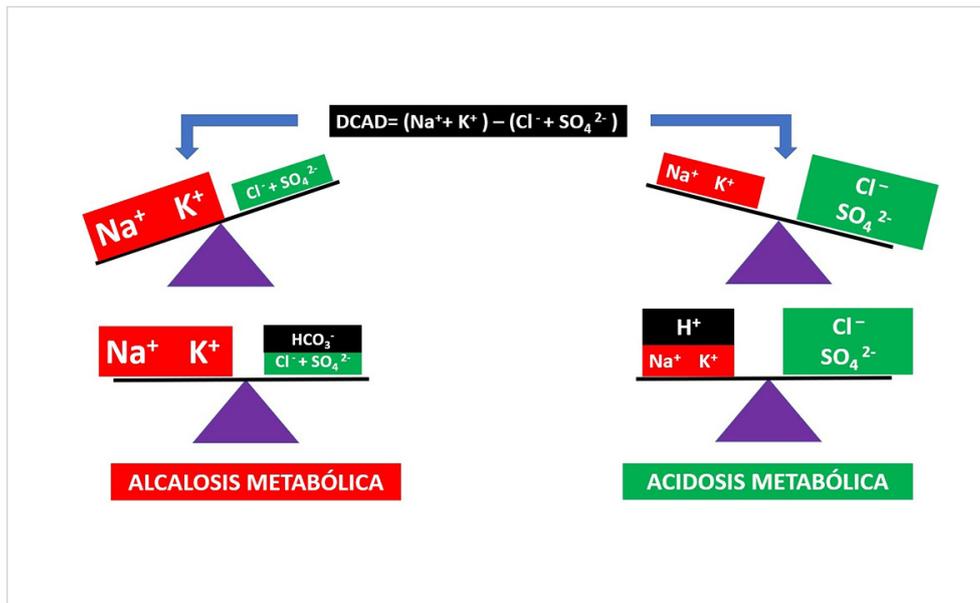


Figura 1. Impacto del balance electrolítico sobre el pH plasmático.

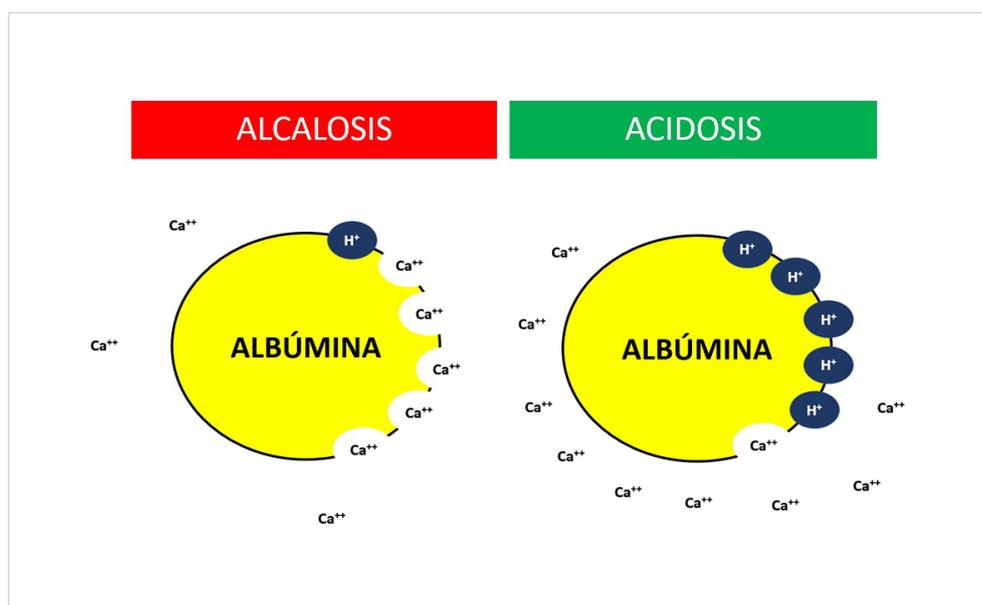


Figura 2. Rol de la albúmina y el pH plasmático sobre la concentración de calcio iónico sérico.

