



UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE CIENCIAS
VETERINARIAS



Tesis para optar al grado de doctora de la Universidad de Buenos Aires
Área: Genética

Curvas de lactancia e identificación QTLs asociados a características productivas en ganado Holando y cruza HolandoxJersey

Lic. Estadística María José Beribe
Director: Dr. Nicolas Lopez Villalobos
Co Director: Dr. Hugo Carignano

Lugar de trabajo:
Instituto de Genética - Ewald Favret, CICVyA, INTA.
Estación Experimental Agropecuaria Pergamino, INTA.
Provincia de Buenos Aires, Argentina.

2020

A mis seres queridos

Agradecimientos

*Los científicos dicen que estamos hechos
de átomos, pero a mí un pajarito me contó
que estamos hechos de historias.*

Eduardo Galeano

Son muchas las personas a las que quiero agradecer porque de diferentes maneras han contribuido a que yo haya llevado adelante y concluido este trabajo.

En principio quiero agradecerles a mi madre Dora y mi padre Eduardo por el amor incondicional y el apoyo moral que siempre me dieron y me dan igual que mis hermanas Beatriz y Mariángeles y mis sobrinas Candelaria y Aimé. A mi nona Delia, al nono Tito, al nono Segovia y a la nona Adela. A todos ellos los amo con todo mi corazón.

A Susana Costoya, Edgardo Guevara, Gaspar Fernandez, Paola Manucci, Carmen Pereyra, Pedro Miskow, Lorena Lafuente, Lorena Setten, Nancy Lopez, Ana Dodero, quienes me acompañaron en diferentes momentos y también fueron un apoyo emocional muy importante para mí. En especial a mi amiga Laura Moreno por haberme ayudado a reflexionar, a decidir, por haberme acompañado con tanto amor en esta experiencia de la que hemos aprendido tanto las dos.

A mi director Nicolas Lopez-Villalobos, por haberme guiado con tanta dedicación y profesionalismo a la distancia, por la generosidad de enseñarme, de dedicarme su tiempo y por poner por encima de todo a la persona. Por la paciencia y el apoyo logístico en todo momento que lo necesité.

A mi ex-codirectora Dana Roldan y a mi codirector actual Hugo Carignano, por el tiempo valioso que le han dedicado a este trabajo y por el aporte profesional que ambos han realizado. A Sebastián Munilla Leguizamón, por haber colaborado en el avance de este trabajo. A Mario Poli por haber gestionado el proyecto inicial que dio origen a este trabajo.

A todos mis compañeros de trabajo del Instituto de Microbiología y Zoología Agrícola, del Instituto de Genética y de la Estación Experimental Agropecuaria Pergamino de INTA.

Contenido

Dedicatoria.....	i
Agradecimientos.....	iii
Contenido.....	v
Abreviaturas.....	vii
Resumen.....	ix
Abstract.....	xi
Capítulo 1	
Introducción General.....	1
Hipótesis y Objetivos.....	9
Capítulo 2	
Estadísticas descriptivas de fertilidad y sobrevivencia en ganado lechero de una empresa de Argentina.....	11
Capítulo 3	
Modelos matemáticos para modelar curvas de lactancia en ganado lechero.....	51
Capítulo 4	
Evaluación de factores ambientales que afectan a la producción de leche en tambos bajo sistema pastoril de la provincia de Santa Fe, Argentina.....	105
Capítulo 5	
Identificación de regiones genómicas que afectan a la producción y composición de la leche mediante estudios de asociación de genoma completo.....	129
Capítulo 6	
Discusión General.....	175
Anexo A.....	185
Anexo B.....	205
Referencias bibliográficas.....	235

Abreviaturas

ρ_c	Coeficiente de concordancia
λ	Factor de inflación genómico
ACHA	Asociación Criadores de Holando Argentino
AD	Test de hipótesis de Anderson-Darling
AIC	Criterio de información de Akaike
alisch	Modelo de regresión aleatoria basado en el modelo de Ali y Schaeffer (1987)
AP	Año de parto
BIC	Criterio de información bayesiano
BP	Proceso Biológico (<i>Biological Process</i>)
CL	Control lechero o controles lecheros
DW	Test de Durbin Watson
GC	Grupo de contemporáneos
GEBV	Valor de cría genómico (<i>Genomic Estimated Breeding Values</i>)
GO	<i>Gene Ontology</i>
GS	Selección Genómica (<i>Genomic Selection</i>)
GWAS	Estudio de Asociación de Genoma Completo (<i>Genome-Wide Association Study</i>)
H	Holando
HxJ	Vacas con una proporción de Holando entre 0,5 y 0,875
JxH	Vacas con una proporción de Holando entre 0,125 y 0,375
KS	Kolmogorov-Smirnov
LACTANCIA	Número de lactancia.
LD	Desequilibrio de ligamiento (<i>Linkage Disequilibrium</i>)
MAS	Selección asistida por marcadores (<i>Marker Assisted Selection</i>)
MF	Función molecular (<i>Molecular Function</i>)
MLM	Modelo Lineal Mixto
MP	Mes de parto

PG	Producción de grasa diaria
PGm	Porcentaje de grasa promedio por lactancia
PG305	Porcentaje de grasa calculada a partir de la ProdG305
PH	Proporción de Holando
PL	Producción de leche diaria
PL305	Producción de leche acumulada a 305 días
pol4	Modelo de regresión aleatoria usando polinomios ortogonales de Legendre de grado 4.
pol5	Modelo de regresión aleatoria usando polinomios ortogonales de Legendre de grado 5.
pol6	Modelo de regresión aleatoria usando polinomios ortogonales de Legendre de grado 6.
PPMC	Porcentaje de predicciones menores o iguales a cero
PP	Producción de proteína diaria
PPm	Porcentaje de proteína promedio por lactancia
PP305	Porcentaje de proteína calculada a partir de la ProdP305
ProdG	Producción de grasa diaria
ProdG305	Producción de grasa acumulada a 305 días
ProdP	Producción de proteína diaria
ProdP305	Producción de proteína acumulada a 305 días
Pvalue	Valores de probabilidad correspondiente a la significancia de los factores o covariables que se evalúan
QQ	Gráfico Cuantil-Cuantil
QTL	<i>Loci para Caracteres Cuantitativos (Quantitative Trait Loci)</i>
R ²	Coefficiente de regresión ajustado
RMSPE	Raíz cuadrada del cuadrado medio medio del error (<i>Root Mean Square Prediction Error</i>)
SIGLeA	Sistema Integrado de Gestión de la Lechería Argentina
SNP	Polimorfismo de nucleótido simple (<i>Single Nucleotide Polimorphisms</i>)
wilmink	Modelo de regresión aleatoria basado en la función exponencial de Wilmink (1987).

Resumen

El objetivo general de esta tesis fue la modelación de curvas de lactancia para estimar los rasgos de producción de leche aplicados a la identificación de regiones cromosómicas y genes asociados a dichos rasgos, en ganado Holando y cruce HolandoxJersey de la cuenca lechera central de la provincia de Santa Fe, Argentina.

En el capítulo 2 se generaron estadísticas descriptivas de fertilidad y sobrevivencia para garantizar que las estimaciones de parámetros productivos fueran confiables, congruentes y adecuados con el sistema productivo bajo estudio y evitar distorsiones en los resultados de los análisis posteriores. Se obtuvo que la edad al primer servicio promedio fue de 20 ± 3 meses (promedio \pm desvío estándar), la edad a la primera concepción promedio fue de 21 ± 4 meses y la edad al primer parto promedio fue de 30 ± 4 meses. El intervalo parto-concepción tuvo una duración promedio de 139 ± 92 días y el intervalo entre servicios fue de 44 ± 32 días. El período de gestación tuvo una duración promedio de 265 ± 49 días y el intervalo entre partos promedio fue de 398 ± 108 días. La duración de la lactancia promedio fue de 301 ± 129 días y la longevidad promedio de los animales bajo estudio fue de $5,6 \pm 2,0$ años.

En el capítulo 3 se comparó una serie de modelos matemáticos que describen la curva de lactancia para las cinco variables productivas: producción de leche (PL), porcentaje de proteína (PP), producción de proteína (ProdP), porcentaje de grasa (PG) y producción de grasa (ProdG) diarias. Los resultados mostraron que el modelo de regresión aleatoria utilizando un polinomio de Legendre de sexto grado fue el que presentó el mejor desempeño en el ajuste para las cinco variables evaluadas. En el capítulo 4, a partir del modelo de regresión aleatoria utilizando un polinomio de Legendre de sexto grado se proporcionaron las estimaciones para la producción de leche, grasa y proteína acumulada a 305 días y el contenido de grasa y proteína. En general, los rasgos de producción de leche se vieron afectados por la proporción de Holstein, el número de lactancia, y el año y la temporada de parto.

Con estos fenotipos, en el capítulo 5, se realizó un estudio de asociación de genoma completo utilizando 50.000 SNPs distribuidos en el genoma bovino mediante modelos lineales mixtos considerando los factores que afectan a los rasgos estudiados, la estructura poblacional y las relaciones de parentesco. En este contexto estricto de corrección de modelos y utilizando el ajuste por comparaciones múltiples de Bonferroni a nivel de genoma, no se encontraron SNPs estadísticamente significativos asociados a ninguno de los caracteres productivos considerados. Sin embargo, utilizando un nivel de significancia menos conservativo e inspeccionando los gráficos Quantil-Quantil, se identificaron 15 SNPs asociados con los caracteres productivos evaluados. El análisis realizado permitió calcular la proporción de variancia fenotípica capturada por los SNPs, siendo de 0,16 para la PL305 y ProdP305, 0,11 para la ProdG305, de 0,03 para el PGM y 0,09 para el PPM. La búsqueda de genes cercanos se realizó según la anotación génica del genoma bovino correspondiente al ensamblado UMD3.1 y teniendo en cuenta el desequilibrio de ligamiento calculado para esta población ($r^2 = 0,22 \pm 0,27$ a una distancia inter-SNP de 25- 50Kb). Se encontró que 11 de los genes identificados fueron

asociados en estudios previos con rasgos productivos lecheros (*IRS2*, *VEGFA*, *TCF7L2*, *RF00100*, *DCDC2* y *OCA2*) y con rasgos relacionados de la glándula mamaria tales como procesos metabólicos (*IRS2*, *LIN28A*), desarrollo (*VEGFA*, *TCF7L2*), el tejido (*LOC525599*) y el ligamento central (*PKHD1*). Otros genes fueron asociados con el recuento de células somáticas (*DCDC2*), la mastitis (*RF00100*), parámetros reproductivos como la reanudación de la ovulación después del parto (*OCA2*), intervalo entre partos (*MAPT*), edad a la primera inseminación (*PKHD1*) y enfermedades bovinas tales como la paratuberculosis (*ZDHHC14*) y el virus de la leucosis bovina (*PKHD1*).

La estimación de parámetros relacionados con la fertilidad, longevidad y producción y composición de la leche de animales de diferentes razas y cruza, explotados en tambos comerciales de la Argentina son valiosos para estudios futuros enfocados a incorporar características de fertilidad y sobrevivencia en un programa nacional de mejoramiento genético lechero de Argentina.

El conocimiento de regiones genómicas y genes relacionados con la producción y composición de la leche en ganado de la Argentina, es un aporte inicial relevante y pertinente al mejoramiento genético animal en el cual se predice el mérito genético individual mediante la selección genómica y al mismo tiempo permiten una mejor entendimiento de los mecanismos moleculares subyacentes a las características evaluadas.

Abstract

The general objective of this thesis was the modeling of lactation curves to estimate milk production traits applied to the identification of chromosomal regions and genes associated with these traits, in Holstein and crossbred HolsteinxJersey cows from the central dairy region of the province of Santa Fe, Argentina.

In Chapter 2, descriptive statistics for fertility and survival were generated to ensure that the estimation of productive parameters were reliable, consistent and adequate with the production system under study and avoid distortions in the results of subsequent analyzes. The average age at the first service was 20 ± 3 months (average \pm standard deviation), the age at the first conception was 21 ± 4 months and the age at the first calving was 30 ± 4 months. The interval from calving to conception interval had an average duration of 139 ± 92 days and the interval between services was 44 ± 32 days. The gestation period had an average duration of 265 ± 49 days and the calving interval was 398 ± 108 days. The average lactation length was 301 ± 129 days and the average longevity of the animals under study was $5.6 \pm 2.x$ years.

In Chapter 3, a series of mathematical models to describe the lactation curve for the five productive variables: milk production (PL), protein percentage (PP), protein production (ProdP), fat percentage (PG) and daily fat production (ProdG), were compared. The results showed that the model of random regression using a Legendre polynomial of sixth grade was the best method to model the lactation curves for the five variables evaluated. In Chapter 4, estimates for the production of milk, fat and protein accumulated at 305 days and fat and protein content were obtained from the random regression model using a sixth-grade Legendre polynomial. In general, milk production traits were affected by proportion of Holstein, lactation number, and year and season of calving.

With these phenotypes, in Chapter 5, a complete genome association study was conducted using 50,000 SNPs distributed in the bovine genome using mixed linear models, considering the factors that affect the traits studied, population structure and genetic relationships. In this strict context of correction of models and using the adjustment by multiple comparisons of Bonferroni at genome level, no statistically significant SNPs were found associated with any of the productive characteristics considered. However, using a less conservative level of significance and inspecting the Quantil-Quantil graphs, 15 SNPs associated with the productive characters evaluated were identified. The analysis made possible to calculate the proportion of phenotypic variance captured by the SNPs, being 0,16 for PL305 and ProdP305, 0,11 for ProdG305, 0,03 for PGm and 0.09 for PPM. The search for nearby genes was performed according to the gene annotation of the bovine genome corresponding to the UMD3.1 assembly and taking into account the calculated linkage disequilibrium ($r^2 = 0.22 \pm 0.27$ at an inter-SNP distance of 25-50Kb). It was found that 11 of the genes identified were associated in previous studies with dairy productive traits (IRS2, VEGFA, TCF7L2, RF00100, DCDC2 and OCA2) and with different aspects of the mammary gland such as metabolism (IRS2, LIN28A), the development (VEGFA, TCF7L2), tissue (LOC525599) and the central ligament (PKHD1). Other genes were associated with

somatic cell count (DCDC2), mastitis (RF00100), reproductive parameters such as resumption of ovulation after calving (OCA2), interval between calving (MAPT), age at first insemination (PKHD1) and bovine diseases such as paratuberculosis (ZDHHC14) and bovine leukosis virus (PKHD1).

The estimation of parameters related with fertility, longevity and production and composition of the milk of animals of different breeds and crosses of dairy cattle under commercial herds of Argentina provide important information for future studies aiming the incorporating fertility and survival characteristics in a future national dairy breeding program of Argentina. The knowledge of genomic regions and genes related to the production and composition of milk in cattle in Argentina is an important and relevant initial contribution to animal genetic improvement in which the genetic merit of cows and bulls can be predicted through genomic selection. At the same time, it make a contribution towards t a better understanding of the molecular mechanisms underlying the characteristics evaluated.

Capítulo 1

Introducción General

La leche proporciona una amplia gama de nutrientes para los mamíferos infantiles, incluyendo proteínas, grasas, carbohidratos, vitaminas y minerales. Además de ser una fuente natural de nutrición para los mamíferos lactantes, la leche y los productos lácteos son parte fundamental de la dieta humana en muchas partes del mundo. Los principales componentes de la leche son la grasa y la proteína y ambas afectan el rendimiento de los productos lácteos como queso, leche en polvo, etc. (Latham, 2002).

La grasa y la proteína son reconocidos globalmente en los sistema de pagos y en Argentina, tanto la producción de la leche como su composición han sido características importantes debido a que el sistema de retribución económica a los tamberos se ha basado en el volumen de la leche producido y en la calidad de la leche, alternando entre uno y otro dependiendo principalmente de las condiciones climatológicas, del sector de la industria que lo demande y del contexto político económico. Con respecto a la normativa, en el año 2011 entró en vigencia la resolución conjunta 739/2011 y 495/2011 sancionada por los Ministerios de Agricultura, Ganadería y Pesca y de Economía y Finanzas Públicas (Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca y Ministerio de Economía y Finanzas Públicas, 2011), que estableció la creación de un sistema de pago de la leche cruda sobre la base de atributos de calidad composicional (grasa butirosa, proteínas y sólidos totales) e higiénico-sanitarios en un sistema de liquidación única, mensual, obligatoria y universal. Actualmente las industrias informan al Sistema Integrado de Gestión de la Lechería Argentina (SIGLeA) y a sus productores remitentes el Sistema de Tipificación (Sistema de Pago) en donde se establecen las bonificaciones o descuentos por calidad, tanto composicional como higiénico sanitaria y el precio básico que se pagará por kg de grasa y proteína (Ministerio de Agroindustria, 2016).

Es así que, tradicionalmente los productores, los mejoradores y los centros de inseminación locales se centraron en dichos rasgos fenotípicos para la selección de los animales destinados a la producción. Esto conllevó al uso de cruza de las razas Holando y Jersey, la primera generalmente asociada a una raza productora de mayor volumen de leche y la segunda asociada a altas producciones de grasa y proteína, con el objetivo de obtener los beneficios otorgados por la heterosis o vigor híbrido, es decir potenciar las características de producción de las razas (Holgado, 2012; Lopez Villalobos y col., 2007).

Debido a que el fenotipo de un animal expresa su constitución genética, el ambiente en el que se desarrolla y la interacción entre ambos (Falconer y MacKay, 1996), el mejoramiento en la producción se logra a través de dos vías: mejorando el ambiente de producción o seleccionando animales según su capacidad genética (o mérito genético) para producir en un determinado ambiente.

La heredabilidad de un rasgo es un parámetro que nos indica la capacidad de una población de influir genéticamente sobre su descendencia. La heredabilidad es la proporción de la variación de un rasgo atribuible a la variación genética entre individuos. Los caracteres con heredabilidad alta pueden alcanzar más rápidamente el progreso genético a través de la selección, que aquellos caracteres de baja heredabilidad. Estudios previos han confirmado heredabilidades en características productivas en el ganado lechero, como son la producción de leche, grasa y proteína (tanto en kilogramos como en

porcentaje), entre 16% y 55%, (Sneddon y col., 2015; Schopen y col., 2009; Kadarmideen y col., 2003; Van Tassell y col., 1999; Suzuki y Van Vleck, 1994).

Hasta la fecha, la mayoría de los programas de mejoramiento predicen el mérito genético (o Valor de Cría Estimado, EBV por sus siglas en inglés *Estimated Breeding Value*) de los candidatos a selección, a través de la integración de la información de los rasgos fenotípicos y de las relaciones de parentesco entre los individuos de una determinada población, con el objetivo de seleccionar individuos que tengan altos EBV para los rasgos de interés como padres para producir la próxima generación de la manera más rápido posible. Estas evaluaciones se realizan bajo la suposición de que la mayoría de los rasgos económicamente importantes se encuentran controlados por muchos genes (rasgo poligénico). Dichos genes se supone que actúan de forma aditiva sin interacciones entre ellos, cada uno con un efecto pequeño sobre la expresión fenotípica del rasgo (Lynch y Walsh, 1998; Falconer y MacKay, 1996; Henderson, 1984).

La continua mejora de los modelos y de los métodos estadísticos ha permitido que los datos fenotípicos observados y las relaciones de parentesco sean suficientes para estimar con bastante fiabilidad el potencial genético que va a transmitir un animal a la generación siguiente en caracteres como la producción de leche.

Durante los últimos años del siglo XX y comienzos del siglo XXI, la biotecnología genética, o genética molecular, ha experimentado un gran avance con el nacimiento de la genómica y la posibilidad de abordar el estudio de la estructura y funcionalidad de los genomas a nivel global con el uso de los marcadores moleculares. Un marcador molecular o genético es una biomolécula que provee información acerca de la variación genética existente en un determinado *locus* del genoma de un individuo, sin ser necesariamente responsable de la variabilidad observada a nivel fenotípico. Estos avances, permitieron la identificación de regiones con influencia sobre los caracteres cuantitativos QTL (*Quantitative trait loci*, por sus siglas en inglés) y el desarrollo de pruebas de ADN que podrían realizarse en todos los candidatos de selección a una edad temprana para ayudar a informar la decisión de selección a través de la selección asistida por marcadores (MAS por sus siglas en inglés, *Marker Assisted Selection*), es decir, la selección en una combinación de información derivada de marcadores genéticos asociados con QTL y de la información fenotípica tradicional. Existe una larga historia de investigación sobre el uso de marcadores genéticos para identificar *loci* de rasgos cuantitativos y su uso en la selección asistida por marcadores (Spelman y col., 1999; Meuwissen y Goddard, 1996; Lande y Thompson, 1990; Smith y Simpson, 1986; Soller, 1978), pero con una implementación limitada en programas de mejoramiento prácticos (Meuwissen y col., 2013; Dekkers, 2004).

El advenimiento de los marcadores moleculares denominados polimorfismos de nucleótido simple (SNPs, por su definición en inglés como *Single Nucleotide Polymorphism*) y de los paneles utilizados para su genotipificación, combinado con nuevos métodos estadísticos para estimar los valores genéticos, ha resultado en la reciente aplicación extensiva de la selección genómica (GS, por sus siglas en inglés, *Genomic Selection*) (Meuwissen y col., 2001), en ganado lechero. A diferencia de la MAS

donde el número de marcadores era limitado, la GS intenta estimar simultáneamente los efectos de un gran número SNPs (decenas o centenas de miles). Para este fin, se utiliza una población de referencia en donde los individuos fueron genotipificados utilizando los paneles de SNPs y para los cuales se han determinado los caracteres fenotípicos de interés. La GS supone que toda la varianza genética puede explicarse por aquellos SNPs ubicados en posiciones genómicas cercanas a los QTLs causales, a pesar de que el efecto de los mismos sobre el fenotipo sea muy pequeña (Meuwissen y col., 2013). Una vez obtenidos los efectos de SNPs, es posible predecir los valores de cría genómicos o GEBVs (*Genomic Estimated Breeding Values*) de los individuos evaluados bajo el supuesto que estos últimos son iguales a la suma de los efectos de los SNPs evaluados en el panel de marcadores. La posibilidad de obtener los GEBVs a edades tempranas condujo a una rápida adopción de la metodología en el mejoramiento genético animal (Hayes y Goddard, 2010a), particularmente en bovinos de leche.

Sin embargo, el éxito de la GS depende, entre otros aspectos, del nivel de asociación entre los SNPs y QTLs, a través del desequilibrio de ligamiento (LD) entre los mismos. Asimismo, la GS depende de la densidad de los SNPs disponibles, afectando la exactitud de las predicciones GEBVs de los candidatos a la selección. El LD entre variantes genéticas sucede como resultado de la segregación no independiente de las mismas en la población, lo que ocasionaría que dos o más características controladas por diferentes variantes en posiciones físicas independientes, se muestren asociadas fenotípicamente. Los datos SNPs de alta densidad que se han generado para la implementación de la GS también se han utilizado para detectar QTLs asociados con rasgos productivos o complejos, basados en el LD para medir la posible asociación entre un SNP y un QTL (Goddard y Hayes, 2009).

Entre los diferentes métodos utilizados en la búsqueda de QTLs se encuentra el análisis de asociación de genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés), el cual es un poderoso diseño de estudio para identificar variantes genéticas de un rasgo y, en particular, detectar la asociación entre SNP y el rasgo estudiado. Los modelos lineales mixtos (MLMs) se encuentran ampliamente utilizados en los GWAS los cuales posibilitan la corrección de varias formas de confusión o sesgos en los resultados debido a las relaciones genéticas, esto es, la presencia de estructura poblacional (que pueden deberse a las diferencias raciales) y las relaciones filiales (Hayes y col., 2010b; Mai y col., 2010; Yu y col., 2006; Kennedy y col., 1992). Además, debido a los avances tecnológicos, en la actualidad, son altamente eficientes a nivel computacional (Lippert y col., 2011).

Con relación a los QTLs públicamente disponibles, así como la información sobre asociaciones entre genes y SNPs en animales domésticos, se almacenan en la base de datos *Animal QTL database* (Zhi-Liang y col., 2019; Zhi-Liang y col., 2013; QTLdb, <http://www.animalgenome.org/QTLdb>). En bovinos, en particular, esta base de datos contiene 127.191 QTLs reportados, surgidos de 961 publicaciones y que representan 628 caracteres diferentes, siendo 3.513 los asociados al rendimiento o producción de leche, 7.910 asociados al porcentaje de grasa, 6.659 al rendimiento de grasa, 4.765 al porcentaje de proteína y 2811 asociados al rendimiento de proteína, (Agosto de 2019).

Varios estudios GWAS han proporcionado un conocimiento más profundo sobre el papel que desempeñarían varios genes bovinos sobre la producción de leche, grasa y proteína (Sanchez y col., 2019; Liu y col., 2018; Meredith y col., 2012; Cole y col., 2011; Schopen y col., 2011; Bouwman y col., 2011; Mai y col., 2010; Kolbehdari y col., 2009; Daetwyler y col., 2008).

Khatkar y col. (2004) proporcionó una primera revisión sobre la existencia de una cantidad importante de QTLs que afectaban caracteres en leche (cantidad y calidad) y sanidad (*score* de células somáticas) completando con un meta análisis para obtener un consenso sobre la ubicación de QTL y el efecto de sustitución alélica de estos QTL. Sharma y col. (2015) también realizaron una revisión de diferentes estudios de GWAS varias especies de ganado. Schmid y col. (2017) realizaron una revisión de diferentes modelos utilizados en los estudios de GWAS (modelos de marcador único de uso frecuente y los modelos bayesianos de marcadores múltiples).

Aun así, nuestro conocimiento sobre las variantes causales en estas regiones genómicas sigue siendo limitado porque los análisis de GWAS producen valores P similares para muchas variantes SNPs adyacentes, como consecuencia del desequilibrio de ligamiento. Un LD fuerte impide distinguir la variante causal real a partir de los marcadores ligados (Goddard y Hayes, 2009).

El metanálisis es un conjunto de métodos que permite la combinación cuantitativa de datos de múltiples estudios. Se puede utilizar un metanálisis para mejorar la resolución de la detección de QTL e identificar variantes causales, siempre que la LD se conserve a distancias cortas entre razas (Van den Berg y col., 2016). Una de las ventajas del metanálisis es que permite el análisis simultáneo de muchas razas combinando estadísticas resumidas de GWAS en las poblaciones, lo que aumenta el poder para detectar QTL (Bouwman y col., 2018; Van den Berg y col., 2016). Marete y col. (2018a) realizaron un meta análisis de GWAS basados en genotipos de bovinos de tres razas lecheras francesas considerando siete rasgos. El metanálisis entre las razas permitió identificar 142 QTL para la producción de leche, la estatura y la fertilidad. Pausch y col. (2017) realizaron un meta análisis de estudios de asociación para porcentaje de grasa y proteína en tres razas de ganado lechero.

Las asociaciones identificadas hasta ahora representan solo una fracción de las que influyen en el fenotipo, ya que es probable que haya muchas variantes en todo el espectro de frecuencias alélicas poblacionales, cada una de las cuales influye en múltiples rasgos, con solo una pequeña contribución promedio a la variación fenotípica. Esto presenta un desafío considerable para una mayor disección de la varianza genética inexplicada restante dentro de las poblaciones

Este desafío se cumplirá dentro del marco actual a través de un tamaño de muestra más grande, un mejor fenotipado que incluye el registro de factores de riesgo no genéticos, diseños de estudio enfocados y una integración de múltiples fuentes de información fenotípica y genética.

En Argentina, nuestro grupo de trabajo realizó una serie de estudios GWAS en una población lechera comercial de alta producción. Raschia (2015) se enfocó en la identificación de variantes alélicas asociadas a producción de leche en genes candidatos, el objetivo de Carignano (2016) fue identificar

regiones cromosómicas asociadas al virus de la leucosis bovina y Nani (2016) realizó una búsqueda de marcadores moleculares asociados con la mastitis bovina.

Este trabajo de investigación se centró en la generación de fenotipos de rasgos de fertilidad, de sobrevivencia y la estimación de rasgos de producción y composición de la leche mediante la modelación de curvas de lactancia aplicados a la identificación de regiones cromosómicas y genes asociados, en ganado Holando y cruza HolandoxJersey Argentino. Los resultados en esta tesis podrían aportar información adicional a los estudios de asociación previos y construir una base en la identificación de genes candidatos y variantes genéticas que subyacen a estos rasgos en la población estudiada.

Hipotesis

Una considerable cantidad de trabajos de investigación a nivel mundial han detectado regiones cromosómicas, QTLs y variantes alélicas que se asocian con la variación en los rasgos productivos lecheros, en diferentes especies, pero sobre todo en bovinos. Varias de estas regiones cromosómicas pueden también estar asociadas a diferencias observables en la cantidad de producción de leche y composición de la leche como la grasa y la proteína en una población comercial de vacas Holando y cruza HolandoxJersey pertenecientes a una de las cuencas lecheras más importantes de la Argentina. Sin embargo, también pueden presentarse nuevas variantes propias de la población bajo estudio debido a los efectos ambientales y genéticos.

Objetivos

Objetivo General

Modelación de curvas de lactancia y estimación de los rasgos de producción de leche aplicados a la identificación de regiones cromosómicas y genes asociados, en ganado Holando y cruce HolandoxJersey Argentino.

Objetivos Específicos

- ✓ Calcular estadísticas descriptivas de fertilidad y sobrevivencia para garantizar datos confiables, congruentes y adecuados con el sistema productivo bajo estudio y evitar distorsiones en los resultados de los análisis posteriores.
- ✓ Ajustar modelos de curvas de lactancia para producción y composición de leche, mediante modelos de regresión aleatoria, para la obtención de datos fenotípicos como producción total por lactancia y determinar y evaluar los principales factores que afectan la curva de dichas variables.
- ✓ Proporcionar estimaciones para la producción de leche, grasa y proteína acumulada a 305 días y el contenido de grasa y proteína, y evaluar el efecto de los factores y sus interacciones sobre la producción de leche, grasa y proteína acumulada a 305 días y sobre el porcentaje de grasa y proteína.
- ✓ Estimar las heredabilidades para los caracteres de producción y composición de leche. Localizar QTLs relacionados con características de producción y composición de la leche mediante estudios GWAS y la utilización de un panel de SNPs. Identificar genes dentro o cerca los QTLs hallados considerando el desequilibrio de ligamiento e investigar su relación con los rasgos estudiados.

Capítulo 2

Estadísticas descriptivas de fertilidad y supervivencia en ganado lechero de una empresa de Argentina

Resumen

El objetivo de este capítulo fue obtener estadísticas descriptivas de parámetros de fertilidad y sobrevivencia para garantizar datos confiables, congruentes y adecuados con el sistema productivo bajo estudio y evitar distorsiones en los resultados de los análisis posteriores. Para ello se contó con registros de las fechas en que ocurrieron los eventos por los que pasa una vaca en producción; tales como nacimiento, servicios de inseminación, partos, controles lecheros, secado y baja del animal. Además, se realizó un estudio de las condiciones de manejo productivas y reproductivas de la unidad productiva estudiada, como así también de las condiciones teóricas descriptas en la bibliografía que permiten definir los rangos de valores posibles de las variables reproductivas, productivas y de sobrevivencia.

Los resultados mostraron que los parámetros reproductivos promedio están dentro de los rangos de valores aceptables para el sistema reproductivo planteado, se obtuvo que la edad al primer servicio promedio fue de 20 ± 3 meses (promedio \pm desvío estándar), la edad a la primera concepción promedio fue de 21 ± 4 meses y la edad al primer parto promedio fue de 30 ± 4 meses. El intervalo parto-concepción tuvo una duración promedio de 139 ± 92 días y el intervalo entre servicios fue de 44 ± 32 días. El período de gestación tuvo una duración promedio de 265 ± 49 días y el intervalo entre partos promedio fue de 398 ± 108 días. La duración de la lactancia promedio fue de 301 ± 129 días y a longevidad promedio de los animales bajo estudio fue de $5,6\pm 2$ años.

Los datos fenotípicos son de suma importancia para diseñar programas de mejora sobretodo en la era de la evaluación genómica, donde el éxito radica en la generación de una gran población de referencia de animales que cuentan con registros fenotípicos y genotípicos. La asequibilidad a sistemas de registros de leche es, por lo tanto, de vital importancia a la hora de pensar en la disponibilidad de datos a nivel nacional para evaluaciones genéticas. Específicamente, la generación de conocimiento sobre parámetros reproductivos y productivos de animales de diferentes razas, sometidos al manejo y al ambiente de tambos Argentinos tal como se dan en un contexto de producción comercial, posibilita eficientizar la toma de decisiones de manejo. La información generada en este trabajo podría ser insumo de nuevos estudios tendientes a evaluar parámetros genéticos de rasgos de fertilidad, sobrevivencia y producción lechera en ganado Holando y cruza HolandoxJersey Argentino con el objetivo de incorporar características de fertilidad y sobrevivencia en un futuro programa nacional de mejoramiento genético lechero.

2.1 Introducción

Desde el año 1981, la Asociación Criadores de Holando Argentino (ACHA) asumió la responsabilidad de participar en el control lechero oficial de vacas lecheras, organizando, fiscalizando y certificando los resultados. Desde el año 1991 es miembro pleno de ICAR (International Committee for Animal Recording), organismo internacional que marca las normas y procedimientos para el buen funcionamiento de los procesos de control de producción en el mundo. Esto se traduce, entre otras cosas, en la posibilidad de hacer comparables las estadísticas producidas.

La base de datos fenotípica con la cual se realizó este estudio pertenece a la población de vacas de la empresa Taperitas S.A. (Argentina) perteneciente al grupo Williner, quien participa del control lechero oficial y cedió los datos para la realización de este trabajo. Dicha empresa puso a disponibilidad una base de datos con los registros relevados durante la vida productiva de 25.542 vacas lecheras desde el 1 de octubre de 1994 al 10 de julio de 2012. Dicha base de datos cuenta con siete tablas identificando 7 momentos específicos o “eventos” para cada animal, los cuales se enuncian a continuación en el orden natural de ocurrencia:

- 1- Nacimiento de la vaca (Tabla Hijas),
- 2- Servicios y tipo de inseminación (Tabla Servicios),
- 3- Partos (Tabla Parición),
- 4- Controles lecheros durante las lactancias (Tabla Producción),
- 5- Secado, tratamiento “de la vaca seca” que consiste en suministrar un antibiótico de larga duración dentro de cada cuarto de la ubre el último día de ordeño de la lactancia (Tabla Secado),
- 6- Transferencias de tambo (Tabla Transfer),
- 7- Baja o Rechazo del animal por distintos motivos voluntarios o involuntarios (Tabla Rechazo).

La descripción de los datos observados en cada uno de los eventos y registrados en las Tablas correspondientes, se pueden ver en la sección A.1 del Anexo A.

Para contar con datos confiables, congruentes y adecuados de este sistema productivo y evitar distorsiones en los resultados de los análisis planteados en los objetivos específicos de este trabajo de tesis, como primer paso, fue necesario realizar una depuración de la información lo cual implicó el cálculo de estadísticas descriptivas de fertilidad y sobrevivencia.

2.2 Objetivo

El objetivo de este capítulo fue calcular estadísticas descriptivas de parámetros de fertilidad y sobrevivencia para garantizar datos confiables, congruentes y adecuados con el sistema productivo bajo estudio y evitar distorsiones en los resultados de los análisis posteriores.

2.3 Materiales y métodos

Los datos corresponden a la empresa Taperitas S.A., establecimiento dedicado a la producción primaria de leche como actividad principal, además de la agricultura que en parte utiliza como insumo para la alimentación de sus tambos en las áreas de El trébol y Rafaela, ubicadas en la cuenca lechera central de la Argentina (zona centro-este de Argentina).

La base de datos que proveyó la empresa contó con los registros de los diferentes eventos que ocurren durante la vida productiva de una vaca y que fueron relevados desde Octubre de 1994 a Julio de 2012 (Ver descripción de las tablas en Anexo A). El conjunto de datos inicial consistió de 964.689 registros de los diferentes eventos, entre ellos 427.212 CL de aproximadamente 68.400 lactancias pertenecientes a 25.542 vacas que parieron entre el 1996 y el 2012, en un total de 58 establecimientos lecheros (41 tambos, el resto establecimientos de cría y recría).

En el proceso de depuración se trabajó simultáneamente con las siete tablas unificadas (tablas descriptas en la Introducción). La unión de estas tablas permitió conservar en la tabla resultante, denominada Basecompleta (ver descripción de los campos en sección A.2 de Anexo A), solo los registros de los animales que tienen datos productivos (25.542 animales). La tabla 2.1 muestra la cantidad de registros y animales en las tablas originales y en la tabla resultante Basecompleta.

Tabla 2.1. Número de registros y de animales en las tablas originales y en la tabla resultante.

Tablas	Evento	Tablas Originales		Tabla Resultante	
		Número de registros	Número de animales	Número de registros	Número de animales *
Hijas	1	31.283	31.283	24.946	24.946 (6.337)
Servicios	2	225.414	29.265	212.348	25.536 (3.729)
Paricion	3	81.111	28.418	76.571	25.534 (2.884)
Produccion	4	427.212	25.542	427.212	25.542 (0)
Secado	5	60.699	24.376	57.820	22.737 (1.639)
Transfer	6	122.384	32.075	106.487	25.542 (6.533)
Rechazo	7	16.586	16.296	16.785	16.785 (2.385)**

* Los valores entre paréntesis indican el número de animales eliminados.

** El número de animales aumentó porque se incluyó 2.874 animales con registros de rechazo que figuraban en la Tabla Hijas.

La labor de depuración se basó principalmente en la tarea de revisión de los datos automatizados para identificar errores, duplicaciones y valores faltantes. Luego de identificados, se decidió entre la anulación o corrección en los dos primeros casos, o la imputación (sustitución de valores faltantes) o no, en el tercer caso. Para poder identificar estos errores se hizo indispensable:

1- Definir el orden natural en el que pueden ocurrir los eventos. Luego, describir las condiciones de manejo productivas y reproductivas de la unidad productiva estudiada (Taperitas S.A.), como así también de las condiciones teóricas descriptas en la bibliografía que permiten definir los rangos de valores posibles de las variables reproductivas, productivas y de sobrevivencia (Sección 2.3.1).

2- Generar análisis descriptivos para cada una de las variables de fertilidad y sobrevivencia. Esto permite determinar si los valores de las variables analizadas se encuentran fuera del rango de las posibles respuestas establecidas (Sección 2.4).

Como resultado del proceso de depuración, se obtuvo una base “limpia”, que permitió una descripción de las variables productivas: producción de leche, porcentaje de grasa y proteína.

2.3.1 Descripción de las condiciones de manejo teóricas y en la unidad productiva estudiada

2.3.1.1 Variables relacionadas con el manejo reproductivo del rodeo

El objetivo de un sistema productivo lechero es lograr una lactancia por año. Un buen manejo reproductivo, entre otros factores, es de vital importancia para lograr dicho objetivo. A continuación, se describe el manejo del establecimiento bajo estudio (Heredia, E., jefe de veterinarios en Taperitas S.A., comunicación personal) (Figura 2.1). Para ello se estudian algunos de los índices utilizados frecuentemente para evaluar el estado reproductivo, tales como: 1- edad a la primera concepción; 2- edad al primer parto; 3- período de espera voluntario; 4- intervalo parto-primer servicio; 5- intervalo entre servicios; 6- intervalo parto-concepción; 7- intervalo entre partos; 8- período de gestación.

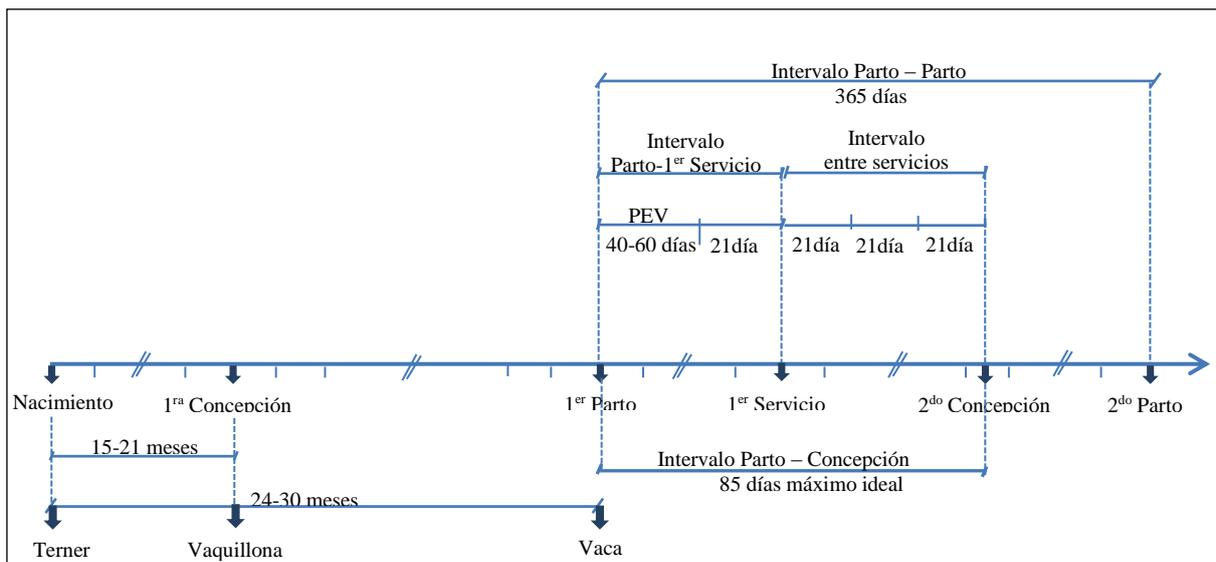


Figura 2.1. Línea de tiempo del manejo reproductivo realizado en Taperitas S.A.

El sistema de manejo reproductivo en los tambos bajo estudio es el de pariciones continuas en donde las pariciones se distribuyen de manera mas o menos uniforme a lo largo del año, concentrando alrededor de 4% más de partos en los meses de Febrero y Marzo y alrededor de 2% más de partos en los meses de Agosto y Septiembre. Se utiliza la inseminación artificial como sistema reproductivo usando semen del Centro de inseminación propio situado en Rafaela.

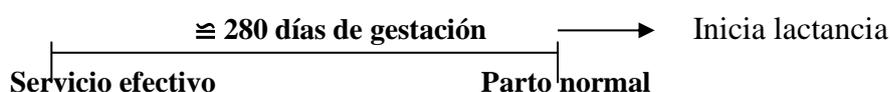
En una situación teórica “ideal”, en el manejo reproductivo se espera que la vaquillona conciba su primer ternero a los 15 meses de edad, de manera que el parto se produzca a los 24 meses. A esta edad

la vaca ya alcanza el 65% de su peso adulto, siendo este en promedio de 400 kg para la raza Holando y 260 kg para la raza Jersey. Sin embargo, muy pocos ganaderos lo logran, por lo que se considera como una situación aceptable que la edad para la primera concepción sea entre 15-21 meses de edad. La edad al primer parto es el período que transcurre desde el nacimiento del animal hasta el momento en que se reporta su primer parto. De acuerdo con la edad a la primera concepción se espera que las vaquillonas tengan su primer parto entre los 24 a 30 meses de edad.

Luego de parir, la vaca entra en la etapa posparto, que puede dividirse en dos fases: la fase puerperal y la fase post-puerperal. La primera, también llamada Período de Espera Voluntario (PEV), abarca los primeros 40 a 60 días y es el período en el cual ocurre la involución anatómica e histológica uterina recuperándose de las transformaciones sufridas durante la gestación. La segunda, la post-puerperal, se inicia con la finalización del puerperio y finaliza con el primer estro post-parto. Durante esta fase se restablece el sistema endócrino (eje hipotálamo-hipófiso-gonadal) para permitir el estro, la ovulación, una posible concepción e implantación y por último la formación y persistencia del cuerpo lúteo gestacional.

Debido a que la vaca presenta ciclos estrales de 21 días promedio y teniendo en cuenta el PEV, el tiempo que transcurre entre el parto y el primer servicio posterior a dicho parto (intervalo parto-primer servicio) objetivo, puede variar entre 40 y 81 días (60 días máximos de PEV + 21 días de un ciclo estral). En particular, en el establecimiento bajo estudio se realizan tratamientos hormonales para acortar el PEV y así adelantar los ciclos estrales. La duración de los ciclos hasta que la vaca queda preñada marca el tiempo que transcurre entre servicios (intervalo entre servicios), detectándose la condición de preñez a través de ecografías o tactación rectal en los controles reproductivos que se realizan cada 45 días aproximadamente. El intervalo parto-concepción es el número de días que transcurren entre un parto y el servicio posterior que produce una nueva fecundación (servicio fecundante) y por consiguiente da lugar a un nuevo parto. Si el objetivo es lograr un intervalo de tiempo entre un parto y el siguiente (intervalo entre partos) de 12 meses, el intervalo parto-concepción no debe sobrepasar los 85 días en promedio. La razón de ello es que 12 meses multiplicados por 30,4 días promedio/mes arrojan un intervalo entre partos de 364,8 días. Restando los 280 días de gestación de una vaca Holando, las vacas deberían estar preñadas a los 85 días después del último parto, para lograr el intervalo propuesto entre partos.

Finalmente, el período de gestación es el intervalo de tiempo que transcurre desde la fecundación hasta el parto. En el rodeo bajo estudio, este período es de 280 - 282 días, por lo tanto para una gestación y parto normal se debería dar el siguiente esquema:



Este período puede ser dividido en un período embrionario, que comienza con la fertilización hasta los 45 días promedio, y un período fetal, desde los 45 días hasta el parto.

Por un lado, a lo largo del período de gestación puede producirse la pérdida del producto de la concepción; si esto ocurre durante el período embrionario se denomina “muerte embrionaria”, mientras que si ocurre a partir del inicio del período fetal y antes de los 260 días se denomina “aborto”. Por otro lado, a partir de los 260 días de gestación pueden ocurrir partos prematuros. Estos se consideran si el animal (feto) es expulsado cuando sus sistemas orgánicos están suficientemente desarrollados para sostener su vida (Galindo, 2012; Heredia, E., comunicación personal).

2.3.1.2 Variables relacionadas con la producción lechera

Curva de lactancia

La lactancia de una vaca comienza el día del parto y termina el primer día en que la vaca no produce leche (artículo 35.7 del reglamento de control lechero de ACHA, 2010). Los primeros 5 o 6 días desde el inicio de la lactancia la vaca produce calostro, fluido no comercializable. A partir de este momento, se inician los controles lecheros con una frecuencia de 45 días promedio hasta el momento del secado.

En el sistema productivo bajo estudio se realizan dos ordeños diarios, mañana y tarde. El día en el que se realiza el control lechero, que tiene una frecuencia de 45 días promedio, se registra la cantidad de leche que produce el animal a la mañana y a la tarde de manera que la producción de leche del día de control se obtiene sumando las mediciones de cada ordeño. Además, se obtiene una muestra de leche para realizar mediciones de grasa, proteína y células somáticas. A efectos de la medición del contenido graso (Método Gerber; ISO 19662, 2018) y proteína (Método Sorensen-Walker; Artica, 2014) en la leche, se utilizan algunos de los métodos descritos a continuación: a) Sistema de doble análisis. Este método implica la extracción de muestras de la leche producida en cada ordeño y el análisis por separado del contenido graso de cada una de ellas, a efectos de establecer la producción de grasa diaria. b) Muestra proporcional. Este sistema implica la extracción de muestras proporcionales al volumen de leche producida en cada ordeño, que podrán unificarse haciendo un sólo análisis diario del contenido graso. c) Muestra compuesta. Este sistema implica la extracción en cada ordeño de una muestra no proporcional al volumen de leche producida y mediante su unificación, estimar con un sólo análisis el volumen de grasa de la leche producida.

El rango de valores aceptables para las variables productivas, producción de leche, porcentaje de grasa y porcentaje de proteína en los controles lecheros diarios fueron establecidos según los indicados por el acuerdo internacional de las prácticas de registro del ICAR (ICAR, junio de 2012) (Tabla 2.2). Dichos rangos están determinados para dos grupos de razas, dado que, tanto el volumen como la composición de la leche diaria varían dependiendo, entre otras cosas, de este factor.

Tabla 2.2. Rangos establecidos de las variables productivas.

Razas	Leche (kg/día)		Grasa (%/día)		Proteína (%/día)	
	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo
Principales razas lecheras bovinas [§]	3,0	99,9	1,5	9,0	1,0	7,0
Razas con % de grasa promedio superior a 5*	3,0	99,9	2,0	12,0	1,0	9,0

[§] Razas Holstein, Holstein Friesian, Pardo Suizo y Ayrshire.

* Razas Jersey y Guernsey.

Fuente: *International Agreement of Recording Practices (ICAR)*, 2012.

El registro de la producción diaria de leche de cada animal a lo largo del período de lactancia permite describir una “curva de lactancia”, en la que se pueden distinguir tres etapas: una etapa inicial de ascenso progresivo en los valores de producción; una segunda etapa donde este aumento progresivo alcanza el valor máximo (“pico” de la producción o pico de lactancia), alrededor de los 45 a 65 días del inicio de la lactancia; y una etapa final donde la producción desciende hasta que el animal es secado. Este comportamiento de la curva de producción de leche podría estar dado porque en el primer tercio de la lactancia, las vacas convierten el alimento en leche de manera muy eficiente (eficiencia de conversión), mientras que a partir de los 300-350 días después del parto la eficiencia de conversión es muy baja.

La concentración de los componentes de la leche varían de acuerdo al momento de la lactancia, ya que la concentración de grasa y de proteína se ve afectada negativamente por el volumen de leche excretado por la vaca y, por lo tanto, se encuentran en menor concentración durante el pico de la lactancia y aumentan gradualmente hasta llegar a su máximo al final de la lactancia (Ochoa y col., 1986) (Figura 2.2).

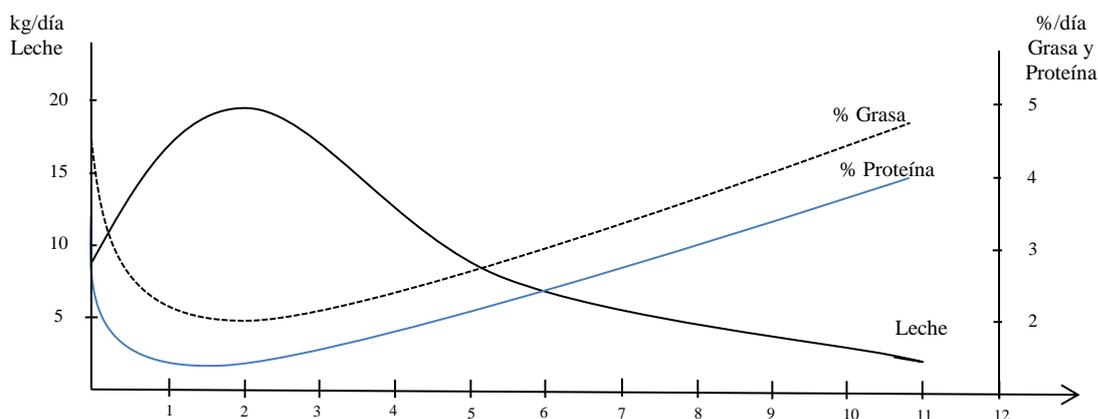


Figura 2.2. Curva de lactancia de las variables productivas producción de leche, porcentaje de grasa y proteína.

Número de lactancia, días en lactancia y duración de una lactancia.

Cuando se realiza el control lechero de un animal, se registran, además de los datos productivos, el número de lactancia en la que se encuentra, el tambo donde se encuentra el animal y la fecha en que se realiza dicho control, que permite el cálculo de los días en lactancia.

Recordando que una lactancia comienza el día del parto, el número de lactancia coincide con el número de parto, si la vaca ha tenido solo partos normales. En cambio, si una vaca tiene un parto en el cual no completó el período de gestación normal, es necesario determinar en qué casos ese parto inicia una nueva lactancia. ACHA, dependiendo de la categoría del animal dentro del rodeo, considera los siguientes esquemas (artículo 35.12 del reglamento del control lechero de ACHA, 2010):

- Si el animal es una vaquillona (primer parto) y:
 - Si el tiempo de gestación es mayor a 152 días, entonces inicia una nueva lactancia.
 - Si el tiempo de gestación es menor a 152 días, entonces no inicia una nueva lactancia.
- Si el animal es una vaca (segundo parto o más) y:
 - Si la vaca está en lactancia, entonces sigue la lactancia en la que se encuentra.
 - Si la vaca está seca (no se encuentra en lactancia) y:
 - Si el tiempo de gestación es mayor a 152 días, entonces inicia una nueva lactancia.
 - Si el tiempo de gestación es menor a 152 días, entonces no inicia una nueva lactancia.

El valor mínimo que puede asumir el número de lactancia es 1, indicando que en dicho control lechero, la vaca se encuentra en su primera lactancia.

Días en lactancia es la cantidad de días que transcurren desde el parto que inicia la lactancia y el control lechero que se está registrando. Aquí, debe considerarse que el primer control sería conveniente realizarlo a partir del quinto día de la lactancia (artículo 35.8 del reglamento de control lechero de ACHA, 2010), ya que antes la glándula mamaria secreta calostro.

Por último, la duración de una lactancia es la cantidad de días que transcurren entre el parto que inicia la lactancia y el secado de la vaca. El momento del secado está en función de los objetivos de la empresa. Básicamente, los criterios aplicados por la empresa para definir el momento del secado son: a) disminución apreciable en el volumen de producción de leche en relación a: la producción promedio en determinada época del año, entre otros factores; b) permitir la recuperación del sistema alveolar y hormonal (de 45-60 días generalmente), previo a un próximo parto. En una situación ideal, teniendo en cuenta la raza, manejo y alimentación, se espera que la duración de una lactancia sea de 305 días.

En síntesis, el manejo reproductivo en rodeos lecheros tiene por objetivo llegar a producir anualmente un parto por vaca, durante el tiempo de vida útil del animal. Por consiguiente, la vida útil de una vaca lechera se mide en términos del número de ciclos de lactancia. Cada ciclo depende de que se haya producido una concepción en el ciclo anterior. Así, por ejemplo, como muestra la Figura 2.3, es habitual que una vaca de siete años de vida haya completado cuatro lactancias. Sin embargo, ciertas factores pueden provocar que algunas vacas terminen su vida útil con menos o con más de cuatro ciclos de lactancia (Cartier y Cartier, 2004).