PTH se inhibe por la estimulación de los receptores calcio sensibles. Por otro lado, debemos tener presente que los procesos de reabsorción tubular a nivel renal en algunos casos involucran procesos de transporte activo y dichos mecanismos muchas veces se saturan. Cuando se saturan, comienza a haber excreción urinaria de calcio. Entonces con la inhibición de la liberación de la PTH por un lado y el aumento de la excreción de calcio renal por el otro, lo que estamos generando es que caigan los niveles de calcio a nivel plasmático y nuevamente se vuelva a liberar PTH. La

activación de forma dinámica y constante de las funciones de la PTH en esta instancia durante el parto genera que al momento de que el animal tenga su cría, la actividad a nivel óseo de la PTH esté ya instaurada. Esta actividad le va a ceder mayor cantidad de calcio al medio interno. En el caso de que no se desarrolle esta activación osteoclástica previa, que demora mucho tiempo en instaurarse, lo que vemos es que el animal tiene a su cría y recién aproximadamente a las tres semanas posteriores tenemos un nivel de actividad osteoclástica estabilizada. Allí radica

la importancia de que en el parto se mantenga activo el sistema paratiroideo para que al momento de dar a luz ese animal ya tenga una población de osteoclastos madura y funcional capaz de hacer uso de las reservas cálcicas propias y así mantener la calcemia dentro de los niveles normales, o a lo sumo en relación al límite inferior<sup>10</sup>.

Hasta este momento hablamos de que debemos mantener diferencias catiónicas-aniónicas por debajo de cero, es decir negativas durante el parto. Pero es importante saber cómo monitorear si realmente estamos ante una dieta con esa diferencia catiónica-aniónica. Para ello es práctico evaluar el pH urinario. En una situación en la cual la DCAD es muy positiva seguramente ese animal curse con una alcalosis metabólica y seguramente la calcemia esté disminuida. Al estar la calcemia disminuida la excreción renal de calcio va a ser baja, alrededor de 1 g/dl de orina. Si en esa situación evaluamos el pH urinario, lo que vamos a encontrar es un pH alcalino cercano a 8,1. Por el contrario, en una situación en la cual la DCAD es negativa seguramente el animal curse con una acidosis metabólica. Al cursar con una acidosis metabólica seguramente éste tenga aumentada la acción de la PTH y también esté aumentado el calcio iónico ya que la albúmina está captando protones. Recordemos que la albúmina al captar protones cede calcio al plasma, lo que genera que la excreción renal de calcio se vea aumentada. En esta situación el pH urinario puede llegar a estar en torno a 5,8 y la excreción renal de calcio cercana a los 9 mg/dl. Dada la gran excreción renal de calcio que se da en estas situaciones es importante aumentar los aportes de calcio en estos animales para que no aumente en forma desmedida el uso de las reservas de calcio propias del animal. Resumiendo, a la hora de evaluar si los animales están con una DCAD adecuada, el pH urinario debería rondar entre 5,8 y 6,2, si bien cada vez más autores están hablando de un pH que tienda más hacia la neutralidad, porque si se obtiene un pH muy ácido a nivel urinario seguramente esos animales estén con una acidosis metabólica de moderada a grave con todas las consecuencias fisiopatológicas de ese desequilibrio del medio interno<sup>33</sup>.

A la hora de generar dietas para los animales en parto debemos contar con los datos de las concentraciones de los distintos cationes y aniones que tienen los ingredientes que vamos a utilizar. Para formular, generalmente se cuenta con alimentos con un gran predominio de cationes y algunos pocos alimentos con predominio de los aniones. Esto genera una gran dificultad a la hora de formular dietas catiónicas-aniónicas con diferencias menores a 100 meq/100 g MS o alrededor de cero. Para ello lo más práctico es adicionar a las dietas de parto sales aniónicas para tratar de suplementar con aniones dietas que muchas veces tienen exceso de cationes, y así estar en una zona de seguridad con respecto a la DCAD. Las sales aniónicas no son más que sales, como los cloruros y sulfatos que tienen la particularidad de tener una absorción diferida o diferenciada, esto quiere decir que principalmente se absorbe el anión que el catión que compone a dicha sal. Para dar un ejemplo, si hablamos de cloruro de amonio el 100% del cloruro se va a absorber a nivel intestinal y no se va a absorber nada del amonio quedando éste en la luz intestinal. Es por ello que, de esa absorción diferencial, lo que observamos es que se genera un predominio de los aniones a nivel del líquido extracelular y el organismo tiende a mantener la electroneutralidad liberando protones hacia el líquido extracelular generando una acidosis metabólica leve<sup>7</sup>.

En una experiencia Goff y colaboradores<sup>30</sup> realizaron comparaciones de dietas que se suelen administrar en los rodeos lecheros en base alfalfa y silaje de maíz a las

cuales le adicionaron sales aniónicas. Al comparar los pH urinarios de ambos grupos con un grupo control sin sales aniónicas se observaron pH ácidos en comparación al pH alcalino urinario obtenido en el grupo control. Con esto se demuestra que, a pesar de que generemos dietas con ingredientes fuertemente catiónicos con excesos de potasio, a la hora de adicionar sales aniónicas nosotros podemos equilibrar o modificar la DCAD hacia valores negativos o cercanos a cero y así prevenir la incidencia de la HPB<sup>30</sup>. Entonces a la hora de generar estrategias nutricionales durante el parto tenemos dos opciones. La primera es tratar de formular en base a ingredientes que tengan una baja concentración de cationes, dentro de los cuales debemos incluir al calcio, lo cual es difícil ya que deberíamos alcanzar un porcentaje de inclusión de calcio cercano al 0.45% con respecto al consumo de materia seca. La otra estrategia es formular en base a los ingredientes que tenemos disponibles en nuestro establecimiento y luego corregir la DCAD con la adición de sales aniónicas. La precaución que debemos tener a la hora de adicionar sales aniónicas a una dieta parto es que estas sales suelen ser poco palatables, lo que puede afectar el consumo de materia seca<sup>34</sup>. Por otro lado, debemos asegurarnos un mezclado homogéneo para que todos los animales consuman lo recomendado de estas sales por día. Nuevamente debemos recordar que a la hora de incluir sales aniónicas y por ende inducir una acidosis metabólica vamos a estar excretando mayor cantidad de calcio por vía urinaria por día, entonces es importante elevar el porcentaje de calcio en la dieta llegando aproximadamente a un 0.9% de calcio con respecto al consumo de materia seca de los animales<sup>7</sup>. Otro manejo importante, a realizar durante el parto, es dentro de lo posible manejar por separado vacas y vaquillonas, ya que este tipo de patología suele presentarse en vacas multíparas.

Con respecto al fósforo en el parto lo que debemos evitar son los excesos para no generar un hiperparatiroidismo secundario. En el caso de que adicionemos a las dietas sales aniónicas se debe aumentar el porcentaje de inclusión de calcio, ya que con el aumento de la actividad debemos recordar que la parathormona aumenta la excreción de fósforo urinario. En dietas sin sales aniónicas deberíamos incluir 0.3% de fósforo y en dietas con sales aniónicas deberíamos incluir 0.4% de fósforo dietario<sup>35</sup>.

## CONCLUSIONES

Para concluir debemos mencionar la importancia de generar dietas con una DCAD negativa. Este tipo de dietas se asocia con baja incidencia de HPB y sobre todo con baja incidencia de hipocalcemia subclínica. Con respecto a la vaca posparto, recordar que solamente debemos tratar por vía endovenosa a los animales con la patología clínica. En el caso de que queramos realizar algún tipo de profilaxis sobre estos animales, recurrir a la vía subcutánea o a la administración de sales de calcio por vía oral. A la hora de implementar medidas profilácticas en esta instancia es importante realizarlas sobre los animales más susceptibles y no sobre todo el rodeo, ya que las mejores respuestas se encuentran en los animales que tienen cierta predisposición a tener la hipocalcemia tanto clínica como subclínica. Si hablamos de la lactancia instaurada, es importante mantener los niveles de calcio adecuados a lo largo de todo el ciclo productivo, para no hipotecar la próxima lactancia y generar las reservas necesarias de calcio a nivel endógeno. No olvidar monitorear los niveles de fósforo y tratar de mantener las concentraciones plasmáticas de este macromineral dentro de los valores