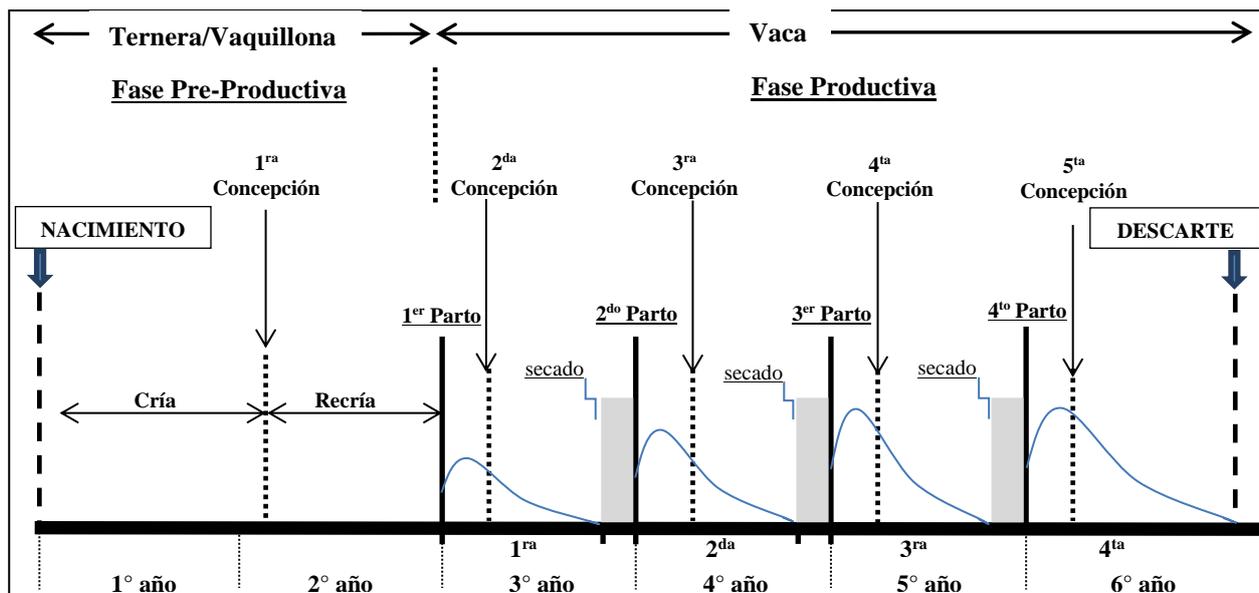


Figura 2.3. Ciclo biológico-productivo de una vaca de producción lechera: En el esquema presentado se verifican las siguientes condiciones: 1) edad primera a la concepción: 15 meses, 2) edad al primer parto: 24 meses, 3) intervalo parto-concepción: 85 días, 4) intervalo entre partos: 12 meses, 5) duración de la lactancia: 10 meses y 6) tiempo de secado: 60 días.

2.4 Resultados

En esta sección se muestran los análisis descriptivos para cada una de las variables descritas en la sección anterior. Estos análisis permitieron determinar casos de duplicación, valores erróneos, faltantes o que se encuentran fuera del rango de los valores posibles establecidos. Se analizaron primero las variables relacionadas con el estado reproductivo del rodeo y luego las variables observadas en los controles lecheros (variables productivas). A medida que se avanza en el proceso, se informa sobre los registros que se eliminan y el motivo por el cual se han extraído.

2.4.1 Variables relacionadas con el estado reproductivo del rodeo

Fecha de nacimiento y edad al primer servicio

La fecha en el que ocurre el nacimiento de un animal es un dato necesario para posibilitar el cálculo de la edad de dicho animal en algún evento particular de su vida. Por este motivo, como primer paso, se examinó si todos los animales cuentan con un registro de la fecha de nacimiento, encontrándose que del conjunto de 25.542 animales, 596 animales no tenían fecha de nacimiento registrada. Se decidió imputar las fechas faltantes utilizando una medida descriptiva representativa de la edad al primer servicio de los animales restantes, definiéndola como la cantidad de días que transcurren entre la fecha de nacimiento y la fecha en que se le da servicio por primera vez a un animal. Luego se siguieron los siguientes pasos:

- i) De los 24946 animales con fecha de nacimiento registrada, se eliminaron 21 animales que no disponían de servicios registrados. Luego, para los 24.925 animales restantes, que contaban con fecha de nacimiento observada y registrada, se calculó la edad al primer servicio y sus medidas descriptivas.
- ii) Se consideró la mediana de la edad al primer servicio (579 días) como la medida representativa de dicha variable. Se imputó la fecha de nacimiento faltante de los 596 animales restando a la fecha del primer servicio 579, resultando en 25.521 animales con fecha de nacimiento.

A continuación, se consideró que un evento registrado con fecha anterior a la fecha de nacimiento, es un evento imposible y puede deberse a un error de tipeo o a un error en la imputación de la fecha de nacimiento, entre otros. Controlando este tipo de error se encontró que de los 25.521 animales, 385 poseen eventos registrados con fecha anterior a la fecha de nacimiento. Dichos animales fueron eliminados de la base de datos.

La edad al primer servicio varió entre 8 y 1.114 días. Se eliminaron 11 animales con edad al primer servicio menor a 9,9 meses (300 días) teniendo en cuenta que antes de los 10 meses el animal, aunque sea fértil, no está desarrollado para llevar adelante una preñez exitosa, es decir, completar su crecimiento y llevar adelante una gestación y parto normal. Al culminar esta etapa permanecieron en la base registros de 25.125 animales.

En la Tabla 2.3 y en la Figura 2.4 se presentan las medidas descriptivas y la distribución de los animales según la edad al primer servicio, respectivamente, correspondiente a los 25.125 que permanecieron en la base.

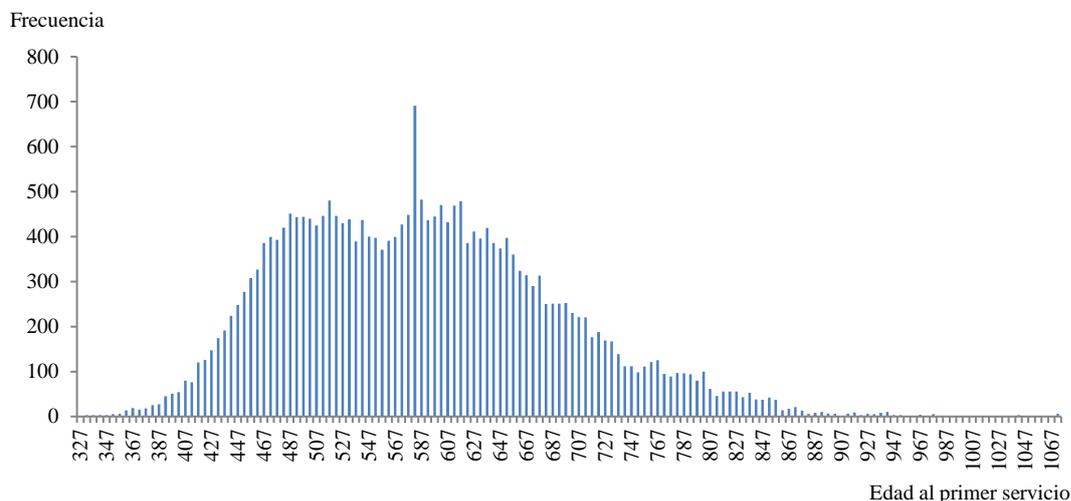


Figura 2.4. Distribución de los animales según la edad al primer servicio.

Tabla 2.3. Estadísticas descriptivas de la edad al primer servicio.

Medidas de posición	Valor en días	Valor en meses
Mínimo	322	11
Percentil 1	399	13
Percentil 5	439	15
Percentil 10	461	15
Cuartil 1	506	17
Mediana	579	19
Moda	579	19
Media aritmética	586	20
Cuartil 3	651	22
Percentil 90	723	24
Percentil 95	773	26
Percentil 99	850	28
Máximo	1.167	39
Medidas de variabilidad		
Coefficiente de variación %	17	
Desviación estándar	102,94	
Número de animales		25.125

Edad a la primera concepción

Una concepción supone un servicio de inseminación y un parto posterior que, de acuerdo a la duración de la gestación, puede resultar en tres tipos de partos: muerte embrionaria, aborto y parto prematuro o normal. Aquí se asumió que el último servicio registrado antes de un parto es el servicio en

que se da efectivamente la concepción (servicio efectivo). Luego, la edad a la primera concepción es el tiempo transcurrido, en días, entre el nacimiento y el servicio efectivo.

La Tabla 2.4 y la Figura 2.5 muestran las medidas descriptivas y la distribución de la edad a la primera concepción, respectivamente, correspondiente a los 25.125 animales. Los valores variaron entre 11 meses y 41 meses. El 44% de los animales presentaron edades a la primera concepción, aunque factibles, fuera del rango de edad deseable para el manejo reproductivo (15-21 meses). No se eliminan registros.

Tabla 2.4. Estadísticas descriptivas de la edad a la primera concepción.

Medidas de posición	Valor en días	Valor en meses
Mínimo	329	11
Percentil 1	415	14
Percentil 5	457	15
Percentil 10	482	16
Cuartil 1	533	18
Moda	579	19
Mediana	608	20
Media aritmética	619	20
Cuartil 3	689	23
Percentil 90	778	26
Percentil 95	828	27
Percentil 99	932	31
Máximo	1.233	41
Medidas de variabilidad		
Coefficiente de variación %	18	
Desviación estándar	115,04	
Número de animales		25.125

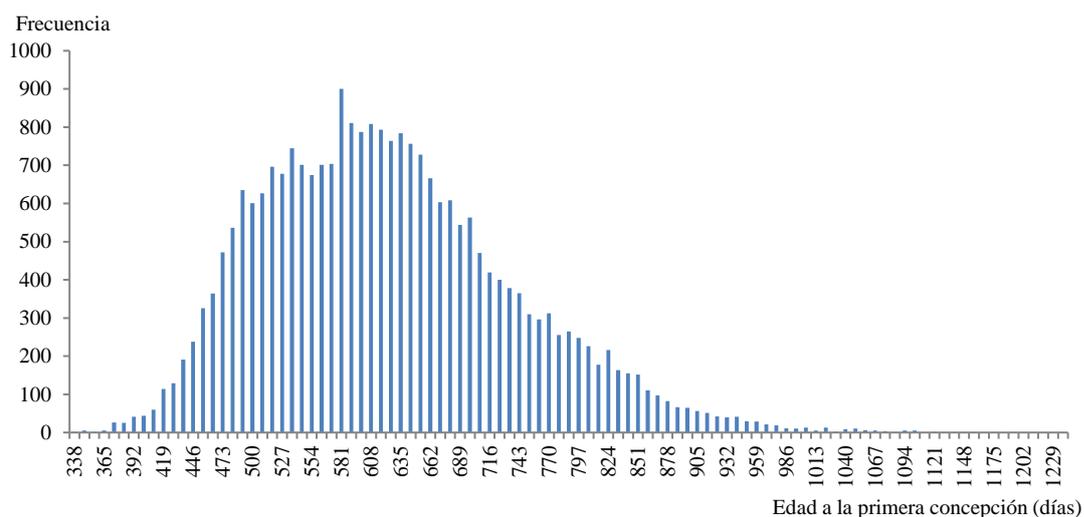


Figura 2.5. Distribución de los animales según la edad a la primera concepción.

Edad al primer parto

El análisis descriptivo de la edad al primer parto (Tabla 2.5 y Figura 2.6) nos muestra que se registraron edades entre 16 y 50 meses. El 6% de las vacas presentaron una edad al primer parto menor

a 24 meses y el 40% presentaron una edad mayor a 30 meses, este último porcentaje fuera del rango de edad deseable. Además, menos del 0,5% (50 animales) presentaron una edad entre 16 y 20 meses, todos ellos partos que resultaron en abortos. Todos los valores son admisibles por lo que no se elimina ningún registro.

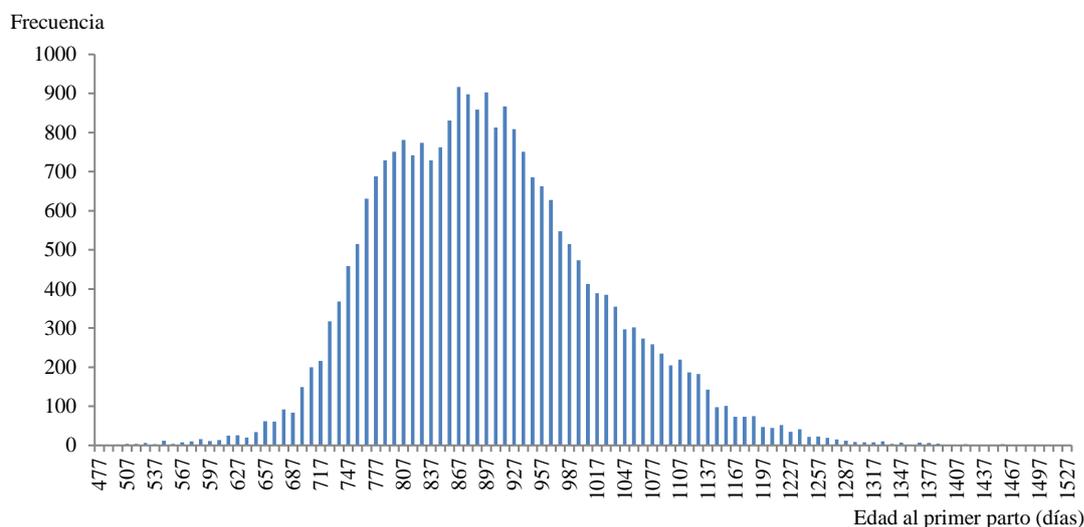


Figura 2.6. Distribución de los animales según la edad al primer parto.

Tabla 2.5. Estadísticas descriptivas de la edad al primer parto.

Medidas de posición	Valor en días	Valor en meses
Mínimo	472	16
Percentil 1	655	22
Percentil 5	724	24
Percentil 10	753	25
Cuartil 1	807	27
Mediana	885	29
Moda	892	29
Media aritmética	895	29
Cuartil 3	966	32
Percentil 90	1.057	35
Percentil 95	1.111	37
Percentil 99	1.216	40
Máximo	1.521	51
Medidas de variabilidad		
Coeficiente de variación %	13,42	
Desviación estándar	120,14	
Número de animales	25.125	

Intervalo parto-primer servicio

El intervalo parto-primer servicio (considerando todos los partos) está supeditado a que el parto sea producto de una gestación que se haya completado normalmente o no y a la capacidad de la vaca de reiniciar la actividad ovárica, la que se manifiesta con la aparición del celo. Por lo tanto, luego de un

parto resulta indispensable identificar el celo en una hembra e inseminarla. En el rodeo estudiado, el intervalo parto-primer servicio varió entre 2 y 489 días.

Se analizaron particularmente 4.748 intervalos con valor menor a 40 días (PEV) y se encontró que 2.470 corresponden a primeros servicios realizados luego de partos que resultaron de muertes embrionarias (173) o abortos (2.297). Esto es así porque en el establecimiento bajo estudio no se respeta el PEV luego de un parto con un período de gestación menor a 260 días y esta decisión tiene que ver con la forma de detectar un aborto. En el establecimiento bajo estudio existen tres formas de detectar un aborto, a saber: 1) el tambero observa que la vaca puede estar transcurriendo por un aborto, la envía a control reproductivo y detectan el aborto, registrándolo; 2) el tambero ve a una vaca supuestamente preñada en celo, registra el celo y la envía a control reproductivo. En dicho control detectan el aborto, registrándolo; y 3) en un control reproductivo de vaca preñada, la vaca no está preñada y por consiguiente se registra el aborto. En el control reproductivo, si se encuentra que la vaca está vacía, que el útero está normal y está ciclando, el veterinario concluye que abortó dos o tres meses atrás. Por lo tanto, se le da servicio no respetándose PEV.

De lo anterior se dedujo que si una animal proviene de un parto con un período de gestación mayor a 260 días, debería respetarse el PEV, por lo que el intervalo parto-primer servicio debería ser mayor a 40 días (no se cuenta con registros de si la vaca recibió tratamiento hormonal para adelantar el ciclo estral). Por lo tanto, se eliminaron 1.859 animales que presentaron, al menos, un intervalo parto-primer servicio menor a 40 días y que provienen de partos con gestación mayor a 260 días. Las estadísticas descriptivas y la distribución del intervalo parto-primer servicio para los animales que se mantiene en la base se muestran en la Tabla 2.6 y Figura 2.7. El valor mínimo resultante de dicho intervalo fue de 20 días. Los intervalos menores a 40 días pertenecen a vacas que tuvieron un aborto previamente al servicio, casos en los cuales, como se expuso anteriormente no se respetó el PEV. Por consiguiente, no se eliminaron más registros y la base quedó en 23.266 animales.

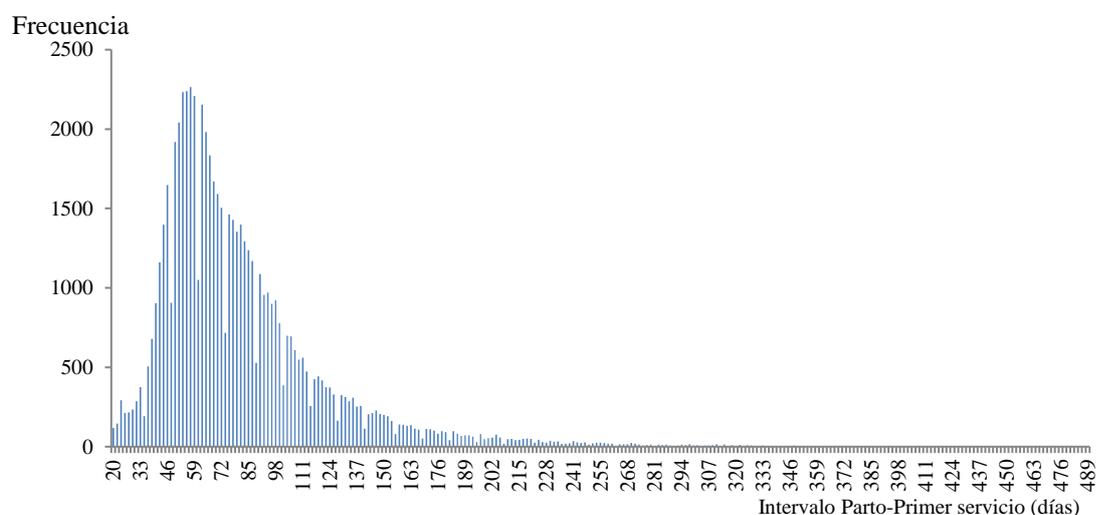


Figura 2.7. Distribución de los partos según el intervalo parto-primer servicio.

Tabla 2.6. Estadísticas descriptivas del intervalo parto-primer servicio.

Medidas de posición	Valor en días	Valor en meses
Mínimo	20	
Percentil 1	24	
Percentil 5	38	1,3
Percentil 10	44	1,5
Cuartil 1	54	1,8
Moda	55	1,8
Mediana	70	2,3
Media aritmética	81	2,7
Cuartil 3	95	3,1
Percentil 90	131	4,3
Percentil 95	163	5,4
Percentil 99	245	8,2
Máximo	489	16,3
Medidas de variabilidad		
Desviación estándar	42,6	
Coefficiente de variación %	52	
Número de intervalos parto-primer servicio		63.916

Intervalo entre servicios

Luego del PEV, realizado el primer servicio y si la vaca no vuelve a entrar en celo en el término de 30 días, se realizan controles reproductivos que se repiten cada 45 días aproximadamente. Uno de los objetivos de dichos controles es verificar que la vaca este preñada o vacía, realizando un tacto rectal o a través de una ecografía. Si la vaca está vacía, se siguen realizando servicios cada 21 días aproximadamente, que es lo que normalmente dura un ciclo, hasta que la vaca quede preñada. Sin embargo, hay que tener en cuenta que con el uso de tratamientos hormonales los ciclos se adelantan lo que puede resultar en períodos de 10 días entre un servicio y otro. En la Tabla 2.7 y Figura 2.8 se puede observar que el intervalo de tiempo entre servicios, considerando todos los servicios registrados) varió entre 11 y 200 días, siendo estos todos valores posibles, motivo por el cual no se eliminó ningún registro. Es importante notar que se nota un incremento en la frecuencia de intervalos entre servicios de 42 días. Esto podría ser debido a que hubo una cantidad significativa de vacas que no fueron detectadas en celo a los 21 días, fueran vacas que tuvieron celos silenciosos o vacas que pudieron haber tenido una reabsorción embrionaria.

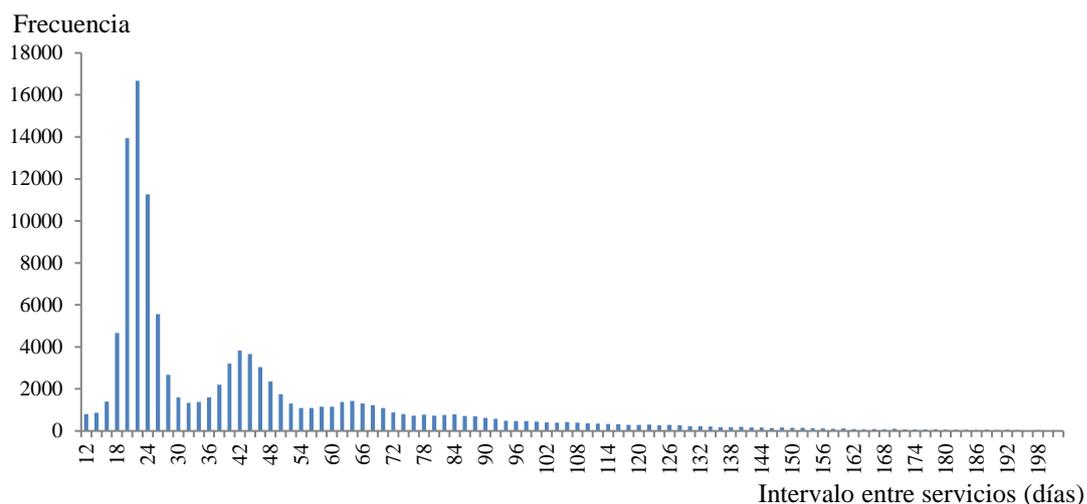


Figura 2.8. Distribución de la variable intervalo entre servicios.

Tabla 2.7. Estadísticas descriptivas del intervalo entre servicios.

Medidas de posición	Valor en días
Mínimo	11
Percentil 1	13
Percentil 5	18
Percentil 10	19
Cuartil 1	21
Moda	21
Mediana	28
Media aritmética	43,6
Cuartil 3	54
Percentil 90	89
Percentil 95	116
Percentil 99	163
Máximo	200
Medidas de variabilidad	
Coefficiente de variación %	75
Desviación estándar	32,74
Número de intervalos entre servicios	114.568

Intervalo parto-concepción

Recordando que el intervalo parto-concepción es el período de tiempo que transcurre desde el parto hasta el servicio fecundante posterior, su cálculo supone la existencia de los registros de un parto, al menos un servicio y un nuevo parto.

En el rodeo bajo estudio, este intervalo tomó valores entre 20 y 647 días, siendo todos ellos valores posibles de acuerdo a lo desarrollado en la sección 2.3.1.1. En la Figura 2.9 y Tabla 2.8 se puede observar la distribución y las estadísticas descriptivas de los valores que asumió dicho intervalo. No se eliminaron registros.

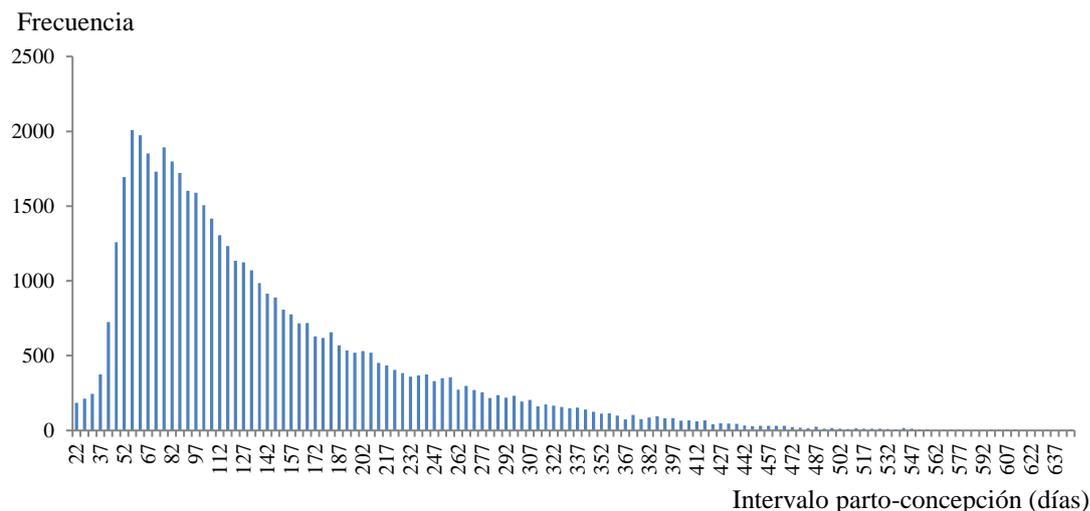


Figura 2.9. Distribución de la variable intervalo parto-concepción.

Tabla 2.8. Estadísticas descriptivas del intervalo parto-concepción.

Medidas de posición	Valor en días
Mínimo	20
Percentil 1	30
Percentil 5	46
Percentil 10	53
Cuartil 1	72
Moda	57
Mediana	107
Media aritmética	138,9
Cuartil 3	179
Percentil 90	268
Percentil 95	328
Percentil 99	441
Máximo	647
Medidas de variabilidad	
Coeficiente de variación %	
Desviación estándar	92,3
Número de intervalos parto-concepción	49.845

Período de gestación

El período de gestación es el tiempo que transcurre entre el servicio efectivo y el parto. El 12,5% de los partos resultaron en abortos o muertes embrionarias, ya que presentaron un tiempo de gestación menor o igual a los 260 días. Del análisis descriptivo del período de gestación, se observaron períodos entre 0 y 642 días. Teniendo en cuenta que un período de gestación normal dura aproximadamente 282 días, y considerando que esta se puede prolongar como máximo 13 días, se eliminaron 1,505 animales que presentaron al menos una gestación con una duración mayor a 295 días. Además recordando que una gestación con una duración menor a 260 días se considera un aborto y retomando el hecho de que un aborto puede ser detectado posteriormente a su ocurrencia real (Sección 2.4.1, Intervalo parto-primer

servicio), se eliminaron 45 animales que presentaron un período de gestación menor a 20 días. Al culminar esta etapa permanecieron en la base los registros de 21.716 animales. Las estadísticas descriptivas y la distribución del período de gestación se muestran en la Tabla 2.9 y Figura 2.10.

Tabla 2.9. Estadísticas descriptivas del período de gestación.

Medidas de posición	Valor en días	Valor en meses
Mínimo	20	
Percentil 1	57	1,9
Percentil 5	130	4,3
Percentil 10	224	7,5
Cuartil 1	275	9
Media aritmética	264,97	8,8
Mediana	280	9,3
Moda	281	9,3
Cuartil 3	284	9,4
Percentil 90	288	9,5
Percentil 95	290	9,6
Percentil 99	294	9,8
Máximo	295	9,8
Medidas de variabilidad		
Coefficiente de variación	18,4	
Desviación estándar	48,8	
Número de partos		73.031

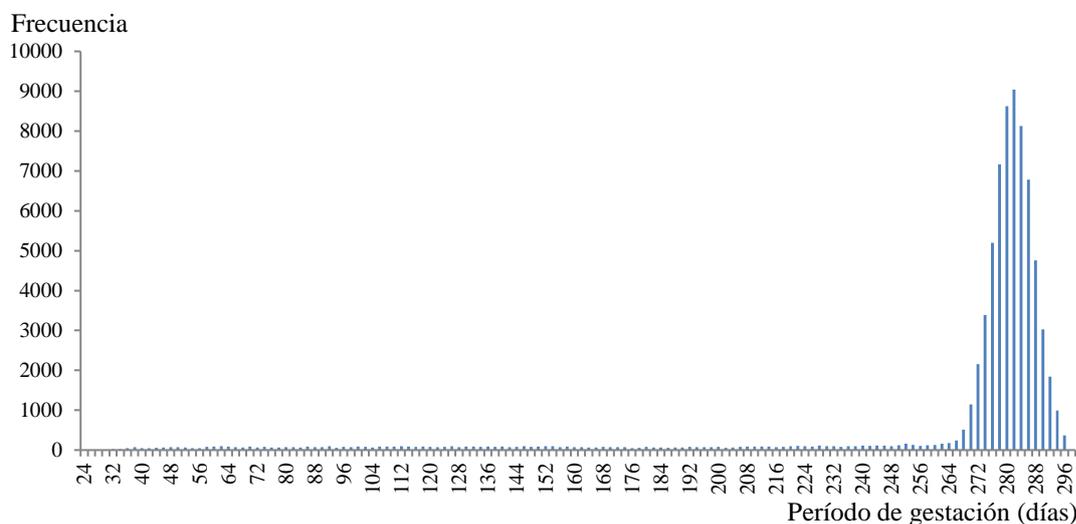


Figura 2.10. Distribución de los partos según el período de gestación.