fisiológicos para que no se generen alteraciones propias y secundarias a los desequilibrios de este mineral. También es muy importante en todas las fases del ciclo productivo mantener el bienestar animal y el bienestar del personal, para en el primero no generar desequilibrios en su medio interno a causa de factores estresantes, y en el personal, para que toda medida que nosotros queramos implementar sea de fácil adquisición y sea de fácil implementación. Esto va a generar una aceptación de todo lo que prescribamos y, por ende, un éxito tanto en el tratamiento como en las medidas profilácticas. Por último, y no menos importante,

es de vital importancia llevar registros para tratar de identificar los animales con cierta predisposición al desarrollo de esta patología y para los cuales vamos a tener que reforzar o generar acciones extras para que no recaigan en este desequilibrio del metabolismo mineral. Todo este bagaje de medidas que abordamos a lo largo de este trabajo está orientado a mantener la sustentabilidad económica de las explotaciones lecheras y también a tener un impacto positivo sobre la sustentabilidad ambiental.

## REFERENCIAS

- Dirksen G, Gründer HD, Stober M. Medicina interna y cirugía del bovino. Ed. Intermédica. 2009 pp 1125-1132.
- Martinez N, Risco CA, Lima FS, Bisinotto RS, Greco LF, Ribeiro ES y col. Evaluation of periparturient calcium status, energetic profile, and neutrophil function in dairy cows at low or high risk of developing uterine disease. *J. Dairy Sci.* 95:7158–7172
- Klein BG. Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology, 6<sup>th</sup> edition. Saunders 2019.
- Megahed AA, Hiew MWH, El Badawy SA, Constable PD. Plasma calcium concentrations are decreased at least 9 hours before parturition in multiparous Holstein-Friesian cattle in a herd fed an acidogenic diet during late gestation. *J. Dairy Sci.* 2018; 101:1365–1378.
- Goff JP. Minerals. En: Dukes' physiology of domestic animals. – 13<sup>th</sup> edition / editor, William O. Reece; associate editors, Howard H. Erickson. 2015 pp 567-593.
- Engelking LR. Metabolic and Endocrine Physiology. 3<sup>rd</sup> Ed. Teton NewMedia. 2012 pp 28-36.
- National Research Council. Nutrient Requirements of Dairy Cattle. 7<sup>o</sup> ed. Natl. Acad. Sci., Washington, DC. 2001 pp 105-162.
- Boron WF, Boulpaep EL. Fisiología Médica. 3<sup>a</sup> ed. Elsevier. 2017 pp 1054-1072.
- DeGaris, PJ; Lean, IJ. Milk fever in dairy cows: A review of pathophysiology and control principles. *Vet J* 2009; 176:58–69.
- Phillips CJC. Principles of Cattle Production, 3<sup>rd</sup> Edition. CABI. 2018 pp 172-191.
- Weaver SR, Hernandez SR. Autocrine-paracrine regulation of the mammary gland. *J. Dairy Sci.* 2016; 99:842–853.
- Grummer RR, Mashek DG, Hayirli DA. Dry matter intake and energy balance in the transition period. *Vet Clin Food Anim* 2004; 20:447–470.
- Grohn YT, Erb HN, McCulloch CE, Saloniemi HS. Epidemiology of Reproductive Disorders in Dairy Cattle: Associations Among Host Characteristics, Disease and Production. *Prev Vet Med*, 1990; 8:25-39.
- Liang D, Arnold LM, Stowe CJ, Harmon RJ, Bewley JM. Estimating US dairy clinical disease costs with a stochastic simulation model. *J. Dairy Sci.* 2017; 100:1472–1486.
- Reinhardt TA, Lippolis JD, McCluskey BJ, Goff JP, Horst RL. Prevalence of subclinical hypocalcemia in dairy herds. *Vet J* 2011; 188:122–124.
- McArt JAA, Neves RC. Association of transient, persistent, or delayed subclinical hypocalcemia with early lactation disease, removal, and milk yield in Holstein cows. *J. Dairy Sci.* 2020; 103:690–701.
- Blanc CD, Van der List M, Aly SS, Rossow HA, Silva-del-Río N. Blood calcium dynamics after prophylactic treatment of subclinical hypocalcemia with oral or intravenous calcium. *J. Dairy Sci.* 2014; 97:6901–6906.
- Braun U, Zulliger P, Liesegang A, Bleul U, Hässig M. Effect of intravenous calcium borogluconate and sodium phosphate in cows with parturient paresis. *Vet Rec* 2009; 164, 296-299.
- Goff JP. Treatment of calcium, phosphorus, and magnesium balance disorders. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 1999; 15(3): 619-639.
- Miltenburg CL, Duffield TF, Bienzle D, Scholtz EL, LeBlanc SJ. Randomized clinical trial of a calcium supplement for improvement of health in dairy cows in early lactation. *J. Dairy Sci.* 2016; 99:6550–6562.
- Stokes SR, Pas A, Goff JP. Evaluation of Calcium Propionate and Propylene Glycol Administered into the Esophagus of Dairy Cattle at Calving. *Prof Anim Sci* 2001; 17:115-122.
- Rodríguez Vieytes M. Hormonas reguladoras del calcio y el fósforo. En: García Sacristán, A. Fisiología Veterinaria. 1<sup>a</sup> Ed TébarFlores. 2018 pp 831-855.
- Kim D, Yamagishia N, Devkotab B, Furuhamia K. Effects of cortisol secreted via a 12-h infusion of adrenocorticotrophic hormone on mineral homeostasis and bone metabolism in ovariectomized cows. *Domest Anim Endocrinol* 2012; 43:264–269.
- Venjakob PL, Borchardt S, Heuwieser W. Hypocalcemia—Cow-level prevalence and preventive strategies in German dairy herds. *J. Dairy Sci.* 2017; 100:9258–9266.
- Cohrs I, Wilkens MR, Grünberg W. Effect of dietary phosphorus deprivation in late gestation and early lactation on the calcium homeostasis of periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.* 2018; 101:9591–9598.
- McDonald P, Edwards RA, Greenhalgh JFD, Morgan CA, Sinclair LA, Wilkinson RG. Animal Nutrition. 7<sup>th</sup> Ed. Pearson. 2011 pp 103-136.
- Suttle NF. Mineral nutrition of livestock. 4<sup>th</sup> Ed. Editorial CABI. 2010 pp 54-92.
- Hernández-Castellano LE, Hernandez LL, Bruckmaier RR. Endocrine pathways to regulate calcium homeostasis around parturition and the prevention of hypocalcemia in periparturient dairy cows. *Animal* 2020; 14(2):330–338.
- Gaignon P, Le Grand K, Laza-Knoerr A, Hurtaud C, Boudon A. Effect of calcium intake and the dietary cation-anion difference during early lactation on the bone mobilization dynamics throughout lactation in dairy cows. *PLoS ONE* 2019; 14(11): 0218979.
- Goff JP, Ruiz R, Horst RL. Relative Acidifying Activity

- of Anionic Salts Commonly Used to Prevent Milk Fever. *J. Dairy Sci.* 2004; 87:1245–1255.
31. Goff JP. Pathophysiology of calcium and phosphorus disorders. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 2000 6:2: 319-337.
  32. Ametaj BM. *Periparturient Diseases of Dairy Cows: A Systems Biology Approach*. 1<sup>st</sup> Ed. Springer. 2017 pp 247-267.
  33. Glosson KM, Zhang Z, Bascom SS, Rowson AD, Wang Z, Drackley JK. Negative dietary cation-anion difference and amount of calcium in prepartum diets: Effects on milk production, blood calcium, and health. *J Dairy Sci* 2020; 103(8):7039-7054.
  34. Bani Hassan E, Nouri M, Vogrin S, Pymamb M. Can neutral dietary cation–anion difference (DCAD) decrease occurrence of clinical periparturient hypocalcaemia in dairy cattle? *Aust Vet J* 2018; 96:269–273.
  35. Grünberg W. Treatment of Phosphorus Balance Disorders. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 2014; 30(2):383-408



Este artículo está bajo una Licencia Creative Commons. Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>