Intervalo entre partos

En el rodeo estudiado el intervalo entre partos varió entre 5 y 1.202 días. Considerando que luego de un parto transcurren como mínimo 20 días hasta la próxima fecundación (ver sección 2.4.1, Intervalo parto-primer servicio) y luego, asumiendo que deben pasar más de 45 días hasta el control reproductivo

para detectar un aborto, se eliminaron 7 animales cuyo intervalo entre partos fue menor a 45 días. Luego de dicha eliminación permanecieron en la base los registros de 21.713 animales. Las estadísticas descriptivas y la distribución del intervalo entre partos de los animales que permanecieron en la base se muestran en la Tabla 2.10 y Figura 2.11.

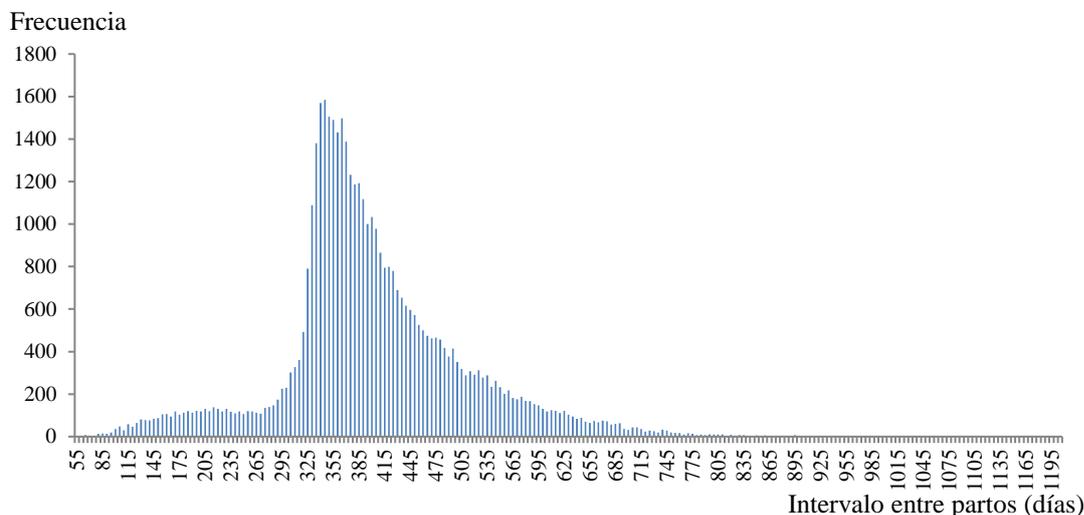


Figura 2.11. Distribución de la variable intervalo entre partos.

Tabla 2.10. Estadísticas descriptivas del intervalo entre partos.

Medidas de posición	Valor en días	Valores en meses
Mínimo	50	
Percentil 1	131	4,4
Percentil 5	215	7,2
Percentil 10	299	9,9
Cuartil 1	342	11,4
Moda	344	11,4
Mediana	382	12,7
Media aritmética	398,4	13,3
Cuartil 3	450	15
Percentil 90	538	17,9
Percentil 95	598	19,9
Percentil 99	713	23,8
Máximo	1.202	40,1
Medidas de variabilidad		
Coefficiente de variación	27,2	
Desviación estándar	108,5	
Número de intervalo entre partos		45.105

2.4.2 Variables relacionadas con la producción lechera

Variables productivas

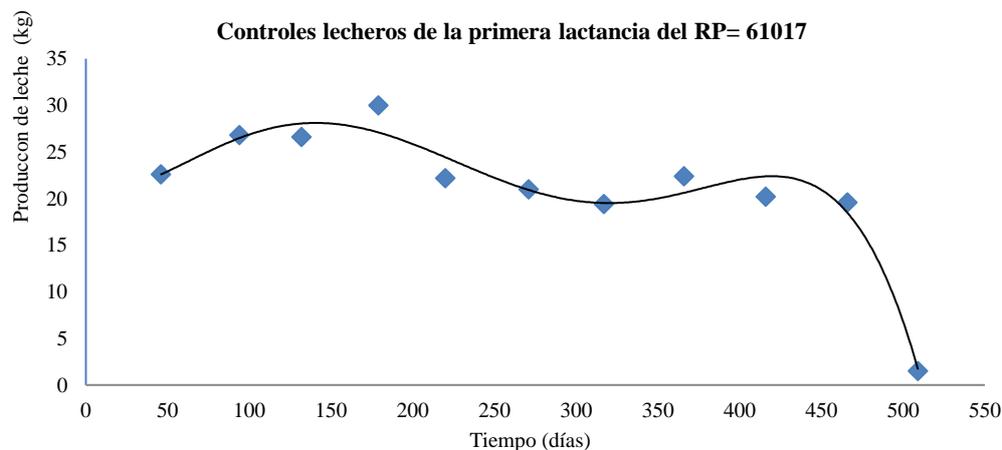
Por un lado, se analizó la variable productiva “producción de leche diaria”. Según las normas del ICAR, el rango de valores admisibles de la producción diaria de leche varía entre 3 y 99 kg. Las estadísticas descriptivas de la producción diaria de leche se muestran en la Tabla 2.11. Se encontró que el valor máximo fue de 226 kg diarios y que en menos del 0,005% de los controles lecheros la producción fue mayor a 99 kg. En los casos más extremos se supuso que se trataba de errores de tipeo del punto decimal, dichos controles fueron eliminados de la base. Por otro lado, se encontró que menos del 0,05% fueron controles con una producción de leche diaria menor a 3 kg (el valor mínimo fue de 1 kg), los cuales fueron eliminados.

Tabla 2.11. Estadísticas descriptiva de la producción diaria de leche (kg).

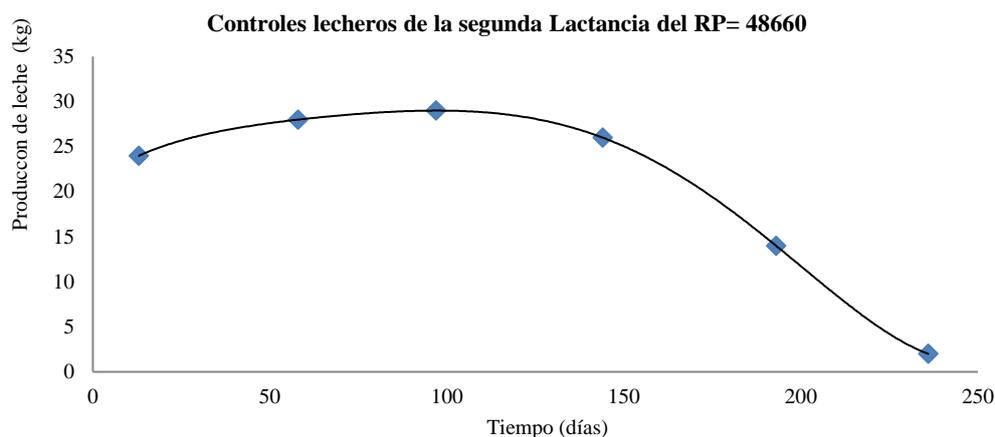
Medidas de posición	Valor
Mínimo	1
Cuartil 1	16
Mediana	19,80
Media aritmética	20,20
Cuartil 3	24
Máximo	226
Medidas de variabilidad	
Desviación estándar	5,90
Número de controles	380.365

Algunas de las situaciones en las que se encontraron niveles de producción de leche menores a 3kg, se describen con los siguientes cuatro ejemplos:

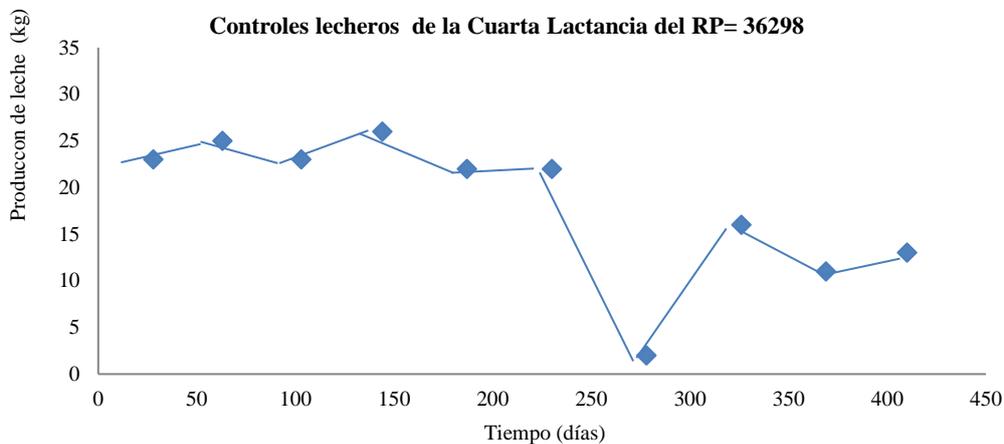
1.1) Lactancias prolongadas cuyo último control presenta una producción muy baja.



1.2) Descenso abrupto al final de la lactancia y luego el animal es rechazado.

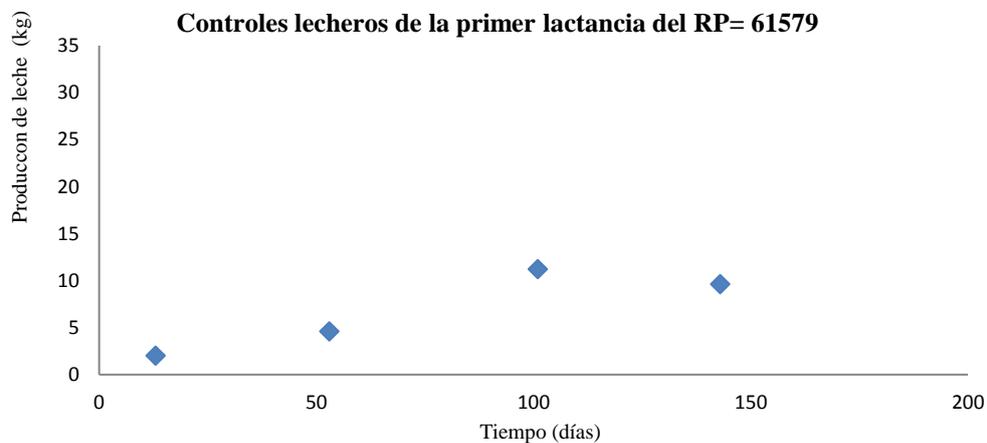


1.3) Control intermedio con un pico de descenso, es decir que baja abruptamente y luego vuelve a subir.



Las causas de una disminución de más del 15% entre dos control lecheros sucesivos pueden ser: el animal presenta alguna patología, un aborto no detectado o error al registrar el dato, (Heredia, E., comunicación personal).

1.4) Lactancia de baja producción.



Estudiando la variable porcentaje de grasa diaria, el valor máximo observado se encontró dentro del rango de valores admisibles, es decir entre 1,5% y 12% (Tabla 2.12.), mientras que el 0,3% (1.069 controles) de los controles lecheros tienen valores menores al mínimo admisible (1.5%), los cuales fueron eliminados.

Tabla 2.12. Estadísticas descriptiva de porcentaje de grasa.

Medidas de posición	Valor
Mínimo	0,40
Cuartil 1	3,20
Mediana	3,70
Media aritmética	3,70
Cuartil 3	4,20
Máximo	9,80
Medidas de variabilidad	
Desviación estándar	0,80
Número de controles	327.906

El análisis descriptivo de la variable porcentaje de proteína mostró que los valores observados se encontraron dentro del rango de valores admisibles, es decir entre 1% y 9%. (Ver Tabla 2.13).

Tabla 2.13. Estadísticas descriptiva del porcentaje de proteína.

Medidas de posición	Valor
Mínimo	0,86
Cuartil 1	3,16
Mediana	3,40
Media aritmética	3,45
Cuartil 3	3,68
Máximo	9,88
Medidas de variabilidad	
Desviación estándar	0,41
Número de controles	326.031

Al culminar esta etapa permanecieron en la base registros de 21.677 animales.

Número de lactancia, días en lactancia y duración de la lactancia

Cómo se mencionó en la sección 2.3.1.2, el número de lactancia depende del número de parto y la duración de la gestación. Por un lado, al analizar el número de lactancia en los controles lecheros realizados (Tabla 2.14) se observó que el mínimo (cero) es un valor inadmisibles. Por otro lado, se encontraron diferentes casos en los que el número de lactancia fue mal asignado al control lechero:

- 1) **Primera lactancia mal asignada:** Se describe como ejemplo la vida productiva de la vaca cuya identificación es RP=64249 (Figura 2.12). El primer parto para la vaquilla es producto de un aborto con 85 días de gestación por lo tanto no inicia lactancia. El segundo parto se produce luego de una gestación completa (275 días) y se inicia la lactancia número 1; sin embargo, en la tabla Producción los controles posteriores al segundo parto están registrados con número de lactancia 2, arrastrando este error en las dos lactancias posteriores. El tercer y cuarto parto son productos de gestaciones completas (280 y 284 días respectivamente) con secados previos con una duración de 53 y 69 días por lo que, dichos partos iniciarían lactancia 2 y 3 respectivamente.

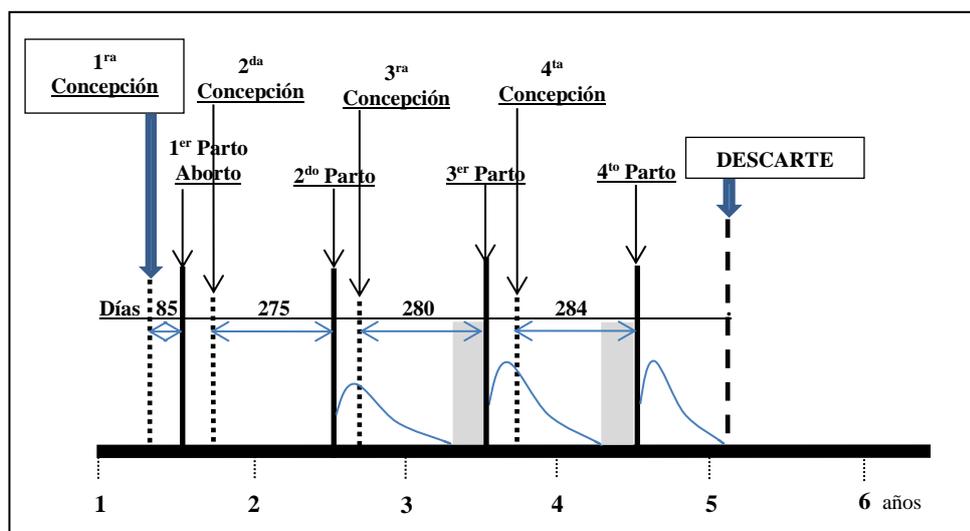


Figura 2.12. Ciclo biológico-productivo de la vaca RP=64249.

- 2) **Lactancia intermedia mal asignada:** Se describe como ejemplo la vida productiva de la vaca con identificación RP=76588 (Figura 2.13). El primer parto para la vaquilla es producto de una gestación completa (282 días) por lo que inicia la lactancia número 1. Luego, el segundo parto también se produce al finalizar una gestación completa (288 días) y en cuyos últimos 61 días la vaca estuvo seca, por lo tanto, inicia la lactancia número 2. El tercer parto es una muerte embrionaria con 45 días de gestación. El hecho de que el período de gestación es inferior a los 152 días y que la vaca se encuentra en lactancia al momento del aborto, el tercer parto no inicia lactancia nueva, sigue la lactancia 2. Sin embargo, en la base los controles siguientes figuran con lactancia número 3, como si el parto 3 hubiera iniciado lactancia nueva y este error se arrastra a la lactancia siguiente. El parto cuatro se produce luego de 284 días de gestación y la vaca está seca los últimos 93 días de preñez, por lo tanto, se inicia una nueva lactancia número 3 y no lactancia número 4 como figura en la tabla Producción.

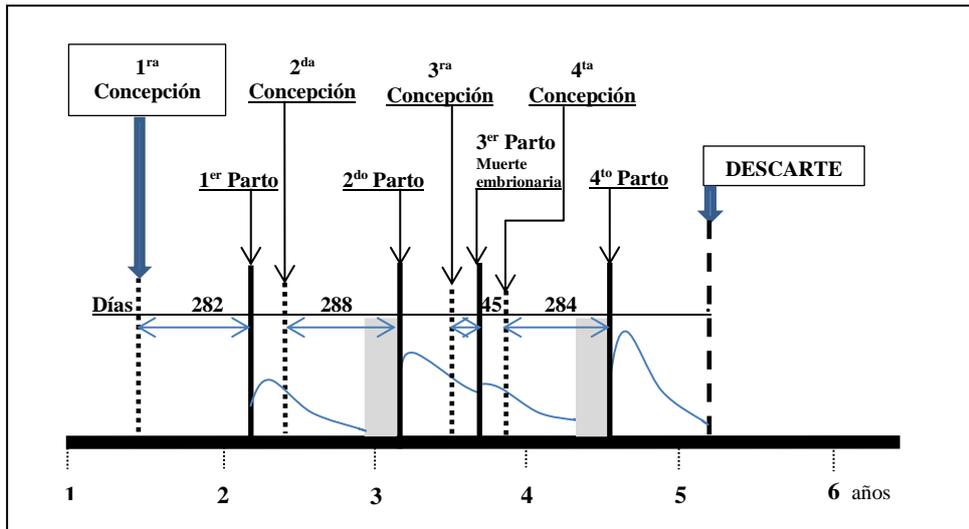


Figura 2.13. Ciclo biológico-productivo de la vaca RP=76588

- 3) **Última lactancia mal asignada:** Se describe como ejemplo la vida productiva de la vaca con RP=30513 (Figura 2.14). El primer parto para la vaquillona es producto de una gestación completa (282 días) por lo que inicia la lactancia número 1. Luego, el segundo parto también se produce al finalizar una gestación completa (288 días) y en cuyos últimos 82 días la vaca estuvo seca, por lo tanto inicia la lactancia número 2. El tercer parto es un aborto con 225 días de gestación. El hecho de que el período de gestación sea superior a los 152 días y que la vaca estuviera 44 días seca antes de que se produjera el aborto, el tercer parto inicia lactancia nueva, número 3. Ahora bien, el cuarto parto y último es un aborto con menos de 152 días de gestación (127 días) y no tuvo período seco, por lo que, según las reglas de ACHA, no debería iniciar lactancia nueva. Sin embargo en la tabla Producción, los controles lecheros siguientes tienen registrado número de lactancia igual a 4.

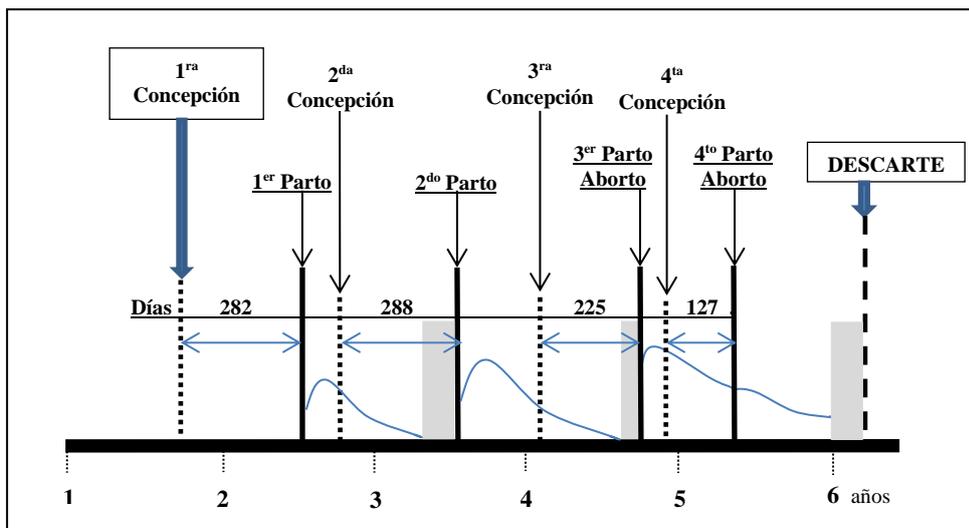


Figura 2.14. Ciclo biológico-productivo de la vaca RP=30513.

Debido a las inconsistencias entre las reglas establecidas por ACHA y los errores hallados en los datos registrados, se determinó el inicio y la finalización de una lactancia utilizando las reglas del ICAR (Artículo 2.1.6. ICAR, 2012). Se consideró que una lactancia comienza el día que el animal pare y cuando el parto tiene lugar después del punto medio del período de gestación ($280 \div 2 = 140$ días para el rodeo bajo estudio) si un servicio ha sido registrado. Si no hay servicio registrado, la vaca recién parida comienza una nueva lactancia si transcurrió al menos el 75% del período de gestación normal transcurrido desde el parto anterior (210 días para el rodeo bajo estudio). Cualquier parto que no está dentro de la definición anterior se debe registrar como aborto y no inicia una nueva lactancia.

Se estableció que una lactancia finaliza el día de la fecha de secado. En ausencia de la fecha de secado se supuso que el animal está seco el día siguiente al último control lechero.

El análisis descriptivo para el número de lactancia calculado a partir de las definiciones del ICAR se muestra en la Tabla 2.14 y Figura 2.15.

Tabla 2.14. Estadísticas descriptivas del número de lactancia.

Medidas de posición	Valor	Valor [§]
Mínimo	0	1
Percentil 1	1	1
Percentil 5	1	1
Percentil 10	1	1
Cuartil 1	1	1
Moda	1	1
Mediana	2	2
Media aritmética	2,4	2,3
Cuartil 3	3	3
Percentil 90	4	4
Percentil 95	5	5
Percentil 99	7	7
Máximo	11	11
Medidas de variabilidad		
Desviación estándar	1,48	1,43
Varianza	2,20	2,05
Número de lactancias	55.829	55.829

[§]Estadísticas calculadas para el número de lactancia a partir de las definiciones del ICAR.

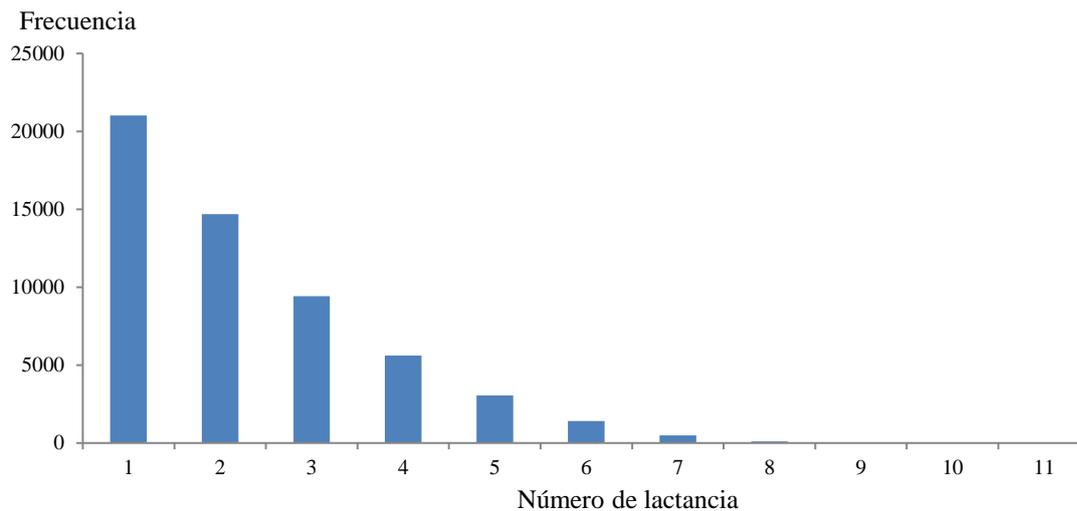


Figura 2.15. Distribución de las lactancias según el número de lactancia a partir de las definiciones del ICAR.

La Tabla 2.15 y Figura 2.16 muestran el análisis descriptivo para días en lactancia calculado luego de corregir el número de lactancia. Menos del 0,5% de los controles se realizaron antes de los primeros 5 días. No se elimina ningún control lechero.

Tabla 2.15. Estadísticas descriptivas de días en lactancia.

Medidas de posición	Valor
Mínimo	0
Percentil 1	7
Percentil 5	19
Percentil 10	34
Cuartil 1	81
Moda	30
Mediana	163
Media aritmética	179
Cuartil 3	256
Percentil 90	341
Percentil 95	401
Percentil 99	529
Máximo	1.646
Medidas de variabilidad	
Coefficiente de variación %	68
Desviación estándar	122,09
Número de controles lecheros	347.159

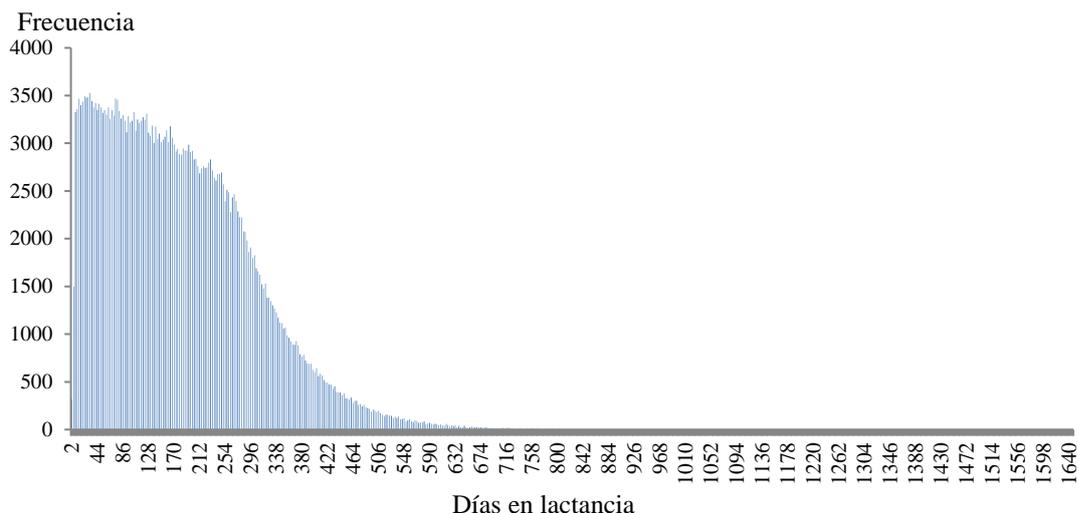


Figura 2.16. Distribución de los controles lecheros según los días en lactancia.

La duración de la lactancia se calculó teniendo en cuenta que una lactancia termina el día que la vaca es secada. Para el caso en que no exista fecha de secado la lactancia se consideró finalizada el día posterior al último control lechero.

Previo al cálculo se eliminaron:

- Registros de secados previos al primer parto (100 secados)
- Registros de secados duplicados (668 secados)
- Registros de secados con fecha coincidente con una fecha de parto (418 secados)
- Registros de secados ocurridos a más de 100 días del último control lechero (82 secados)
- Registros de secados tales que, posterior a su ocurrencia, existe un control lechero perteneciente a la misma lactancia a menos de 45 días (338 secados)
- Controles lecheros a más de 45 días de una fecha de secado.
- Controles lecheros registrados antes del primer parto.

Finalmente la duración de las lactancias se calculó con 44.536 registros de secado. El resto se calculó con el último control lechero. La Tabla 2.16 y Figura 2.17 muestran las estadísticas descriptivas y la distribución de frecuencias para la variable duración de la lactancia.

Tabla 2.16. Estadísticas descriptivas de duración de la lactancia.

Medidas de posición	Valor
Mínimo	1
Percentil 1	13
Percentil 5	57
Percentil 10	113
Cuartil 1	242
Mediana	306
Media aritmética	301
Moda	312
Cuartil 3	371
Percentil 90	453
Percentil 95	509
Percentil 99	637
Máximo	1.234
Medidas de variabilidad	
Coefficiente de variación %	43
Desviación estándar	128,9
Número de lactancias	55.829

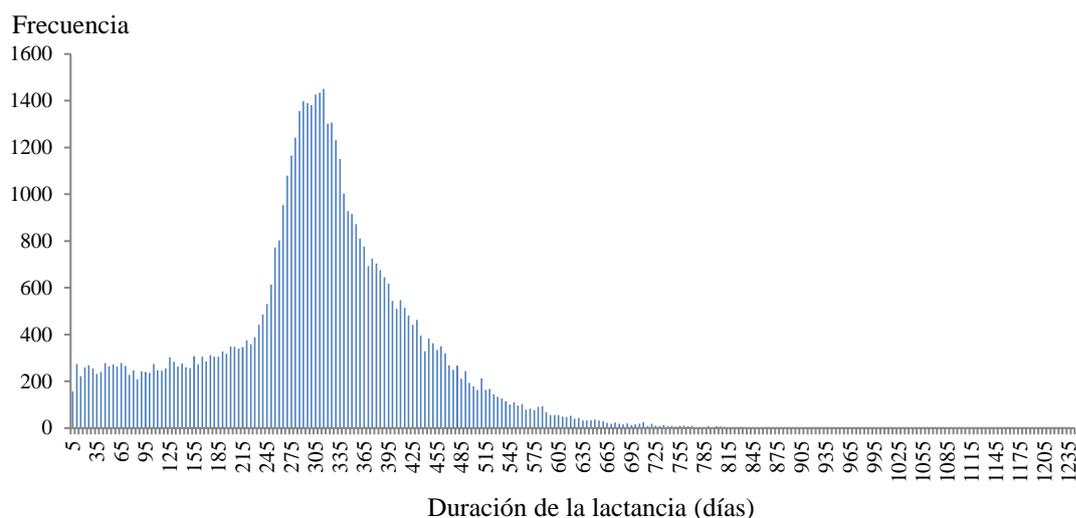


Figura 2.17. Distribución de la variable duración de la lactancia.

Las lactancias con una duración menor a 50 días son usualmente casos en los que la lactancia se inicia a partir de un aborto, la vaca produce leche unos días y luego deja de producir, o son lactancias que se inician a partir de una gestación completa o incompleta y luego el animal deja de producir leche porque presenta alguna patología (principalmente problemas de ubre (24%) como ubre deformada (12%), mastitis/gangrena (9%) o cuartos perdidos (3%), en segundo lugar por problemas reproductivos (17%) como abortos reiterados (9%), subfértiles (7%) y endometriosis crónica (1%), en tercer lugar otras causas (17%), pododermatitis crónica, etc. (Ver Figura 2.18).

En cambio, en las lactancias prolongadas se observan dos casos:

- Una vaca en lactancia y estando preñada con una gestación menor a 140 días aborta (no inicia lactancia). Pero, la producción no se corta y vuelve a hacer un pico de producción menor al pico anterior. Mientras no se produzca una disminución apreciable la vaca sigue con la lactancia con la que venía. Por lo tanto esa lactancia va a ser más prolongada y mucho más aún si se dan dos (o tres) abortos seguidos que no inician lactancia o no detectados.
- Animales con problemas de fertilidad. Es decir, vacas que no quedan preñadas pero mantienen la producción dentro de los niveles admisibles.

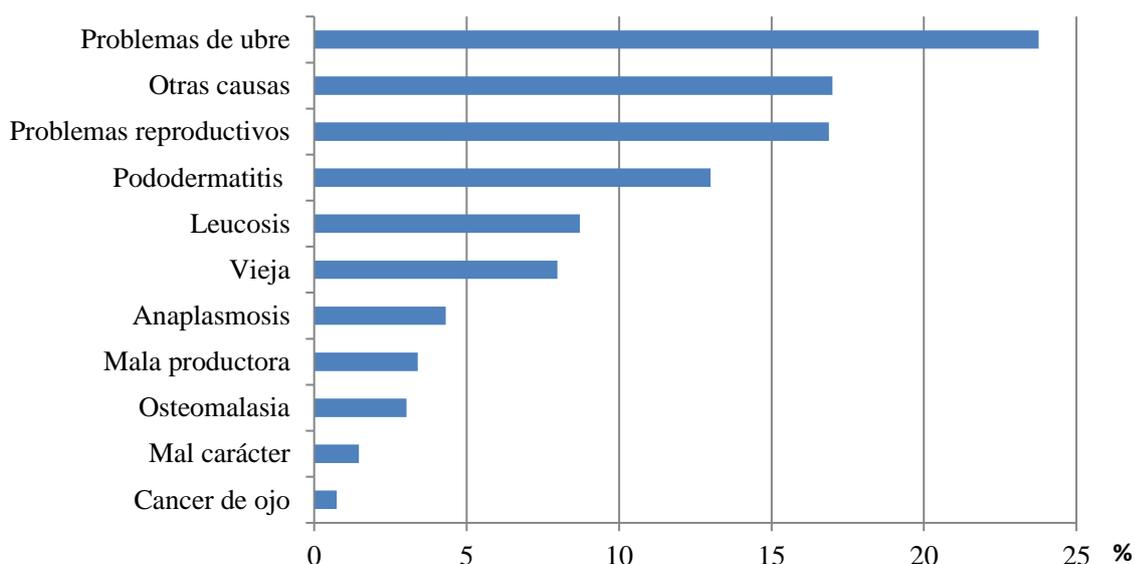


Figura 2.18. Lactancias con duración menor a 50 días según patología por la cual el animal es dado de baja luego de dicha lactancia.

2.4.3 Longevidad

La longevidad de una vaca se puede contabilizar a través de la edad al momento en que se da de baja o rechaza. La tabla 2.17 muestra las medidas descriptivas de la longevidad de las vacas para las cuales se contaba con un registro de causa de rechazo. La longevidad promedio fue de 6 años, variando entre 2 y 14 años. La principal causa de rechazo fueron reproductivas (36%), 14% de los rechazos fueron por problemas de ubre, el 13% por problemas de edad avanzada, 8 % por pododermatitis y 3% por baja producción (Figura 2.19). El 27 % restante reúne diferentes causas, 5,5% por leucosis, 2,16 % por anaplasmosis, entre otras causas (Tabla 2.18).

Tabla 2.18. Distribución de las vacas según causas de rechazo, descarte o baja.

	CAUSAS DE RECHAZO	PORCENTAJE
Problemas reproductivos	Subfertil	15,29
	Abortos reiterados	8,74
	Repetidora	7,77
	Endometriosis crónica	2,14
	Cesárea	0,16
	Urovagina crónica	0,36
	Ninfómana	0,08
	Cervicitis crónica	0,23
	Piometra	0,09
	Brucelosa	0,01
	Útero adherido	0,33
	Feto momificado	0,28
	Cáncer de vulva	0,12
Problemas de ubre	Ubre deformada	6,17
	Mastitis/gangrena	5,98
	Cuartos perdidos	1,84
Otras causas	Otros refugos	13,55
	Leucosis	5,54
	Anaplasmosis	2,16
	Osteomalacia	1,93
	Mal carácter	1,33
	Cáncer de ojo	0,60
	Neumonía	0,21
	Dura	0,19
	Fistula ruminal	0,17
	Actinomicosis	0,16
	Ciega	0,16
	Clostridiosis	0,13
	Timpanismo crónico	0,13
	Fotosensibilidad	0,07
	Rinitis crónica	0,04
	Tetánias reiteradas	0,03
Pododermatitis crónica	7,25	
Pezuñas deformadas	0,48	
Vieja	13,25	
Mala productora	2,85	

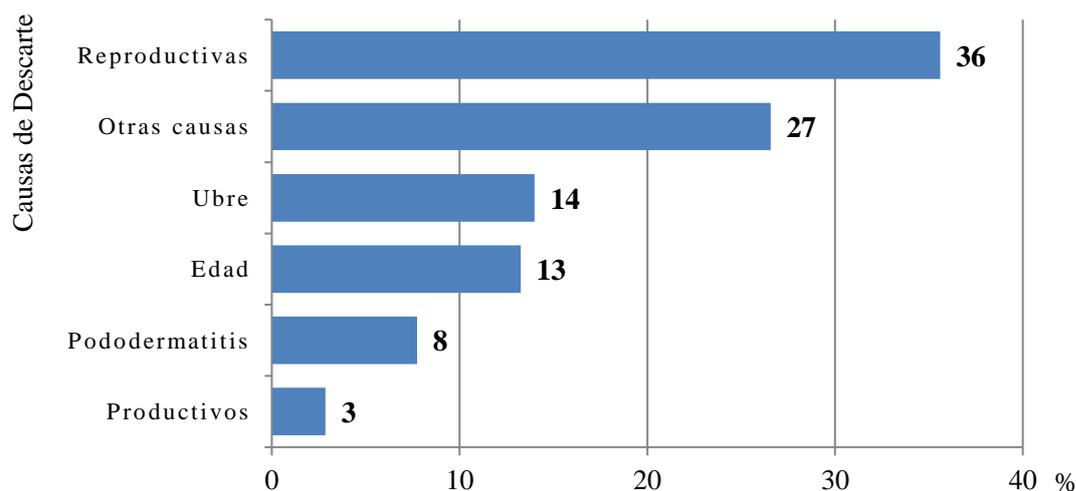


Figura 2.19. Distribución de las vacas según causas de rechazo, descarte o baja.

Tabla 2.17. Estadísticas descriptivas de la longevidad.

Medidas de posición	Valor en años
Mínimo	1,92
Percentil 1	2,41
Percentil 5	2,89
Percentil 10	3,25
Cuartil 1	3,97
Mediana	5,19
Media aritmética	5,59
Moda	4,07
Cuartil 3	6,94
Percentil 90	8,63
Percentil 95	9,44
Percentil 99	10,66
Máximo	13,58
Medidas de variabilidad	
Coefficiente de variación %	36,31
Desviación estándar	2,03
Número de animales	12.550

2.4.4 Descripción de las variables productivas en la base depurada

La base depurada final contiene 347.153 controles lecheros, de 53.094 lactancias (con al menos 1 control lechero), pertenecientes a 21.673 animales. El promedio de producción de leche diaria de los animales bajo estudio fue de 20,15 kg ($\pm 5,89$ kg) y el 99% de los registros de producción de leche varió entre 8 kg y 36 kg (Tabla 2.20 y Figura 2.20).

El porcentaje de grasa en la leche promedio fue de 3,7 % ($\pm 0,79\%$) y el 99% de los registros varió entre 1,8 % y 5,9 % (Tabla 2.21 y Figura 2.21).

Para el porcentaje de proteína en leche, el promedio registrado fue de 3,45% ($\pm 0,41\%$) variando el 99% de los registros observados entre 2,70 % y 4,63 % (Tabla 2.22 y Figura 2.22).

Las tres variables productivas presentan baja variabilidad, siendo la producción de leche la de mayor variabilidad (coeficiente de variación = 29%).

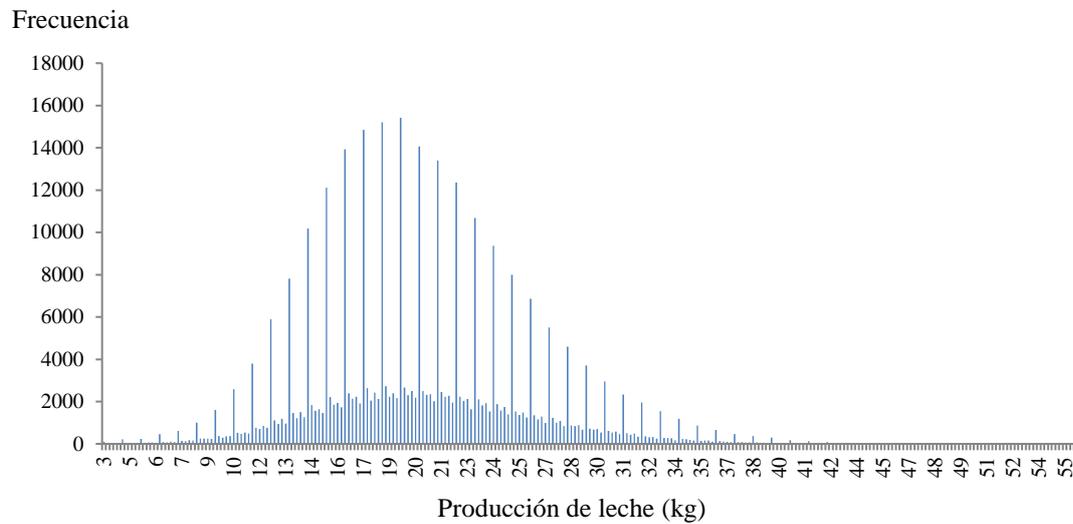


Figura 2.20. Distribución de frecuencia de la producción de leche diaria.

Tabla 2.20. Estadísticas descriptivas de la producción diaria de leche (kg).

Medidas de posición	Valor
Mínimo	3
Percentil 1	8
Cuartil 1	16
Moda	19,60
Mediana	19,60
Media aritmética	20,10
Cuartil 3	24
Percentil 99	36
Máximo	55,20
Medidas de variabilidad	
Desviación estándar	5,90
Coefficiente de variación	29,23
Número de controles	347.153

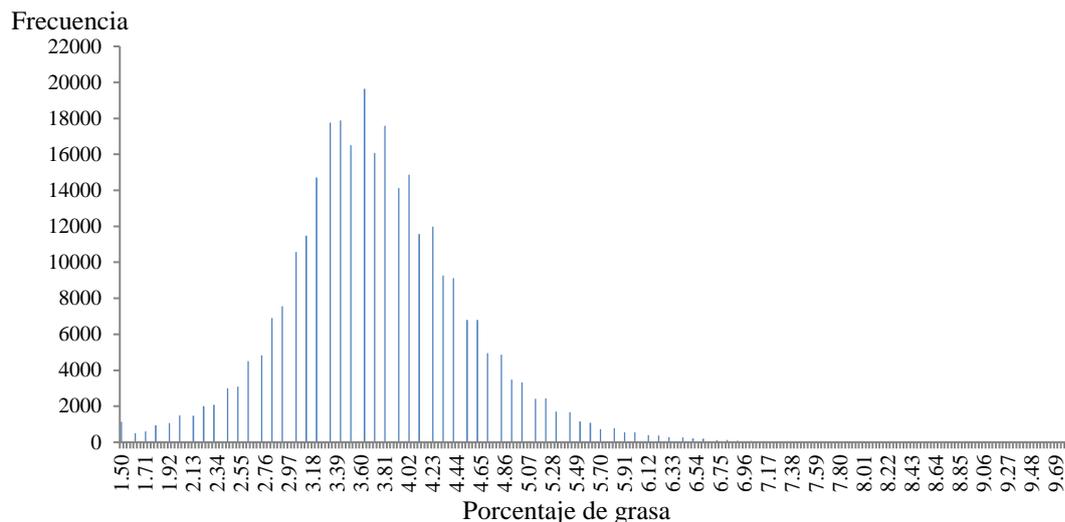


Figura 2.21. Distribución de frecuencia del porcentaje de grasa.

Tabla 2.21. Estadísticas descriptiva del porcentaje de grasa diario.

Medidas de posición	Valor
Mínimo	1,5
Percentil 1	1,8
Cuartil 1	3,2
Moda	3,6
Mediana	3,7
Media aritmética	3,7
Cuartil 3	4,2
Percentil 99	5,9
Máximo	9,8
Medidas de variabilidad	
Desviación estándar	0,8
Coefficiente de variación	21,4
Número de controles	299.964

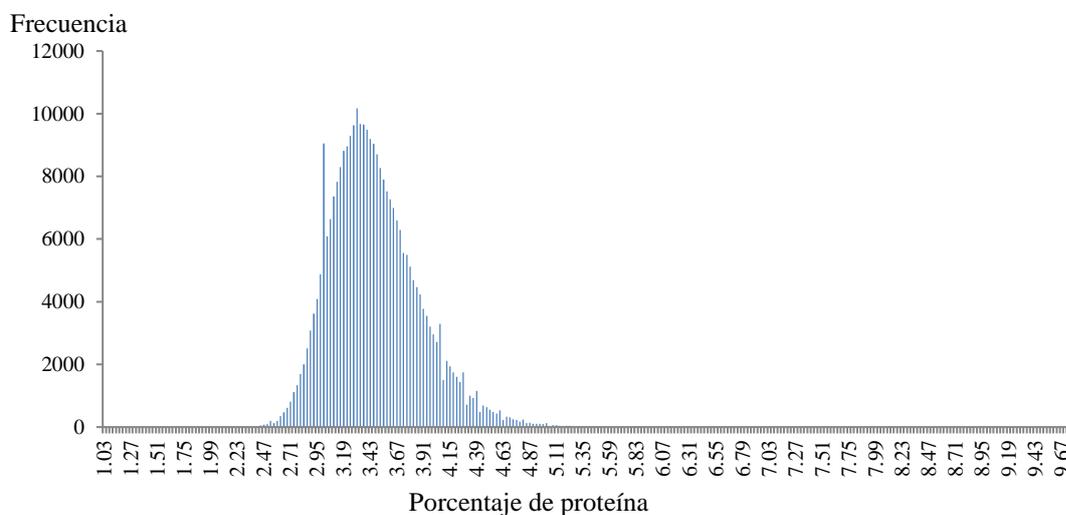


Figura 2.22. Distribución de frecuencia del porcentaje de proteína.

Tabla 2.22. Estadísticas descriptiva del porcentaje de proteína diario.

Medidas de posición	Valor
Mínimo	1
Percentil 1	2,70
Cuartil 1	3,16
Moda	3,00
Mediana	3,40
Media aritmética	3,45
Cuartil 3	3,68
Percentil 99	4,63
Máximo	9,71
<hr/>	
Medidas de variabilidad	
Desviación estándar	0,41
Coefficiente de variación	11,89
Número de controles	298.189

2.5 Discusión

El objetivo de este capítulo fue garantizar datos confiables, congruentes y adecuados al sistema productivo estudiado con el objetivo último de que los fenotipos obtenidos no generen distorsiones en los análisis posteriores. Esto implicó la obtención de una descripción del estado del sistema reproductivo, productivo y estadísticas de sobrevivencia.

Se utiliza la inseminación artificial como sistema reproductivo usando semen del Centro de inseminación propio situado en Rafaela. Cuenta con reproductores evaluados dentro de las pruebas de progenie de la ACHA.

Los partos son de tipo continuo, similar a lo observado por Gastaldi y col. (2018), concentrando alrededor de 4% más de partos en los meses de febrero y marzo y alrededor de 2% más de partos en los meses de Agosto y Septiembre. La mayor concentración en febrero y marzo puede ser debida que las condiciones son mas favorables en invierno para lograr el embarazo (Lazzarini y col., 2019).

La edad al primer servicio promedio fue de 586 ± 102 días (promedio \pm desvío estándar, 20 ± 3 meses) con una mediana de 579 días (19.3 meses) y pudiéndose observar una distribución bimodal que corresponderían a servicios a los 536 días (18 meses) y 579 días (19 meses).

La edad a la primera concepción promedio fue de 619 ± 115 días (21 ± 4 meses) con una mediana de 608 días (20 meses) y además se puede observar una distribución bimodal con modas cercanas a 536 días (18 meses) y 579 días (19 meses). Es decir que las medidas de tendencia central (moda, mediana y media) tomaron valores dentro de los valores deseables para la edad a la primera concepción (15-21 meses).

La edad al primer parto determina el comienzo de la vida productiva de la vaca e influye en la productividad de su vida (Ojango y Pollott, 2001). En este estudio, la edad al primer parto promedio fue de 895 ± 120 días (30 ± 4 meses) cercano al valor superior del rango de valores óptimos (24-30 meses). Menores valores promedio se encuentran en Coffey y col. (2016), para vacas irlandesas de tambos comerciales, con diferentes edades promedio para cada raza, siendo 730 ± 8 , 744 ± 3 , 762 ± 4 días para las vacas Friesian, Holstein y Jersey respectivamente.

El intervalo parto-primer servicio tuvo una duración promedio de 81 ± 43 días (mediana=70 días) valor que se encuentra dentro de lo esperado según el manejo planteado en el sistema y es similar (81 ± 4 días) al hallado en Mullen y col. (2015) para vacas Holstein de Estados Unidos. Coffey y col. (2016) hallaron un valor promedio ($71 \pm 1,9$) cercano a la mediana de este estudio tanto para vacas Holstein como Jersey.

Por otro lado, el intervalo parto-concepción tuvo una duración promedio de 139 ± 92 días (mediana=107 días), hallándose este valor entre los encontrados por Dutour y col. (2010), $110,9 \pm 5,3$ días y $173,8 \pm 7,8$. Ellos calcularon el intervalo parto-concepción con el objetivos de evaluar la relación entre el potencial de producción de leche de vacas Holando Argentino con diferentes indicadores de su

comportamiento reproductivo. Utilizaron datos reproductivos de 14.993 vacas bajo control lechero oficial nacidas entre 1995 y 2005.

El intervalo entre servicios promedio fue de 44 ± 32 días, con una mediana de 28 días. Presentó una distribución bimodal, con un pico alrededor de los 21 días coincidiendo con los ciclos estrales y un segundo pico de menor frecuencia que el anterior alrededor de los 43 días, valor aproximado al período de espera voluntario.

El período de gestación tuvo una duración promedio de 265 ± 49 días, con una mediana de 280 días, similar al promedio hallado por Mullen y col. (2015) de 281 ± 2 días, sólo que en este estudio se halló una mayor variabilidad y esto se debe seguramente al hecho de que se consideraron los partos que cumplieron un periodo de gestación mayor a 260 días y los abortos. . En este estudio el valor de largo de gestación mas representativo es la mediana de 280 días, valor que biológicamente es reportado en la literatura en vacas Holstein de Estados Unidos (Mullen y col., 2015) y en vacas norteamericanas Hosltein, Jersey y sus cruizas con promedios que varían entre 278 y 280 días (Olson y col. 2009).

El intervalo entre partos, promedio fue de 398 ± 108 días (mediana=382 días) similar al hallado en Coffey y col. (2016) para vacas irlandesas Holstein con promedio de $382\pm 1,7$ días. Además dicho estudio muestra intervalos entre partos promedio de $376\pm 4,6$ y $387\pm 2,7$ días para las razas Friesian y Jersey, respectivamente. Dutour y col. (2010) también calcularon el intervalo entre partos sucesivos en grupos de vacas de nivel de producción inferior, medio y alto, como se mencionó en párrafos anteriores. El intervalo entre partos promedio varió entre $392,1\pm 5,4$ días y $456,2\pm 4,7$ días. Las diferencias con relación a los datos encontrados en este estudio puede deberse, además del hecho de que se trata de la comparación entre grupos de diferentes niveles de producción, debido a que se trata de animales provenientes de tambos con diferentes manejos reproductivos . Es de destacar que los datos presentados en este estudio se diferencia sobre todo en la variabilidad comparando con los encontrados en otros estudios citados y esto se debe a que en este trabajo se tuvieron en cuenta todos los partos, aún los que resultaron en abortos. La duración de la lactancia promedio fue de 301 ± 129 días (mediana=306 días).

La longevidad en el ganado lechero se refiere al tiempo en que una vaca permanece en el rebaño productivo o su capacidad para permanecer en el rebaño. Las razones por las cuales se elimina una vaca del sistema se dividen en voluntarias (tales como reducción del tambo, vejez, nivel de producción, cuerpo o conformación, manejo y venta de carne de res) e involuntarias (rendimiento reproductivo, problemas de salud general o enfermedad y lesiones). Las razones para decidir eliminar un animal del sistema pueden cambiar entre años dependiendo de la situación rodeo y tienen un alto grado de subjetividad. En el marco del mejoramiento genético el objetivo principal en la selección por la longevidad es disminuir la eliminación prematura de vacas o el sacrificio involuntario (Miglior y col., 2017).

En este estudio la longevidad se midió como el tiempo que transcurrió entre el nacimiento de la vaca y el momento en que se le da de baja en el sistema, ya sea por motivos voluntarios o involuntarios. La longevidad promedio de los animales bajo estudio fue de $5,6 \pm 2$ años (mediana=5 años), similar al promedio medido por Cielava y col. (2016) en vacas de raza Red, Holstein Black y White de Letonia ($5,12 \pm 0,006$ años) y al promedio calculado por (Sawa y Bogucki, 2017) de 5,36 años en vacas Holstein polacas.

La base de datos final contó con 347.153 controles lecheros de 53.094 lactancias pertenecientes a 21.673 animales. El promedio de producción de leche, porcentaje de grasa y porcentaje de proteína diaria de los animales bajo estudio fue de $20,15 \pm 5,89$ kg, $3,7 \pm 0,79\%$ y $3,45 \pm 0,41\%$.

Los datos fenotípicos son de suma importancia en los programas de mejora aún en la era de la evaluación genómica, ya que el éxito depende de una gran población de referencia de animales que cuentan con registros fenotípicos y genotípicos. La asequibilidad a sistemas de registros de leche es, por lo tanto, de vital importancia a la hora de pensar en la disponibilidad de datos a nivel nacional para evaluaciones genéticas.

Específicamente, la generación de conocimiento sobre parámetros reproductivos de animales de diferentes razas, sometidos al manejo y al ambiente de tambos Argentinos tal como se dan en un contexto de producción comercial, posibilita eficientizar la toma de decisiones de manejo.

También la longevidad de las vacas es un componente fundamental de la rentabilidad en la producción lechera ya que reduce los costos de los reemplazos y maximiza el período rentable después de la recuperación de los costos iniciales de cría y recría. Por lo tanto, mejorar la longevidad podría ayudar en el desarrollo de la raza y la mejora genética porque permitiría un mayor sacrificio voluntario y una mayor intensidad de selección si se necesitaran menos reemplazos (Miglior y col., 2017).

El incremento en el mérito genético para la producción de leche tuvo efectos negativos sobre la salud, la reproducción y la longevidad como consecuencia de una correlación genética negativa entre la producción y los rasgos que fueron desmejorando (Pritchard y col., 2012; Oltenacu y Broom, 2010; Van Raden y col., 2004; Pryce y col., 2002; Lucy, 2001).

2.6 Conclusiones

La información generada en este trabajo podría ser insumo de nuevos estudios tendientes a evaluar parámetros genéticos de rasgos de fertilidad, sobrevivencia y producción lechera en ganado Holando y cruzas HolandoxJersey Argentino con el objetivo de incorporar características de fertilidad y sobrevivencia en un futuro programa nacional de mejoramiento genético lechero.

Capítulo 3

Modelos matemáticos para modelar curvas de lactancia en ganado lechero

Resumen

En este capítulo, los objetivos fueron comparar cinco diferentes modelos para describir las curvas de lactancia de la producción de leche, grasa, proteína, porcentajes de grasa y proteína (PL, ProdG, ProdP, PG y PP, respectivamente) en vacas Holando de raza pura y cruza con la raza Jersey y determinar los principales factores que afectan la curva de dichas variables. Se reunió una base de datos con 316.855 controles lecheros en 48.367 lactancias pertenecientes a 20.005 vacas durante el período de 1997 a 2012. Las combinaciones de razas incluyeron ganado Holando y cruza Holando x Jersey en diferentes proporciones. Las vacas pertenecían a 37 tambos ubicados en la región centro-oeste de la provincia de Santa Fe, Argentina. El modelo de regresión aleatoria utilizando un polinomio de Legendre de sexto grado fue el que presentó el mejor desempeño en el ajuste para las cinco variables evaluadas, basado en los valores de R^2 , $\hat{\rho}_c$, $RMSPEY$, BIC y AIC , aunque el rendimiento de todos los modelos fue aceptable. Con relación al comportamiento de los residuos, para las variables PL, ProdG y ProdP diaria se encontró que los mismos estaban positivamente correlacionados, en este sentido, el modelo polinomio de Legendre de grado seis también fue el que redujo la correlación entre ellos. Por otro lado, para las variables PP y PG se concluyó que los errores son independientes.

Al evaluar los factores que afectan a las variables estudiadas, se observó que las vacas con mayores niveles de Holando son las que presentaron mayores valores de PL, ProdG y ProdP y, contrariamente, las que presentaron los menores niveles de PG y PP. En el caso de la PL, ProdG y ProdP, a un mayor número de lactancia las vacas tienden a incrementar sus producciones hasta la lactancia número 4 a partir de la cual la producción comienza a descender. Para el PG y PP no se encontró diferencia entre las lactancias. Se halló que las tres variables PL, ProdG y ProdP estuvieron sujetas a variaciones estacionales. Las lactancias iniciadas en primavera-verano tuvieron un efecto negativo sobre la PL, ProdG y ProdP. Luego se diferenciaron las lactancias de producción intermedias iniciadas en verano-otoño y en otoño-primavera y las de mayor producción iniciadas en otoño-invierno. La PG y PP estuvieron menos sujetas a variaciones estacionales, no encontrándose una separación entre las curvas de lactancia pertenecientes a diferentes estaciones del parto. La PL, ProdG y ProdP presentó lactancias que se podrían denominar de producción baja desde el año 1997 hasta el año 2002 para la PL y hasta el 2001 para la ProdG y la ProdP. Luego para las tres variables, la producción va aumentando año a año, coincidiendo inclusive en algunos de los mismos. Con relación a la PG y PP, en general el porcentaje fue en aumento a lo largo de los años.

Este trabajo contribuye al conocimiento científico, aportando evidencia al estudio de la producción y contenidos de la leche, considerando los factores genéticos de manejo y ambientales que la influyen, en una de las cuencas lecheras más importantes de la Argentina.

3.1 Introducción

3.1.1 Curva de lactancia

La producción de leche junto a sus componentes principales, grasa y proteína, son un proceso biológico complejo y sujeto a influencias, tanto genéticas como ambientales. La evolución de la producción de leche de una vaca, desde el parto hasta el secado, puede ser representada gráficamente por una curva de lactancia, la cual generalmente presenta una fase inicial de ascenso, una segunda fase donde el ascenso de producción llega a su máximo (pico de la lactancia) seguido por una fase de descenso continuo en la producción. Simultáneamente, al inicio de la lactancia, es decir cuando se está produciendo calostro, se encuentran altas concentraciones de grasa y proteína. Posteriormente disminuyen durante los primeros 2 meses de lactancia y tienden a aumentar nuevamente en forma gradual y lenta conforme la lactancia progresa (Figura 3.1) (Schmidt y Van Vleck, 1974).

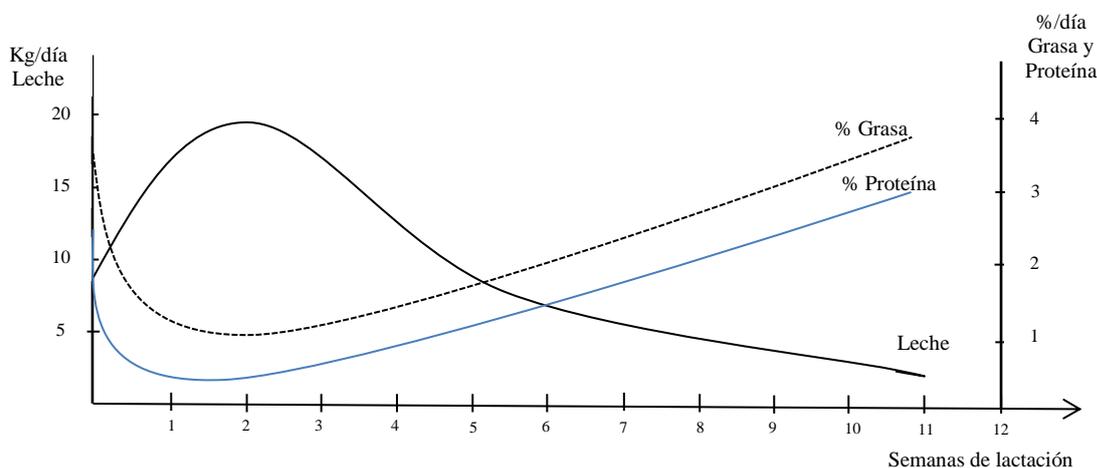


Figura 3.1. Curva de lactancia en ganado lechero (Schmidt y Van Vleck, 1974).

La curva de lactancia de los tres rasgos mencionados puede ser descrita por un modelo matemático el cual no es más que una función matemática representando la relación entre el valor de la producción de leche y_t en el período de tiempo t .

$$y_t = f(t) \quad [\text{Eq. 3.1.1}]$$

En los primeros modelos para curvas de lactancia planteados en la bibliografía se utilizaron modelos matemáticos determinísticos, los cuales no eran una representación exacta de la relación entre las dos variables y, si además, el modelo se utilizaba para predecir, la predicción tenía un error desconocido (Brody y col., 1923). Luego se comenzaron a utilizar los modelos matemáticos estadísticos o probabilísticos, sumando al modelo determinístico un término llamado error del modelo o error de predicción y definido como la diferencia entre el valor observado y el valor predicho por el modelo (Nelder, 1966). Este tipo de modelo no es una descripción exacta de la realidad pero permite estimar la validez de las predicciones:

$$y_t = f(t) + \varepsilon_t \quad [\text{Eq. 3.1.2}]$$

donde: ε_t es una variable aleatoria con una distribución de probabilidad específica (generalmente con distribución normal), con media cero. t fue el mes en calendario gregoriano en los primeros estudios, luego se cambió la escala del tiempo representando t la semana en que se realiza el control lechero (CL) y finalmente en los trabajos más recientes, t representa los días en lactancia, es decir los días transcurridos desde el parto que dio inicio a la lactancia hasta el día en que se realiza el CL en el que se mide la producción y_t .

Existen varias razones por las cuales es importante encontrar en cada medio de producción el modelo que mejor describa las curvas de lactancia de los animales estudiados:

- permite realizar predicciones diarias del rasgo estudiado para los días en los que no se han realizado el CL,
- permite predecir el desempeño de animales con lactancias concluidas o de animales que no han concluido la lactancia pero que cuentan con un número mínimo de CL. Por ejemplo estimar la producción total de la lactancia completa, persistencia, producción máxima y tiempo en alcanzar la producción máxima,
- en evaluación genética, el modelo matemático de la curva de lactancia, (o sus productos, como la estimación de la producción total, persistencia, etc.) es utilizado en los modelos que estiman parámetros genéticos (Santos y col., 2013; Pool y col., 2000) y en los modelos cuyo objetivo es predecir el mérito genético individual de los animales en los rasgos estudiados (Schaeffer, 2004),
- brinda información que permite optimizar el manejo reproductivo de los animales en lactancia, el monitoreo sanitario y el manejo nutricional (Grossman y Koops, 1988).

3.1.2 Modelos matemáticos utilizados para modelar curvas de lactancia de producción de leche

Respondiendo a la necesidad metodológica de obtener modelos para las curvas de lactancia, se han propuesto varias funciones matemáticas que difieren en el tipo de función (lineal o no lineal) y en el número de parámetros.

3.1.2.1 Modelos no lineales

Los modelos no lineales fueron las primeras aproximaciones empíricas utilizadas para describir las curvas de lactancia. Inicialmente su énfasis descriptivo radicó en la persistencia para la producción de leche y han sido útiles ampliamente para describir la curva de la lactancia de ganado bovino, ovino y caprino (Fernández y col., 2002; Ruiz y col., 2000; Ruvuna y col., 1995; Sherchand y col., 1995). Entre ellos se cuenta con la función gamma incompleta, la parabólica exponencial, diferentes funciones exponenciales, entre otras (Quintero y col., 2007).

En general en los modelos no lineales, los parámetros son estimados a través del método de mínimos cuadrados, el cual produce estimadores de los parámetros que minimizan la suma de los cuadrados de los errores. Debido a que es una función no lineal, la solución no puede ser encontrada mediante un

número finito de operaciones, motivo por el cual se utilizan métodos de tipo iterativo (Método Newton, Gauss-Newton, Marquardt).

Para los modelos no lineales que se describen en la Tabla 3.1, a, b, c y d son los parámetros a ser estimados, e es el número de Euler y \ln el logaritmo en base e .

Gaines (1927) evaluó el modelo de (i) al ajustar datos de producción de leche de vacas Holstein, Jersey y Guernsey y siendo que t era el mes calendario, realizó una transformación de los datos para corregir el hecho de que los meses en el calendario tienen duraciones diferentes. Adicionalmente tuvo en cuenta la tendencia al aumento del porcentaje de grasa en leche a lo largo de la lactancia realizando una corrección a los valores de rendimiento de leche (*fat-corrected milk*). Sin embargo, los modelos (i) y de Gaines (1927) no tienen en cuenta el ascenso inicial hasta un máximo lo cual no permite describir la totalidad de la lactancia o estimar el rendimiento máximo, aunque ambos proporcionan medidas pertinentes de persistencia.

Cobby y Le Du (1978) evaluaron los modelos de (ii) y de (iv) y encontraron que ambos modelos se comportaban de manera similar, subestimaron los rendimientos en la etapa intermedia de la lactancia y los sobrestiman a finales de la lactancia. Sherchand y col. (1995) llegaron a la misma conclusión analizando datos de producción de leche diaria de múltiples lactancias de vacas Holstein.

En García-Muñiz y col. (2008) el modelo (iii) presentó un buen ajuste con datos de múltiples lactancias pertenecientes a vacas de diferentes cruza de distintas razas Bos Taurus y Bos Índicus.

Como principal antecedente se destaca el trabajo de Wood (1967) quien planteó la función gamma incompleta (ecuación (iv)), una de las funciones matemáticas más utilizadas en el desarrollo de los modelos matemáticos para la producción de leche principalmente porque su transformación logarítmica,

$$\log_e y = \log_e a + b \log_e t - ct$$

produce un modelo lineal en los parámetros de manera que dichos parámetros pueden ser estimados usando técnicas de regresión múltiple estándar dando estimaciones de mínimos cuadrados para $\log_e a$, b y c . El modelo ha proporcionado un buen ajuste a los datos de producción de leche durante la fase inicial de ascenso y hacia el final de la lactancia y presentó una menor precisión en la etapa intermedia (Rowlands y col., 1982).

El modelo de Wood se logró mejorar planteando una forma alternativa la cual reduce la correlación entre los parámetros del modelo (Dhanoa y Le Du, 1981) o teniendo en cuenta la correlación entre las observaciones sucesivas (Goodall y Sprevak, 1984).

Rowlands y col. (1982) utilizando los valores de producción de leche semanal en ganado bovino Friesian británico, analizaron los residuos para comparar el ajuste de las funciones (i), (iv), (v) y la transformación logarítmica del modelo de Wood. Concluyeron que las tres primeras funciones presentaron un ajuste similar y superior a la transformación del modelo de Wood, si bien la función (iv) presentó el menor cuadrado medio del error. Hallaron que la función (v) describe el aumento inicial en la producción de leche hasta la quinta semana mejor que la (iv), pero el pico se alcanza tempranamente.

Jenkins y Ferrell (1984) introdujeron la función gamma modificada (*vi*) (en la que el exponente b es igual a 1, de manera el modelo resulta en el producto de una función lineal t que describe la parte creciente y la función de decrecimiento exponencial $\frac{e^{-ct}}{a}$).

La función multifásica (*vii*) considera que la producción de leche resulta de la acumulación de más de una etapa de lactancia. Grossman y Koops (1988) indicaron que las ventajas de las funciones logística difásica ($p = 2$ fases) y trifásica ($p=3$ fases) sobre el modelo (*iv*), es que las dos primeras producen residuos más pequeños. Incluso concluyeron que la función bifásica presenta un ajuste superior al modelo (*iv*) debido a que los residuos están menos autocorrelacionados.

Tabla 3.1. Modelos no lineales usados para describir la curva de lactancia de vacas lecheras.

Referencia	Ecuación	Descripción
Brody y col., 1923	$y_t = a e^{-ct}$	(i) Fue la primera función matemática utilizada para describir la curva de lactancia de vacas lecheras Holstein, Jersey, Guernsey y Scrub, produciendo una curva levemente decreciente. El inconveniente que presenta esta función es que no tiene en cuenta la fase inicial de ascenso. a es la producción inicial (cuando $t=0$) y c es la tasa de disminución por mes
Brody y col., 1924	$y_t = a e^{-bt} - a e^{-ct}$	(ii) Es la diferencia entre dos funciones exponenciales y fue planteado para describir la curva de lactancia de vacas Holstein-Friesian. Este modelo predice una producción inicial de cero, llegando a un pico en $t = (c - b)^{-1} \ln(b/c)$ meses después del parto y disminuye a partir de entonces. La producción máxima es de $y_{max} = a e^{-b\left(\frac{\ln \frac{b}{c}}{c-b}\right)} - a e^{-c\left(\frac{\ln \frac{b}{c}}{c-b}\right)}$
Sikka, 1950	$y_t = a e^{(bt-ct^2)}$	(iii) Se propuso para describir la curva de lactancia de vacas Ayrshire. Esta función produce una campana de Gauss truncada para datos de producción de leche (Sherchand y col., 1995). Dicho modelo predice una producción inicial igual a a , llegando a un pico en $t = b/2c$ meses después del parto y disminuye a partir de entonces. La producción máxima se alcanza en $y_{max} = a e^{b^2/4c}$.
Wood, 1967	$y_t = at^b e^{-ct}$	(iv) Esta función alcanza un máximo en $t=b/c$ semanas y la producción máxima esperada es $y_{max} = a(b/c)^b e^{-b}$. b representa la tasa de incremento al pico y c la tasa de disminución desde el pico. Este modelos es el producto de una función de potencia t^b (una función creciente de t sin asíntota) y una función de decrecimiento exponencial $a.e^{-ct}$, proporcionando la forma típica de una curva de lactancia.
Cobby y Le du, 1978	$y_t = a - ct - a e^{-dt}$	(v) Es una modificación al modelo de Wood y se obtuvo reemplazando la función de potencia t^b por una curva asíntótica $(1 - e^{-qt})$ y luego de realizar algunos pasos algebraicos y reemplazando la función exponencial ($a e^{-ct}$) por la función lineal $(a - ct)$. En este modelo la producción máxima se produce en la semana $t = d^{-1} \ln\left(\frac{a d}{c}\right)$ después del parto, con una disminución aproximadamente lineal a partir de entonces. La producción máxima se alcanza en $y_{max} = a - \left(\frac{c \ln\left(\frac{a d}{c}\right)}{d}\right) - a e^{-\ln\left(\frac{a d}{c}\right)}$
Jenkins y Ferrell, 1984	$y_t = \frac{t}{a e^{ct}}$	(vi) Es una modificación del modelo de Wood. La producción máxima $y_{max} = \frac{1}{ace}$ se produce en el tiempo $t = \frac{1}{c}$
Grossman y Koops, 1988	$y_t = \sum_{i=1}^p (a_i b_i [1 - \tanh^2(b_i(t - c_i))])$	(vii) La función logística multifásica considera la producción de leche como resultado de la suma de más de una fase de la lactancia. p es el número de fases de la lactancia ($p = 1, 2$ ó 3) y \tanh es la tangente hiperbólica.

3.1.2.2 Modelos lineales

Los modelos lineales utilizados son funciones de los días en lactancia o transformaciones de los días en lactancia y lineales en los parámetros. La forma general en notación matricial del modelo lineal es:

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\varepsilon} \quad [\text{Eq. 3.1.3}]$$

donde \mathbf{y} es el vector de las observaciones y_t , Por lo general $V(\boldsymbol{\varepsilon}) = V(\mathbf{y})$ (matriz de varianza-covarianza de los residuos = matriz de varianza-covarianza de los fenotipos) se supone que es una matriz identidad multiplicada por una constante $\mathbf{V} = \mathbf{I}\sigma_\varepsilon^2$, es decir que los errores no están correlacionados y su varianza es constante. La ecuación de mínimos cuadrados para estimar $\boldsymbol{\beta}$ tal que minimiza la suma de cuadrados de los errores viene dada por:

$$\hat{\boldsymbol{\beta}} = (\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}'\mathbf{y} \quad [\text{Eq. 3.1.4}]$$

Sin embargo cuando las varianzas de las observaciones son desiguales, es decir, cuando se presenta heterocedasticidad o cuando existe un cierto grado de correlación entre las observaciones, los mínimos cuadrados ordinarios pueden ser estadísticamente ineficaces o incluso dar inferencias engañosas. En ese caso la $V(\boldsymbol{\varepsilon}) = V(\mathbf{y})$ puede ser una matriz general \mathbf{V} , de modo que la ecuación de mínimos cuadrados generalizados es:

$$\hat{\boldsymbol{\beta}} = (\mathbf{X}'\mathbf{V}^{-1}\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}'\mathbf{V}^{-1}\mathbf{y} \quad [\text{Eq. 3.1.5}]$$

Para los modelos que se describen a continuación a, b, c, d y f son los parámetros a ser estimados y \ln el logaritmo en base e (Tabla 3.2).

Entre los modelos lineales propuestos en la literatura, el modelo (viii) tienen la ventaja, con respecto al polinomio cuadrático usual $y = a + bt + ct^2$, que no da una función simétrica y el comportamiento de la curva en los dos extremos se describe separadamente por dos de los parámetros. Además, al predecir no conduce a absurdos tales como valores negativos de y_t (Nelder, 1966). Batra (1986), utilizando datos de producción de leche semanal, observó que proporciona un buen ajuste basado en valores del coeficiente de determinación.

Molina y Boschini (1979) encontraron que la función (x), formada por dos líneas rectas de pendientes iguales pero opuestas reunidas en un máximo, explicó entre el 0 y el 75% de la variación de los datos de vacas Holstein.

Madalena y col. (1979) ajustaron el modelo de regresión lineal (xi), para predecir datos diarios de vacas Holstein y sus cruizas con Gir de Brasil y obtuvieron un ajuste ligeramente inferior (coeficiente de determinación promedio menor) al obtenido con el modelo de Wood (1967).

Tabla 3.2. Modelos lineales usados para describir la curva de lactancia de vacas lecheras.

Referencia	Ecuación	Descripción
Nelder, 1966	$y_t = t/(a + bt + ct^2)$	(viii) En este polinomio inverso, y_t es la producción de leche en la semana t . El máximo valor de y_t ocurre en la semana $t = \sqrt{(a/c)}$ y su valor está dado por $y_{max} = \frac{\sqrt{a}}{b\sqrt{a+2a\sqrt{c}}}$ de manera que b no afecta a la posición del máximo.
Dave, 1971	$y_t = a + bt - ct^2$	(ix) Es el primer modelo cuadrático, donde el pico de la lactancia $y_{max} = \frac{4ac-b^2}{4c}$ se alcanza en el período de tiempo $t = -\frac{b}{2c}$. b indica el aumento diario de la producción durante el período de ascenso, en tanto que c refleja la disminución diaria de la producción durante el período de declive de la lactancia.
Molina y col., 1979	$y_t = a - b t - c $	(x) En este modelo, llamado "modelo lineal modal", a es la cantidad de leche en el pico de la lactancia, b es la tasa disminución diaria, c es el día donde se produce la máxima producción de leche y t representa la cantidad de días después del parto o días en lactancia.
Madalena y col., 1979	$y_t = a - bt$	(xi) Modelo de regresión lineal simple, t representa los días en lactancia.
Wilmink, (1987)	$y_t = a + bt + ce^{-kt}$	(xii) Siendo t días en lactancia y a, c y b los parámetros asociados la producción inicial, el incremento luego del pico y el subsecuente descenso, respectivamente
Ali y Schaeffer, 1987	$y_t = a + by + cy^2 + d\omega + f\omega^2$	(xiii) Modelo de regresión, donde $\gamma = t/305$, $\omega = \log(305/t)$, t días en lactancia, a, b, c, d y f son los coeficientes de regresión, donde a se asocia al pico de la lactancia, d y f están asociados con el aumento de la pendiente de la curva, b y c están asociados a la disminución de la pendiente
Polinomios de Legendre (Macciotta y col., 2005; Kirkpatrick y col., 1990)	$y_t = \sum_{p=0}^n \alpha_p \phi_p(w)$	(xiv) Siendo: α_p los coeficientes de regresión, $\phi_p(w)$ son polinomios normalizados, función de los polinomios de Legendre de grado p : $P_p(w)$ w los días en lactancia estandarizados.

Wilmink (1987) propuso una modificación de la función planteada por Cobby y Le du (1978) (ecuación (v) Tabla 3.1) resultando en una combinación de una función lineal más una exponencial con cuatro parámetros (ecuación (xii)). Si el parámetro $k=0,05$, el modelo se reduce a tres parámetros:

$$y_t = a + bt + ce^{-0,05t}$$

El pico de lactancia se alcanza en $t = -\frac{1}{0,05} \ln\left(\frac{b}{0,05c}\right)$ y la producción máxima es $y_{max} = a - \frac{c}{0,05} \ln\left(\frac{b}{0,05c}\right) + \frac{b}{0,05}$.

Al mismo tiempo, Ali y Schaeffer (1987) propusieron la ecuación (xiii) y al estimar los parámetros tuvieron en cuenta la covarianza entre los rendimientos diarios probando 5 tipos de matrices V en las ecuaciones de mínimos cuadrados generalizados. Concluyeron que para este modelo la matriz $V = I\sigma_\epsilon^2$ mejora la capacidad predictiva.

Otra estrategia adecuada para registros repetidos por individuos, midiendo el rasgo estudiando a lo largo de una escala continua, es ajustar una función expresada como una combinación lineal de polinomios de Legendre, que ajusta gradualmente los cambios en el rasgo estudiado. Es importante notar que debido a que los polinomios de Legendre están definidos en el intervalo $[-1, 1]$ los puntos experimentales deben re-escalarse a ese intervalo para poder estimar las $n+1$ incógnitas. Entre los múltiples estudios sobre la modelización de datos de producción de leche a los largo de los días en

lactancia, Macciotta y col. (2005) estudiaron la relación entre las formas de la curva de lactancia y las propiedades matemáticas de varias funciones, incluido un polinomio de Legendre de grado 4. Una de las primeras referencias sobre la aplicación de polinomios de Legendre en el modelado de rasgos medidos en el tiempo, en ganado bovino, es el trabajo de Kirkpatrick y col. (1990) en el cual se estudia el crecimiento de animales, con los pesos medidos en diferentes edades y cuyo objetivo fue estimar la función de covarianza genética aditiva. Luego se aplicó el mismo enfoque a otros datos a lo largo de otra escala continua, en el que se modeló la estructura de covarianza de los registros de producción de leche en el día del control lechero (Kirkpatrick y col., 1994).

Luego de presentar la mayoría de los modelos matemáticos utilizados en curvas de lactancia es importante distinguir entre la curva de lactancia media de un grupo de vacas y las curvas de lactancias individuales. Si bien es común pensar en este tipo de modelos que el patrón de la lactancia es el mismo para todas las vacas, para muchos fines prácticos (por ejemplo, la alimentación individual de acuerdo con el rendimiento, vigilancia de la salud y la evaluación genética), se requiere un modelo individual para predecir la producción diaria de una lactancia específica.

Por lo tanto, por una parte, es posible modelar la curva de lactancia media de un grupo de vacas que presentan diferentes comportamientos en la trayectoria de su producción utilizando en el proceso de estimación de los parámetros las observaciones de las diferentes lactancias, simultáneamente. Ejemplos de lo anteriormente mencionado son los trabajos de: Warangkana y col. (2008) quienes estudiaron la producción de leche de las primeras lactancias de vacas Holstein Friesian y razas *Bos indicus* tales como Brahman o ganado nativo de Tailandia y Quinn y col. (2006) modelaron la concentración de grasa y proteína de primeras lactancias de vacas lecheras irlandesas.

Por otra parte se puede realizar el ajuste de las curvas de lactancias individuales, repitiendo el procedimiento de estimación para cada lactancia observada, obteniendo de esta manera los parámetros estimados para cada lactancia estudiada. En la Tabla 3.3 se presenta un resumen de estudios sobre comparación de modelos de curvas de lactancia individuales señalando los rasgos estudiados, la raza o cruce de los animales, lactancias analizadas y modelos probados. Por ejemplo, Olori y col. (1999) trabajaron con datos de primeras lactancias de producción de leche de vacas Holstein-Friesian y ajustaron diferentes modelos tanto para estimar la curva media del grupo de animales estudiados como las curvas de lactancias individuales. La producción de leche promedio fue predicha con un alto grado de ajuste por todos los modelos, siendo el modelo de Ali y Schaeffer (1987) el que mejor ajustó, presentando el mayor coeficiente de determinación y menor valor de la raíz del error cuadrático medio y Wood (1967) el que presentó el peor ajuste. En el análisis de las lactancias individuales encontraron una alta variación en la bondad del ajuste y tal variación se atribuyó al efecto de factores genéticos y ambientales.

Tabla 3.3. Publicaciones donde se estiman curvas de lactancia individuales de vacas lecheras.

Referencia	Rasgo estudiado	Raza o cruza	Lactancias	Modelos estudiados
Khan y col., 2012	Leche	-Pabna -Australian-Fiesian-Sahiwal x Pabna -Holstein x Pabna -Jersey x Pabna -Sahiwal x Pabna		Gaines, 1927 ¶ Wood, 1967 Sikka, 1950 ¶ Nelder, 1966 Wilmink, 1987 ¶ Ali y Schaeffer, 1987 Polinomios de legendre y otros.
Cañas y col., 2011	Leche, grasa y proteína (en porcentaje)	Holando	Múltiples lactancias	Wood, 1967 Brody y col., 1924 Wilmink, 1987 y otros.
Bouallegue y col., 2015.	Leche, grasa y proteína (en porcentaje)	Holstein-Friesians	Primeras y segundas	Polinomios de legendre de grado 2 al ¶ 6, Kirkpatrick y col., 1990 ¶ regresión spline cuadrático y cúbico Wood, 1967
Silvestre y col., 2009	Leche Grasa y proteína (en porcentaje y en Kg)	-Holstein	Múltiples lactancias	Wood, 1967
García-Muñiz y col., 2008	Leche	-Pardo suizo -Americano - <i>Bos indicus</i> - <i>Bos indicus</i> x <i>Bos Taurus</i>	Múltiples lactancias	Brody y col., 1924 Sikka, 1950 Nelder, 1966 Wood, 1967 ¶ Cobby y Le Du, 1978 Wilmink, 1987 Ali y Schaeffer, 1987.
Silvestre y col., 2006	Leche		Múltiples lactancias	Wood, 1967 Wilmink, 1987 ¶ Ali y Schaeffer, 1987 ¶ Polinomios de legendre ¶ Regresión spline cúbico.
Rodriguez y col., 2005	Leche		Múltiples lactancias	Brody y col., 1923 ¶ Wood, 1967 Polinomio de grado 5
Macciotta y col., 2005	Leche	Simmental	Múltiples lactancias	Wood, 1967 Wilmink, 1987 ¶ Ali y Schaeffer, 1987 ¶ Polinomios de legendre
Olori y col., 1999	Leche	Holstein-Friesian	Primeras lactancias	Wood, 1967 ¶ Nelder, 1966 ¶ Wilmink, 1987 ¶ Ali y Schaeffer, 1987.
Sherchand y col., 1995	Leche	Holstein	Múltiples lactancias	Brody y col., 1923 Brody y col., 1924 Sikka, 1950 Nelder, 1966 Wood, 1967 Cobby y Le Du, 1978 ¶ Grossman y Koops, 1988 Madalena y col., 1979 Molina y col., 1979.
Batra, 1986	Leche	Holstein Ayrshire HolsteinxAyrshire	Múltiples lactancias	¶ Nelder 1966 y otro.
Scott y col., 1996	Leche	Holstein	Múltiples lactancias	Nelder, 1966 Wood, 1967 ¶ Grossman y Koops, 1988
Ali y Schaeffer, 1987	Leche	Holstein-Friesian		Nelder, 1966 Wood, 1967 ¶ Ali y Schaeffer, 1987

¶ Indica el modelo que presentó el mejor ajuste a los datos.

3.1.3 Bondad del ajuste

Citando a Olori y col. (1999) “la utilidad de cualquier modelo matemático depende de cuán bueno es para imitar el proceso biológico de la evolución de la leche y ajustar por factores que lo afectan”. La bondad del ajuste de un modelo describe el grado de ajuste del modelo a las observaciones, analizando dos aspectos, por un lado el nivel de similitud o discrepancia entre los valores observados y los predichos por el modelo (medido a través los residuos) y por otro lado el cumplimiento de los supuestos que se plantean en la teoría de los modelos estadísticos.

En la sección 3.3.3 se describen algunos de los criterios utilizados en gran parte de la bibliografía y que serán utilizados en este estudio.

3.1.4 Factores que afectan a la producción y composición de la leche

Como se ha mencionado en la sección 3.1.1, la forma de la curva de lactancia estándar (o típica), tanto para la producción de leche como para las concentraciones de grasa y de proteína varía de acuerdo al momento de la lactancia. Sin embargo, estos tres rasgos dependen también de varios factores que normalmente se clasifican como genéticos, fisiológicos, ambientales y de manejo (Nicolò y col., 2004; Ensminger, 1977), produciendo varias otras formas de la curva. Algunas de estas formas consisten en ligeras modificaciones de la curva estándar, por ejemplo en el caso de la producción de leche, la presencia o ausencia de un punto de inflexión en la parte decreciente de la lactancia (Druet y col., 2003). Otro ejemplo son las curvas más pronunciadas que presentan las lactancias de alta producción versus las curvas más aplanadas que presentan las lactancias de baja producción (Mostert y col., 2003), mientras que otras tienen formas marcadamente diferentes como las curvas sin pico de producción, es decir, lactancias cuya producción decrece continuamente. Los modelos matemáticos utilizados en curvas de lactancia son capaces de representar varias formas incluso cuando se trata de estudiar otros rasgos de producción como el contenido de grasa y proteína. Dicha variabilidad refleja los efectos genéticos, ambientales y de manejo.

3.1.4.1 Factores genéticos

La variación en la capacidad de las vacas para producir leche, grasa y proteína es, en parte, debida a las diferencias genéticas entre razas. En general, la producción de leche aumenta y el contenido de grasa y proteína disminuye según las razas, en el orden siguiente: Jersey, Guernsey, Brown Swiss, Ayrshire y Holstein (Ensminger, 1977). En el presente estudio se analizan datos productivos de la raza Jersey, Holando y sus cruza.

La raza Jersey es la segunda raza lechera con mayor representación en el mundo en cuanto a número de cabezas, sobre todo existen grandes poblaciones en Estados Unidos, Canadá y Nueva Zelandia. Es originaria de la isla del mismo nombre, en el Canal de la Mancha y fue introducida en Argentina en 1909. Este es un animal con pelaje que va del bayo claro al negro, pasando por las gamas de tostado,

grisáceos y overos. La hembra adulta alcanza un peso promedio que oscila entre 350 kg y 450 kg (AACJ, 2007, Ballent y col., 2003).

La raza Holando Argentino deriva de la raza holandesa Holstein la cual ingresa a la Argentina en 1880, destinándose a la producción tanto de carne como de leche. Este es un animal de pelaje overo negro u overo colorado, y la hembra tiene un peso medio adulto que oscila entre 600 y 650 kg.

Tomando como ejemplo el desempeño productivo en Australia, a partir de los controles lecheros realizados durante el año 2011, se puede destacar que la raza Holstein se caracteriza por producir alto rendimiento de leche y la raza Jersey se destaca por producir leche con altos contenidos de grasa y proteína (Tabla 3.4).

Tabla 3.4. Comportamiento productivo promedio de vacas Holstein y Jersey en Australia.

Raza	Número de lactancias registradas	Producción media de leche por vaca en 305 días. (kg)	Contenido medio de grasa (%)	Contenido medio de proteína (%)
Holstein	353.966	7.087	3,93	3,27
Jersey	56.385	5.168	4,84	3,72

Fuente: ICAR, 2011. Yearly enquiry on the situation of cow milk recording in ICAR member countries (2010-2011).

El cruzamiento de diferentes razas tiene por objetivo obtener los beneficios otorgados por la heterosis, es decir potenciar las características de producción de las razas. De esta manera, del cruzamiento se obtienen hembras con diferentes proporciones de genes Holando (PH) y esta característica observable se ha utilizado para estudiar el efecto que tiene, sobre la producción de leche, los diferentes grupos raciales.

3.1.4.2 Factores fisiológicos

Varios aspectos fisiológicos influyen sobre la cantidad de la leche.

Edad de la vaca y número de lactancia. La productividad de una vaca cambia con la edad (a veces también expresada en números de partos o número de lactancia). Generalmente una vaca en su primer parto no ha alcanzado su peso adulto (las vacas de las mayorías de las razas se consideran adultas cuando tienen 6 años), por lo tanto tampoco ha logrado el máximo desarrollo mamario, en consecuencia obtendrá un rendimiento menor en su primer lactancia que en las sucesivas. Por otro lado, a medida que avanza la edad productiva de una vaca, el desgaste acumulado producto de las lactancias consecutivas, sumado a las diferentes situaciones que afectan los niveles productivos, refleja una disminución de la producción a partir los 8 o 9 años de edad (séptimo u octavo parto) (Schmidt y Van Vleck, 1974).

Enfermedades. Las enfermedades afectan la secreción de leche, tanto en lo que respecta a la producción como a la composición. La principal enfermedad que afecta directamente a la productividad

de una vaca es la mastitis la cual provoca la inflamación parcial o total de la glándula mamaria, destrucción de tejidos de la ubre y si no se trata adecuadamente, se puede producir pérdida de uno o de varios cuartos de la glándula. Esta enfermedad puede alterar el volumen de producción de leche, la composición de la misma e influenciar su sabor. Adicionalmente, los estados de estrés temporales producidos parto, lesiones o contusiones, cambios bruscos en el manejo o ambiente, siempre implican una disminución de la producción (Ensminger, 1977; Urbina, 1994).

3.1.4.3 Factores ambientales y de manejo.

Entre los factores del ambiente y de manejo que influyen sobre la cantidad y la composición de la leche se encuentran:

Factores climáticos. El ganado lechero produce calor en su cuerpo debido a los procesos metabólicos, de producción y a la actividad física, además del calor recibido por radiación solar. Por tal razón, cuando los animales están sometidos a altas temperaturas deben regular su temperatura corporal disminuyendo el consumo de alimento, la actividad física y el metabolismo, lo cual contribuye a disminuir la temperatura corporal influyendo en la cantidad de leche producida y en el porcentaje de grasa (Ensminger, 1977). Las razas más pequeñas, particularmente la Jersey, son más tolerantes a las temperaturas elevadas que las razas de mayor tamaño como la Holstein. La humedad relativa elevada acentúa el problema de las temperaturas altas. (Schmidt y Van Vleck, 1974)

Periodo seco. El período seco de la vaca antes del parto influye en la producción de leche durante la lactancia siguiente. En caso de no existir dicho período el rendimiento lechero se reduce en la lactancia siguiente. En general se recomienda que éste período dure de 40 a 60 días. Esto es importante porque permite al organismo de la vaca reponer las reservas de nutrientes en su cuerpo para hacer frente a la rigurosa demanda de la próxima lactancia y dando lugar además, a la regeneración del tejido secretor de leche (Schmidt y Van Vleck, 1974).

Frecuencia e intervalo de ordeño. El intervalo entre ordeños y el número de ordeños diarios influyen también sobre la producción de leche. De acuerdo con la capacidad de la ubre, la leche elaborada entre dos ordeños ejerce presión sobre los tejidos secretores inhibiendo la secreción de más leche. La secreción de leche se reinicia tan pronto la leche es extraída. Entre más pronto se ordeñe, más pronto se inicia una nueva secreción, por lo tanto las vacas ordeñadas una sola vez al día producen menos leche que cuando se ordeñan dos veces (Ensminger, 1977).

Alimentación, estado corporal, estado reproductivo y periodo seco. La vaca lechera es un animal con altos requerimientos de alimentos debido a su capacidad de producción. A su vez estos

requerimientos varían de acuerdo al momento de la lactancia en que se encuentra la misma y al estado reproductivo.

En el primer período que va desde el parto hasta aproximadamente los 90 días posteriores al mismo, coincidente con el primer tercio de la lactancia, las vacas recién paridas pierden peso representado por la cría, la placenta y los líquidos de la gestación. Luego pierden peso por el desgaste corporal de nutrientes requeridos para la lactancia y les resulta difícil consumir el alimento suficiente como para satisfacer las necesidades energéticas que ésta exige. Esta pérdida se hace más notable cerca de la quinta semana posparto y en general durante el primer tercio de la lactancia el balance energético de la vaca es negativo porque las demandas de producción son mayores que la capacidad física del animal. Para cubrir dichas demandas se ven obligadas a movilizar sus reservas corporales de energía. Pero para que este proceso se produzca, es necesario mantener la relación proteína:energía de manera posibilitar la movilización de las reservas corporales. En consecuencia, vacas que presentan una subnutrición al inicio de la lactancia no lograrán producir igual cantidad de leche que las vacas con una nutrición adecuada antes del parto que inicia dicha lactancia (Ensminger, 1977). El estado reproductivo también influye en la producción de leche hacia el final de este primer período, ya que los animales en celo dedican menos tiempo a comer y con ello la cantidad de leche producida disminuye. De igual manera el aumento en los niveles sanguíneos de estrógeno puede inhibir en alguna proporción la producción (Urbina, 2002). Este período coincide con el momento de mayor producción del animal.

En un segundo período, que va aproximadamente de los 90 a 300 días, el animal tiene una capacidad creciente de consumo, sus requerimientos son decrecientes y empieza a bajar la velocidad en la pérdida de condición corporal. En general en este período la vaca ya está preñada y la producción de leche declina con mayor rapidez que las vacas no preñadas, por lo que es necesario suministrar una dieta equilibrada y comenzar a recomponer su estado corporal para la próxima lactancia (Ensminger, 1977).

En el tercer período, llamado también periodo seco, las vacas no producen leche y están desarrollando la última etapa de la gestación. El manejo para esta categoría se divide en las vacas atrasadas en el parto que requieren dietas con bajo contenido de calcio para prevenir hipocalcemia y las adelantadas a las cuales hay que prepararlas estabilizando el consumo de alimento y manteniendo el estado corporal para afrontar la primera etapa de la lactancia en que utilizará las reservas corporales para cubrir el déficit entre los requerimientos y el consumo (Schmidt y Van Vleck, 1974).

En consecuencia es lógico pensar que las variaciones en la disponibilidad de alimento en los diferentes momentos del año y en los diferentes años (afectada a su vez por factores climáticos), junto al manejo, son en gran medida factores determinantes de la producción de leche.

En muchos estudios, los efectos de los factores ambientales y de manejo comentados hasta aquí se ven reflejados a través de características observables tales como mes y año en que se realiza el CL y tambo donde se encuentra la vaca lactante al momento del CL. La combinación de los niveles de estas características forman lo que suele llamarse, grupo de contemporáneos (GC) reuniendo de esta manera

las lactancias de animales que conviven en un mismo tambo, en una misma época y se ven influenciadas por el mismo manejo y condiciones ambientales.

Época de parto. La época del año al momento de la parición de una vaca incide sobre el rendimiento productivo durante su lactancia. Por un lado, esto se debe a que los factores climáticos, como temperatura y humedad, en el momento del parto afectan el comportamiento del animal y por otro lado a que las condiciones climatológicas influyen en la cantidad y calidad de los alimentos disponibles durante la lactancia. Por ejemplo, las vacas que paren en otoño en general muestran una producción más estable y puede ser debido a la temperatura y a los alimentos disponibles, incluyendo las pasturas de primavera, a las que las vacas que paren en otoño responden tan bien (Schmidt y Van Vleck, 1974).

Este efecto se puede cuantificar a través de la característica observable, mes en que se registra el parto o estación de parto que es una recategorización de los meses de parto, completando dicha información con el año de parto. El efecto del año de parto sobre los rasgos productivos, es una importante medida que refleja de manera general un complejo de influencias que pueden ser de orden climático, de manejo, alimentación, también debido a variaciones en la composición genética o por la introducción de nuevos animales o reproductores con características genéticas diferentes. Batra (1986) estudió el efecto de la estación y del año de parto sobre los coeficientes del modelo de Nelder (1966) entre otros factores que afectan la forma de la curva de lactancia y encontró que ambos efectos resultaron significativos para todos los coeficientes del modelo. Resultados similares encontraron Olori y col. (1999) al realizar un análisis del efecto de la estación de parto sobre los diferentes valores del coeficiente de determinación resultante del ajuste de lactancias individuales.

3.2 Objetivos

Los objetivos de este capítulo fueron: (i) comparar una serie de modelos matemáticos que describan la curva de lactancia para las cinco variables productivas: producción de leche diaria (PL), porcentaje (PP) y producción de proteína diaria (ProdP) y porcentaje (PG) y producción de grasa diaria (ProdG) diarias y determinar el modelo más adecuado para predecir los valores de las variables diarias y (ii) determinar y evaluar los principales factores que afectan la curva de dichas variables.

3.3 Materiales y métodos

3.3.1 Datos

Animales, alimentación y manejo. Los datos corresponden a la empresa Taperitas S.A. perteneciente al grupo Williner, establecimiento dedicado a la producción primaria de leche como actividad principal además de la agricultura la que en parte es utilizada como insumos para la alimentación de sus tambos en las áreas de El trébol y Rafaela, ubicadas en la cuenca lechera central de la Argentina (zona centro-este de Argentina). La empresa abastece entre el 16 y el 18% del total de leche que procesa la industria láctea perteneciente al mismo grupo.

Las dimensiones promedio de los tambos varían desde 20 vacas en ordeño al inicio del período en estudio (años 1994 a 2012) a 225 vacas en ordeño al final del período, dependiendo de la superficie y de las dimensiones de las instalaciones.

El sistema de manejo reproductivo en estos tambos es el de pariciones continuas en donde las pariciones se distribuyen de manera mas o menos uniforme a lo largo del año, concentrando alrededor de 4% más de partos en los meses de Febrero y Marzo y alrededor de 2% más de partos en los meses de Agosto y Septiembre (Figura 3.2 Anexo B).

Se utiliza la inseminación artificial como sistema reproductivo usando semen del Centro de inseminación propio situado en Rafaela. Cuenta con reproductores evaluados dentro de las pruebas de progenie de la ACHA.

Con relación a la alimentación, durante la crianza luego del calostrado en el tambo, la alimentación de las terneras es leche materna o concentrada con suministro de sustituto lácteo como dieta líquida durante los primeros 45 días de vida. La alimentación de las vacas es pastoril de alfalfa con suplementación de silaje de maíz, de pasturas, de soja y el agregado de alimento balanceado con 16-18% de proteína elaborado en la propia planta. Al inicio de la lactancia de la vaca y dependiendo del su estado corporal, se utilizan también otros insumos como soja tostada para elevar el nivel de proteína by-pass y hez de malta como fuente de proteína.

La mano de obra está determinada por el régimen contractual de contrato asociativo de la explotación tampera, en el que el tambero asociado y su grupo familiar son los responsables de todas las tareas inherentes a la explotación.

Base de datos y depuración. La empresa puso a disponibilidad una base de datos fenotípicos que constó de siete tablas. Dichas tablas contenían registros de los diferentes eventos que ocurren durante la vida productiva de una vaca y que fueron relevados desde Octubre de 1994 al Julio de 2012 (Ver descripción de las tablas en Anexo A). El conjunto de datos inicial consistió de 964.689 registros de los diferentes eventos, entre ellos 427.212 CL de aproximadamente 68.400 lactancias pertenecientes a

25.542 vacas que parieron entre el 1996 y el 2012, en un total de 58 establecimientos lecheros (41 tambos, el resto establecimientos de cría y recría).

Para contar con datos confiables, congruentes y adecuados de este sistema productivo y evitar distorsiones en los resultados fue necesario, como primer paso, realizar una depuración de la base de datos (Capítulo 2). La depuración se basó principalmente en la tarea de revisión de los datos para identificar tres tipos de anomalías: errores, duplicación y valores faltantes. Luego de identificadas las anomalías, se decidió entre la corrección o anulación en los dos primeros casos (errores o duplicaciones), o la imputación o no de valores faltantes. Para poder identificar estas anomalías se hizo indispensable describir las condiciones de manejo de la unidad productiva estudiada, como así también de las condiciones teóricas descriptas en la bibliografía, los que permitieron definir los rangos de valores óptimos de las variables.

El proceso de depuración brindó como resultado una base “limpia” que contuvo 755.141 registros los cuales incluyen los registros de la PL, PG y PP observados en 347.153 controles lecheros pertenecientes a 53.094 lactancias de 21.673 vacas.

Base de controles lecheros. A los fines de cumplir con los objetivos planteados, se extrajo de la base “limpia” sólo los controles lecheros manteniendo las lactancias con al menos dos controles lecheros, requiriéndose que el primer control lechero de cada lactancia se haya realizado antes de los 60 días después del parto. Además se eliminaron:

- Controles realizados a más de 400 días pos parto.
- Controles duplicados (son controles con 1 día de diferencia), manteniendo un control con datos de producción de leche, porcentaje de grasa y porcentaje de proteína.
- Lactancias número 9, 10 y 11.
- Animales que poseen una PH igual a 0,0625, 0,1875, 0,3125, 0,40625, 0,4375, 0,5625, 0,65625, 0,6875, 0,8125, 0,9375 y animales cuya identificación de la madre es desconocida.
- Lactancias desarrolladas en los tambos 1, 9 y 14.

El conjunto de datos productivos final contó con 316.855 controles lecheros en 48.367 lactancias pertenecientes a 20.005 vacas. En la Tabla 3.5 se presenta un resumen de la población estudiada y de las características evaluadas.

Tabla 3.5. Medidas descriptivas de las variables productivas.

Medidas descriptivas	Variables productivas				
	Leche		Grasa		Proteína
	Producción (kg)	Porcentaje (%)	Producción (kg)	Porcentaje (%)	Producción (kg)
Número de CL	316.854		274.482		273.489
Número de lactancias	48.367		43.379		43.289
Promedio	20,46	3,71	0,75	3,46	0,70
Desvío estándar	5,85	0,76	0,26	0,41	0,21
Mínimo	3,00	1,10	0,05	0,86	0,08
Máximo	55,20	9,80	3,07	9,71	2,42
Coefficiente de variación (%)	28,60	20,50	34,70	11,80	30,00

CL: controles lecheros.

La producción de leche diaria promedio sobre el total de los CL fue de 20,46 kg variando entre 3 kg y 55,2 kg. Con relación a los componentes de la leche, el porcentaje de grasa y proteína diaria promedio fue de 3,71% y 3,46% respectivamente, presentando el primero mayor variabilidad (Tabla 3.5).

Dichos controles fueron realizados cada 45 días promedio, dos veces al día, por la mañana y por la tarde, entre los años 1998 y 2012 en 37 tambos. Cada lactancia contó con 6 CL en promedio, con un mínimo de 2 CL (5% de las lactancias) y un máximo de 13 CL (0.11 % de las lactancias). Las vacas son hijas de 30 toros con pedigree brindado por ACHA, llegando en algunos casos a la identificación del séptimo abuelo. La Tabla 3.6 (Anexo B), muestra la distribución de las vacas según la identificación del padre. El tiempo de gestación promedio sobre el total de las lactancias fue de 277 días con un desvío estándar de 20 días y la duración de las lactancias promedio fue 314 días con un desvío estándar de 118 días.

3.3.2 Modelos matemáticos

Sea,

y_{ijk} : producción de leche o porcentaje de grasa o porcentaje de proteína o producción de grasa o producción de proteína, diaria en un control lechero en el tiempo t_{ijk} ,

t_{ijk} : días en lactancia en la k -ésima observación de la j -ésima lactancia de la i -ésima vaca.

Todas las funciones matemáticas pueden ser usadas en modelos de regresión aleatoria, los cuales permiten el ajuste de una curva única de lactancia para cada individuo -regresión aleatoria- expresada como la desviación de una curva media de la población o de un grupo (Jamrozik y col., 1997).

A continuación se describen los modelos elegidos para evaluar la curva de lactancia fueron las siguientes:

Modelo de regresión aleatoria basado en el modelo de Ali y Schaeffer (1987), (**alisch**).

$$y_{ijk} = a + b\gamma + c\gamma^2 + d\omega + f\omega^2 + a_{ij} + b_{ij}\gamma + c_{ij}\gamma^2 + d_{ij}\omega + f_{ij}\omega^2 + e_{ijk} \quad [\text{Eq. 3.3.2.1}]$$

donde $\gamma = t_{ijk}/305$ $\omega = \ln(305/t_{ijk})$

a, b, c, d y f son los coeficientes de regresión fijos

$a_{ij}, b_{ij}, c_{ij}, d_{ij}$ y f_{ij} , son los coeficientes de regresión aleatorio.

Estos coeficientes son descriptores de la curva de producción de leche. Así, a está asociado al pico de lactancia, d y f están asociados al aumento de la pendiente en la curva y, b y c están asociadas a la disminución de la pendiente.

G es la matriz de varianza covarianza para los coeficientes aleatorios y se asume del tipo sin estructura.

$$G = \begin{pmatrix} \sigma_{a_{ij}}^2 & \sigma_{a_{ij}b_{ij}} & \sigma_{a_{ij}c_{ij}} & \sigma_{a_{ij}d_{ij}} & \sigma_{a_{ij}f_{ij}} \\ \sigma_{a_{ij}b_{ij}} & \sigma_{b_{ij}}^2 & \sigma_{b_{ij}c_{ij}} & \sigma_{b_{ij}d_{ij}} & \sigma_{b_{ij}f_{ij}} \\ \sigma_{a_{ij}c_{ij}} & \sigma_{b_{ij}c_{ij}} & \sigma_{c_{ij}}^2 & \sigma_{c_{ij}d_{ij}} & \sigma_{c_{ij}f_{ij}} \\ \sigma_{a_{ij}d_{ij}} & \sigma_{b_{ij}d_{ij}} & \sigma_{c_{ij}d_{ij}} & \sigma_{d_{ij}}^2 & \sigma_{a_{ij}d_{ij}} \\ \sigma_{a_{ij}f_{ij}} & \sigma_{b_{ij}f_{ij}} & \sigma_{c_{ij}f_{ij}} & \sigma_{a_{ij}d_{ij}} & \sigma_{f_{ij}}^2 \end{pmatrix}$$

Modelo de regresión aleatoria basado en la función exponencial de Wilmink (1987), (**wilmink**).

$$y_{ijk} = a + b t_{ijk} + c e^{-0,05 t_{ijk}} + a_{ij} + b_{ij} t_{ijk} + c_{ij} e^{-0,05 t_{ijk}} + e_{ijk} \quad [\text{Eq. 3.3.2.2}]$$

Donde:

a, b, c , son coeficientes de regresión fijos

a_j, b_j, c_j , son los coeficientes de regresión aleatorio y ℓ es el número de Euler.

Los parámetros a, c , y b están asociados con el pico de producción, el incremento luego del pico y el subsecuente descenso, respectivamente.

G es la matriz de varianza covarianza para los coeficientes aleatorios y se asume del tipo sin estructura.

$$G = \begin{pmatrix} \sigma_{a_{ij}}^2 & \sigma_{a_{ij}b_{ij}} & \sigma_{a_{ij}c_{ij}} \\ \sigma_{a_{ij}b_{ij}} & \sigma_{b_{ij}}^2 & \sigma_{b_{ij}c_{ij}} \\ \sigma_{a_{ij}c_{ij}} & \sigma_{b_{ij}c_{ij}} & \sigma_{c_{ij}}^2 \end{pmatrix}$$

Tres modelos de regresión aleatoria usando polinomios ortogonales de Legendre (Kirkpatrick y col., 1990) de grado $n=4$ (**pol4**), grado $n=5$ (**pol5**) y grado $n=6$ (**pol6**).

$$y_{ijk} = \sum_{p=0}^n \alpha_p \phi_p(w) + \sum_{p=0}^n \alpha_{p_{ij}} \phi_p(w) + e_{ijk} \quad [\text{Eq. 3.3.2.3}]$$

Siendo:

α_p los coeficientes de regresión fijos

α_{pij} los coeficientes de regresión aleatoria y

$$\phi_p(w) = \sqrt{(2p+1)/2} P_p(w) \quad P_p(w) = 0.5 \sum_{l=0}^p \binom{p}{l} (w+1)^{p-l} (w-1)^l$$

Donde

$P_p(w)$ es un polinomio de Legendre de grado p

$\phi_p(w)$ es el polinomio normalizado.

Dado que la ortogonalidad de los ponomio de Legendre se cumple en el intervalos $[-1,1]$, para las curvas de lactancia se estandarizan los días en lactancia de la siguiente forma:

$$w = 2((t_{ijk} - t_{\min}) / (t_{\max} - t_{\min})) - 1$$

siendo t_{\max} y t_{\min} días en lactancia máximo y mínimo respectivamente.

Las primeras cinco funciones polinómicas de Legendre en las unidades de tiempo estandarizadas son:

$$P_0(w) = 1; \quad P_1(w) = w; \quad P_2(w) = \frac{1}{2}(3w^2 - 1); \quad P_3(w) = \frac{1}{2}(5w^3 - 3w); \quad P_4(w) = \frac{1}{8}(35w^4 - 30w^2 + 3);$$

$$P_5(w) = \frac{1}{32}\sqrt{5.5}(252w^5 - 280w^3 + 60w); \quad P_6(w) = \frac{1}{64}\sqrt{6.5}(924w^6 - 1260w^4 + 420w^2 - 20)$$

G es la matriz de varianza covarianza para los coeficientes aleatorios y se asume del tipo sin

estructura. $G = \begin{pmatrix} \sigma_{\alpha_{0j}}^2 & \sigma_{\alpha_{0j}\alpha_{1j}} & \sigma_{\alpha_{0j}\alpha_{2j}} & \sigma_{\alpha_{0j}\alpha_{3j}} \\ \sigma_{\alpha_{0j}\alpha_{1j}} & \sigma_{\alpha_{1j}}^2 & \sigma_{\alpha_{1j}\alpha_{2j}} & \sigma_{\alpha_{1j}\alpha_{3j}} \\ \sigma_{\alpha_{0j}\alpha_{2j}} & \sigma_{\alpha_{1j}\alpha_{2j}} & \sigma_{\alpha_{2j}}^2 & \sigma_{\alpha_{2j}\alpha_{3j}} \\ \sigma_{\alpha_{0j}\alpha_{3j}} & \sigma_{\alpha_{1j}\alpha_{3j}} & \sigma_{\alpha_{2j}\alpha_{3j}} & \sigma_{\alpha_{3j}}^2 \end{pmatrix}$

En todos los modelos se supone que:

- Los errores e_{ijk} son independientes con distribución normal, media cero y varianza σ_e^2 constante.
- Los coeficientes aleatorios tienen distribución normal con media cero y matriz de varianza-covarianza G .

Las estimaciones de los coeficientes de regresión fijos y las predicciones de los coeficientes de regresión aleatoria para cada lactancia en cada uno de los modelos son estimadas y predichas, respectivamente, a través de las ecuaciones de modelos lineales mixtos de Henderson (1984) mediante el PROC MIXED de SAS (SAS Institute, 2009). Las varianzas y covarianzas, tanto de los coeficientes

de regresión aleatorios como del error son estimados a través del método de máxima verosimilitud restringida (REML) (Patterson y Thompson, 1971). En el método REML, la función de verosimilitud es dividida en dos partes independientes: efectos fijos y aleatorios. Esta metodología implementada en el PROC MIXED, utiliza un algoritmo de Newton-Raphson, iterando hasta llegar a la convergencia de la función objetivo (logaritmo de la verosimilitud) de la parte que no contiene efectos fijos. Para iniciar este algoritmo se estimaron los componentes de varianzas de los diferentes modelos a través del método del estimador cuadrático insesgado de varianza mínima (MIVQUE) (Wolfinger y col., 1991, 1994; LaMotte, 1973; Rao, 1972).

3.3.3 Evaluación de los modelos

Para la evaluación de la bondad del ajuste y del cumplimiento de los supuestos se consideraron los siguientes criterios:

3.3.3.1 Evaluación de la bondad del ajuste de los modelos

Coefficiente de determinación ajustado. Este coeficiente provee una medida de la concordancia entre las respuestas observadas y ajustadas, teniendo en cuenta la cantidad de parámetros en el modelo y representa el porcentaje de la varianza de la variable productiva que es explicada por el modelo.

$$R^2 = \left[1 - \frac{SCE/(n - p - 1)}{SCT/(n - 1)} \right] \times 100$$

Donde:

$$SCT = \sum_i \sum_j \sum_k (y_{ijk} - \bar{y}_{...})^2$$

$$SCE = \sum_i \sum_j \sum_k (y_{ijk} - \hat{y}_{ijk})^2$$

$$\bar{y}_{...} = \frac{1}{n} \sum_i \sum_j \sum_k y_{ijk}$$

y_{ijk} , \hat{y}_{ijk} y $\bar{y}_{...}$ son los valores observados, predichos y el promedio general, respectivamente.

n es el número de observaciones experimentales;

p número de parámetros en el modelo.

Error de predicción. El error de predicción se evaluó a través de *RMSPE* definido como la raíz del cuadrado medio del error (MSPE) y expresado como un porcentaje de la media observada:

$$RMSPE = \sqrt{MSPE}/\bar{y}_{...}$$

Donde:

$$MSPE = \frac{1}{n} \sum_i \sum_j \sum_k (y_{ijk} - \hat{y}_{ijk})^2$$

n es el número de observaciones experimentales;

y_{ijk} , \hat{y}_{ijk} y $\bar{y}...$ son los valores observados, predichos y el promedio general, respectivamente.

Predicciones negativas. Para cada una de las cinco variables productivas estudiadas se estima el porcentaje de predicciones menores o iguales a cero (*PPMC*), ya un valor negativo se considera biológicamente imposible.

Coefficiente de concordancia. El coeficiente de concordancia (ρ_c) (Lin, 1989) mide el grado de acuerdo entre la producción de leche diaria observada y la predicha por el modelo. ρ_c varía entre -1 y 1, un ajuste perfecto corresponde a un valor de 1 y una completa falta de ajuste a un valor de 0.

$$\hat{\rho}_c = \frac{2s_{12}}{s_1^2 + s_2^2 + (\bar{y}_1 - \bar{y}_2)^2}$$

donde el subíndice 1 se refiere a los valores observados y el subíndice 2 se refiere a los valores predichos por el modelo.

$s_{12} = \frac{1}{n} \sum_i \sum_j \sum_k (y_{ijk} - \bar{y}_1) (y_{ijk} - \bar{y}_2)$ es la covarianza entre los valores observados y predichos y n es el número de observaciones experimentales.

\bar{y}_1 , \bar{y}_2 son los promedios de los valores observados y predichos respectivamente.

s_1^2 , s_2^2 son las varianzas de los valores observados y predichos respectivamente.

Criterio de información de Akaike y criterio de información Bayesiano. El criterio de información de Akaike (*AIC*, Sakamoto y col., 1986; Akaike, 1973) está definido por la siguiente ecuación:

$$AIC = -2 \times \ln L + 2K$$

donde L es el valor máximo en la función de verosimilitud (máxima verosimilitud) y K es el número de parámetros del modelo. La función de verosimilitud (o verosimilitud) es la probabilidad de los datos condicionada a los k parámetros del modelo. Esta es una medida inversa a la suma de las distancias euclídeas de cada uno de los datos al modelo. Existe un único conjunto de valores de los parámetros que maximiza la función de verosimilitud (que minimiza la suma de las distancias euclídeas de los datos al modelo). Por lo tanto cuanto más alto sea el valor de máxima verosimilitud mejor ajustado estará el modelo. Así, cuando L tiende a infinito, la expresión $-2 \ln(L)$ que aparece en la función de *AIC* tiende a un valor muy pequeño (el indicador *AIC* se reduce cuando aumenta la bondad de ajuste).

Muy similar al *AIC* es el criterio de información bayesiano (*BIC*, Schwarz, 1978) que viene dado por:

$$BIC = -2 \times \ln L + \log(n) \times K$$

donde, de nuevo k es el número de parámetros, L es el valor de máxima verosimilitud y n es el número de datos. Igual que el AIC se basa en la máxima verosimilitud como método de medida de la bondad de ajuste. Aquí vemos que la medida de la complejidad incorpora tanto k como $\ln(n)$. Esto independiza al indicador del tamaño muestral y hace que penalice más la complejidad que el AIC.

3.3.3.2 Evaluación de los supuestos del modelo

El cumplimiento o no de los supuestos realizados sobre los errores del modelo puede ser investigado examinando los residuos:

$$\hat{e}_{ijk} = y_{ijk} - \hat{y}_{ijk}$$

donde \hat{y}_{ijk} es la producción de leche diaria predicha por el modelo y y_{ijk} es la producción de leche diaria observada.

Supuesto de distribución normal. El supuesto de distribución normal de los errores fue evaluado a través del gráfico de probabilidad normal y los test de hipótesis Kolmogorov-Smirnov (*KS*) y Anderson-Darling (*AD*) los cuales plantean las siguientes dos hipótesis:

Ho) Los errores están normalmente distribuidos

Ha) Los errores están no normalmente distribuidos

La regla de decisión es que si el Pvalue es menor a la probabilidad de error tipo I (α) se concluye que la distribución no es normal.

Supuesto de errores independientes. El supuesto de independencia de los errores fue evaluado graficando los residuos promedio en función del tiempo y a través del test de Durbin-Watson (*DW*) (Durbin y Watson, 1951).

La hipótesis nula para el test de *DW* es que los errores son independientes (correlación entre el valor de la variable e_{ijk} en el momento t_{ijk} y su valor en el período anterior $t_{ijk} - 1$), en comparación con la hipótesis alternativa de que los errores están correlacionados con una estructura autorregresiva de primer orden (autocorrelación de primer orden $AR(1) = \hat{\rho}$).

Ho: Los residuos son independientes. $\hat{\rho} = 0$

Ha: Los residuos no son independientes. $\hat{\rho} \neq 0$

$$\text{Estadístico de prueba: } DW = \frac{\sum_{i=2}^n (e_i - e_{i-1})^2}{\sum_{i=1}^n (e_i)^2}$$

El estadístico *DW* toma valores en el rango de 0 a 4, cumpliéndose que:

$$\hat{\rho} = 1 \Rightarrow DW = 0 \quad , \quad \hat{\rho} = 0 \Rightarrow DW = 2 \quad , \quad \hat{\rho} = -1 \Rightarrow DW = 4$$

De aquí, el estadístico DW tomará un valor próximo a cero cuando exista autocorrelación positiva alta, tomará un valor próximo a cuatro cuando exista autocorrelación negativa alta, y tomará un valor próximo a dos cuando no exista autocorrelación.

El gráfico de los residuos versus los días en lactancia es una herramienta muy útil para detectar la presencia de autocorrelación. Si los residuos no están correlacionados, entonces se deben distribuir aleatoriamente por encima y por debajo de su media. También es útil para detectar si la varianza es constante observando si presenta la misma dispersión a lo largo del tiempo o si varía en diferentes rangos de los días.

Supuesto de varianza constante. La detección de la homocedasticidad, es decir, del cumplimiento del supuesto de igualdad de varianza de los errores en el modelo, se puede comprobar a través de un procedimiento gráfico en el que se representan los residuos frente a los valores predichos. Si se observa que los residuos fluctúan en forma más o menos aleatoria alrededor del cero; es decir, no revelan ningún patrón obvio, es indicativo de que los términos de error tienen varianza constante y los residuos son independientes de los valores predichos.

3.3.4 Factores que afectan a la producción y composición de la leche

Luego de describir el comportamiento de las variables productivas a través modelos que dependen de los días en lactancia, y una vez elegido el modelo que presenta el mejor ajuste, se analiza qué factores tienen un efecto significativo sobre los valores observados y sobre los valores predichos por el modelo elegido. Al mismo tiempo se evalúan las diferencias entre las curvas promedio para cada nivel de cada factor estudiado, observando los gráficos de las variables estudiadas versus los días en lactancia.

Como se mencionó en la sección 3.1.4, existe un gran número de factores que pueden influir sobre la cantidad y la composición de la leche producida. En el presente estudio, los factores observados que se estudiarán se describen a continuación:

Proporción de Holando (PH). El conocimiento de la raza o la craza que identifica la constitución genética de una vaca permite el cálculo de la PH que posee dicha vaca. En la sección A.1.1.1 del Anexo A se muestra la descripción del tipo de cruzamiento entre las dos razas (Holando y Jersey) y la codificación utilizada. Además se muestra un ejemplo del cálculo de la PH. En este estudio, el 73 % de las vacas son raza pura Holando y el 27% de las vacas son craza Holando por Jersey, en diferentes proporciones (Figura 3.3).

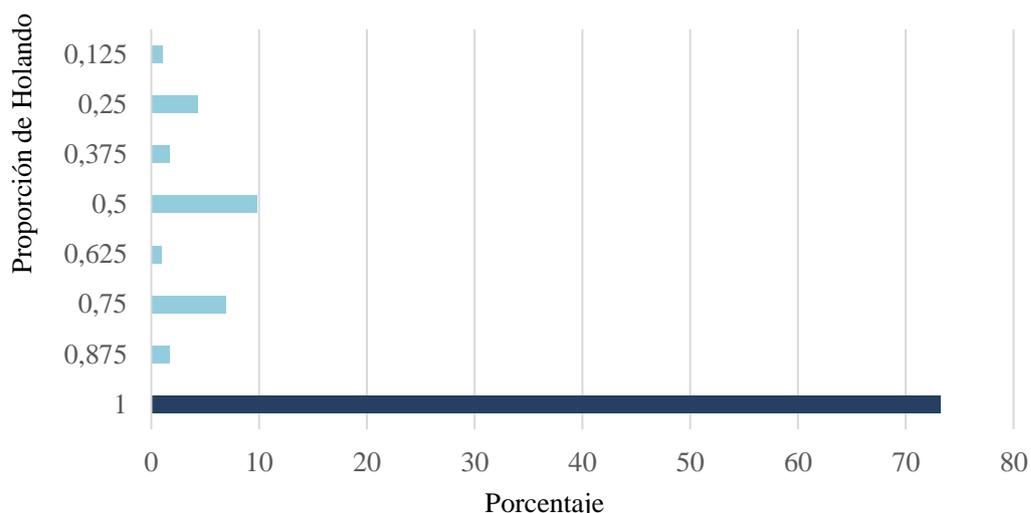


Figura 3.3. Distribución de las vacas según la proporción de Holando.

Lactancia y edad al parto. Sobre el total de las lactancias, el 91% pertenecen a las lactancias 1, 2, 3 y 4. El 9% restante fueron de quinta a octavas lactancias. La edad promedio del conjunto total de vacas fue de 4,03 años, iniciando las primeras lactancias con una edad promedio de 2,46 años e incrementándose la edad en 1 año en promedio, de una lactancia a la siguiente excepto para las vacas de las lactancias 7 y 8 que presentan la misma edad promedio de 9 años (Tabla 3.7). Considerando que la duración de las lactancias fue en promedio de 311 días y que al pasar de una lactancia a la siguiente la edad promedio aumenta en un intervalo de tiempo similar (un año), se decide evaluar sólo el efecto del número de lactancia sobre las variables productivas.

Tabla 3.7. Descriptivas de la edad al parto (en años) según número de lactancia y en el total de las lactancias.

Lactancia	Promedio ± desvío	Mínimo	Máximo	Número de lactancias
1	2,46±0,32	1,65	5,58	17.925
2	3,64±0,45	2,37	6,05	12.604
3	4,84±0,53	3,09	7,64	8.271
4	5,83±0,61	4,08	8,94	5.024
5	7,13±0,64	5,23	10,10	2.747
6	8,15±0,63	6,41	10,30	1.265
7	9,02±0,62	7,62	11,14	438
8	9,09±0,61	8,63	11,84	93
Total	4,03±1,72	1,65	11,84	48.367

Mes de parto (MP). En este estudio se considera que el mes de parto es el mes en que se produce el parto que da inicio a una lactancia. La distribución de los partos o inicio de las lactancias a través del año es continua, con mayor cantidad de partos en los meses de Febrero y Marzo (13 y 12% respectivamente) y en los meses de Julio y Agosto (11% y 9% respectivamente), (Tabla 3.8 y Figura 3.2 Anexo B).

Año de parto (AP). El AP es el año en que se produce el parto que da inicio a una lactancia. En el conjunto de datos productivos, los partos registrados están distribuidos entre los años 1997 y 2012. Desde el año 1997 la cantidad de partos aumenta hasta el año 2011, en el año 2012 se cuenta con menor número y en este caso hay que tener en cuenta que sólo se dispuso de los registros realizados hasta Julio de 2012 (Tabla 3.9 y Figura 3.4 Anexo B).

Tambo. Normalmente un tambo reúne todos los animales que iniciaron una lactancia en dicho tambo o rebaño. Posteriormente, al combinar el tambo con el AP, se obtiene el grupo de contemporáneos (GC) que reuniría a todos los animales que parieron en un mismo tambo, en un año determinado. Se espera que todos los CL dentro de un grupo de contemporáneo dado, pertenezcan a animales que fueron expuestos a las mismas condiciones ambientales y de manejo.

El efecto de los factores PH, LACTANCIA, MP, AP y TAMBO sobre los valores observados y sobre los valores predichos, por el modelo elegido, fue investigado a través de un análisis de la varianza mediante el siguiente modelo:

$$y_{ijklm} = \mu + \pi_i + \beta_j + \gamma_k + \delta_l + \theta_m + \varepsilon_{ijklm}$$

donde:

y_{ijkl} es valor observado (o el valor predicho) de cada una de las variable productivas asociado a la i -ésima proporción de Holando, de la j -ésima lactancia, en el k -ésimo mes de parto, l -ésimo año de parto y perteneciente al m -ésimo tambo.

μ es la media general.

π_i , β_j , γ_k y δ_l son los efectos fijos de la PH ($i=1, \dots, 8$), LACTANCIA ($j=1, \dots, 8$), MP ($k=1, \dots, 12$), AP ($l=1, \dots, 16$) y TAMBO ($m=1, \dots, 37$) respectivamente;

ε_{ijklm} es el error asociado a cada observación.

No se incluyeron efectos de interacción en el modelo debido a limitaciones en los datos.

La hipótesis de que el factor estudiado no tiene un efecto significativo sobre y_{ijkl} se rechaza cuando $P\text{value} < \alpha$. En los casos en que el efecto de un factor resulta significativo y para analizar cuáles son los niveles de cada factor que poseen medias diferentes se realizan los test de comparaciones múltiples de Tukey-Kramer (Kramer, 1956). Estos análisis estadísticos se realizaron mediante el procedimiento GLM de SAS (2009).

3.4 Resultados

3.4.1 Evaluación de los modelos

A continuación se evalúan la bondad del ajuste de los datos individuales diarios de las cinco variables productivas PL, PG, PP, ProdG y ProdP a los cinco modelos propuestos y el cumplimiento de los supuestos teóricos.

3.4.1.1 Evaluación de la bondad del ajuste de los modelos

La Tabla 3.10 presenta los resultados de los criterios de bondad de ajuste de los modelos para cada una de las cinco variables productivas. Para todas las variables, los polinomios de Legendre presentaron un ajuste superior a los modelos Wilink y Alisch, puesto que, presentaron valores mayores para R^2 y $\hat{\rho}_c$ y los valores más pequeños para $RMSPEY$, BIC y AIC .

Para la PL y la ProdG pol6 explicó el 87% y el 80% de la variabilidad de las variables, mostrando un alto grado de acuerdo entre los valores observados y los predichos (0,92 y 0,86 respectivamente). Además, el error de predicción representó el 11% y 14% del promedio de la variable observada PL y ProdP, respectivamente.

Con relación a las variables PP y ProdP, pol6 explicó un porcentaje menor de la variabilidad (60% y 67%, respectivamente). El grado de acuerdo entre los valores observados y predichos fue intermedio para PP (0,49), sin embargo el error de predicción representó sólo un 9% del promedio observado. Por el contrario para ProdG, pol6 presentó un grado de concordancia moderadamente alto entre los valores observados y predichos y un alto error de predicción (21%).

Finalmente, para los valores de PG, el modelo pol6 explicó un 50 % de la variabilidad, con un bajo grado de concordancia y un error de predicción alto (19%). Cabe destacar que pol6 logró explicar 17% más de la variabilidad de PG que Wilink.

Para todas las variables, el modelo pol6 fue el que presentó menor valor de AIC y BIC, excepto para la variable PG para la cual el modelo pol4 presentó un BIC levemente inferior.

Tabla 3.10. Valores de los criterios de bondad de ajuste.

Rasgo Modelo	R ² (%)	$\hat{\rho}_c$	RMSPEY (%)	PPMC	BIC	AIC
PL						
wilmink	79,53	0,87	13,18	0	1.794.068	1.794.006
alisch	84,75	0,90	11,48	0	1.783.736	1.783.596
pol4	85,59	0,91	11,24	0	1.786.966	1.786.826
pol5	86,58	0,92	10,84	0	1.783.848	1.783.655
pol6	87,33	0,92	10,55	0	1.781.259	1.781.004
PG						
wilmink	31,98	0,18	19,61	0	649.161,4	649.100,6
alisch	43,54	0,25	18,89	0	648.472,1	648.333,2
pol4	45,66	0,26	18,77	0	648.415,7	648.276,8
pol5	47,74	0,27	18,65	0	648.441,8	648.250,9
pol6	49,99	0,28	18,51	0	648.477,4	648.225,8
ProdG						
wilmink	58,91	0,68	22,93	0	-44.409,7	-44.470,4
alisch	65,24	0,73	21,38	0	-48.064,5	-48.203,3
pol4	64,73	0,72	21,52	0	-46.511,0	-46.649,8
pol5	65,87	0,73	21,23	0	-47.516,6	-47.707,5
pol6	66,99	0,74	20,92	0	-48.743,4	-48.995,0
PP						
wilmink	41,55	0,42	22,93	0	272.672,9	272.612,2
alisch	53,20	0,43	21,38	0	270.816,9	270.678,1
pol4	56,29	0,46	9,15	0	270.806,8	270.668,0
pol5	58,69	0,47	9,02	0	270.639,9	270.449,1
pol6	60,28	0,49	8,95	0	270.484,5	270.233,0
ProdP						
wilmink	71,83	0,81	16,42	0	-211.961	-212022
alisch	77,48	0,84	14,85	0	-217.437	-217575
pol4	77,98	0,85	14,72	0	-215.866	-216004
pol5	79,23	0,86	14,35	0	-217.079	-217270
pol6	80,2	0,86	14,05	0	-218.244	-218496

R²= coeficiente de determinación; ρ_c = coeficiente de concordancia; RMSPEY = error de predicción; PPMC = Porcentaje de predicciones menores o iguales a cero; AIC= Criterio de información de akaike; BIC = criterio de información bayesiano. PG: porcentaje de grasa. PL: producción de leche. PP: porcentaje de proteína. ProdG: producción de grasa. ProdP: producción de proteína.

3.4.1.2 Evaluación de los supuestos teóricos del modelo

Supuesto de distribución normal. Al evaluar el supuesto de distribución normal de los errores para cada modelo ajustado a cada una de las variables productivas, los gráficos de probabilidad normal (Figuras 3.5 a 3.9, Anexo B) mostraron una línea curva y se rechazaron los test de hipótesis de normalidad tanto de KS como de AD (Tabla 3.11), en consecuencia, se concluye que los residuos no se distribuyen normalmente.

Tabla 3.11. Valores de Pvalue para los test de normalidad Kolmogorov-Smirnov y Anderson-Darling.

Rasgo	Test	Modelos				
		pol4	pol5	pol6	wilmink	alisch
PL	KS	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
	AD	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
PG	KS	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
	AD	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
ProdG	KS	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
	AD	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
PP	KS	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
	AD	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
ProdP	KS	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
	AD	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005

AD: Test de Anderson-Darling. KS: Test de Kolmogorov-Smirnov. PG: porcentaje de grasa. PL: producción de leche. PP: porcentaje de proteína. ProdG: producción de grasa. ProdP: producción de proteína. $\alpha=0,05$.

Supuesto de errores independientes. Se obtuvieron distribuciones residuales promedio para cada modelo y se representaron gráficamente frente a los días en la lactancia para determinar el patrón de sesgo en la predicción de las cinco variables estudiadas.

Para PL, se observó un residuo positivo durante la fase inicial; luego, los residuos se distribuyeron entre valores negativos y positivos en el eje horizontal a lo largo del resto de la lactancia, con una magnitud más alta y más fluctuante para pol4, pol5 y wilmink que para pol6 y alisch, los cuales mostraron valores mas cercanos al cero (Figura 3.10, Anexo B). El mismo comportamiento se observa para las variables ProdG y ProdP (Figuras 3.13 y 3.14, Anexo B). Este patrón podría estar indicando que los residuos están positivamente correlacionados.

Para el PG los residuos parecen distribuirse de manera aleatoria alrededor del cero a lo largo de toda la lactancia (Figura 3.11, Anexo B) lo cual es indicio de que los residuos son independientes. Un patrón similar encontraron Bouallegue y col. (2015) para los residuos del modelo pol6.

Por último, para el PP todos los modelos muestran una fluctuación de los residuos, entre valores positivos y negativos de pequeña magnitud, excepto para el modelo pol6 en el cual se observa una distribución aleatoria lo que podría indicar que los residuos son independientes (Figura 3.12, Anexo B), en acuerdo con lo hallado por Bouallegue y col. (2015).

Las conclusiones anteriores se apoya en los resultados del test de DW (Tabla 3.12). Para las variables PL, ProdG, ProdP y PP los cinco modelos rechazan la hipótesis de errores independientes (los valores de DW caen en el intervalo 0-1.76, $\alpha=0,05$) indicando la existencia de autocorrelación positiva, excepto el modelo pol6 para PP que muestra un DW no concluyente (caen en el intervalo 1.76-1.78). Una autocorrelación positiva en los residuos para PL fue hallada en varios estudios tales como Biswal y col. (2017); García-Muñiz y col. (2008); Silvestre y col. (2006), en los cuales se han probados varios modelos, entre ellos alisch y wilmink y polinomios de legendre.

Para la variable PG, los polinomios de legendre y el modelo alisch produjeron residuos que no rechazan la hipótesis de errores independientes lo que confirma lo observado en las figuras.

Tabla 3.12. Valores del estadístico del test de Durbin-Watson.

Rasgo	Modelos				
	pol4	pol5	pol6	alisch	wilmink
PL	0,24	0,33	0,94	0,87	0,69
PG	1,91	1,92	1,96	1,86	1,73
ProdG	0,77	0,84	1,38	1,64	0,61
PP	1,11	1,29	1,73	1,57	1,45
ProdP	0,60	0,68	1,33	1,43	0,79

DW: estadístico del test de Durbin-Watson. Nivel de significación 5%: DW=[0-1,76]⇒Existe autocorrelación positiva. DW=(1,76-1,78] ó (2,22-2,24] ⇒no concluyente. DW=[1,78-2,22]⇒No existe autocorrelación. DW=[2,24-4]⇒Existe autocorrelación negativa.
 PG: porcentaje de grasa. PL: producción de leche. PP: porcentaje de proteína. ProdG: producción de grasa. ProdP: producción de proteína.

Supuesto de varianza constante. El gráfico de los residuos frente a los valores predichos de cada uno de los modelos se presenta en las Figuras 3.15, 3.16, 3.17, 3.18 y 3.19 (Anexo B), para cada una de las variables PL, PG ProdG, PP y ProdP respectivamente. En dichos gráficos se observa que los residuos dependen de los valores de las variables productivas predichas. Los residuos manifestaron un patrón en donde la variabilidad aumentó conforme aumentaron los valores predichos de las variables productivas y luego disminuyó hacia los valores predichos más altos, lo que estaría indicando que los residuos no tienen varianza constante.

3.4.2 Efecto de factores genéticos y ambientales sobre las variables productivas.

Los resultados de los análisis de la varianza para los valores observados y predichos de las variables productivas estudiadas se encuentran en las Tablas 3.13 y 3.14, respectivamente. Todos los factores estudiados tienen un efecto significativo sobre las variables estudiadas ($P_{\text{value}} < \alpha = 0,01$), excepto el número de lactancia que no tiene un efecto significativo para las variables PG y PP observadas y predichas.

Tabla 3.13. Pvalue del análisis de varianza para los valores observados de cada una de las variables productivas (Suma de cuadrados tipo III).

Factor	PL	PG	ProdG	PP	ProdP
PH	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001
LACTANCIA	<,0001	0,039	<,0001	0,045	<,0001
MP	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001
AP	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001
TAMBO	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001

PH: proporción de Holando. LACTANCIA: número de lactancia. MP: mes de parto. AP: año de parto. PG: porcentaje de grasa. PL: producción de leche. PP: porcentaje de proteína. ProdG: producción de grasa. ProdP: producción de proteína

Tabla 3.14. Pvalue del análisis de varianza para los valores predichos por pol6 de cada una de las variables productivas (Suma de cuadrados tipo III).

Factor	PL	PG	ProdG	PP	ProdP
PH	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
LACTANCIA	<.0001	0.069	<.0001	0.067	<.0001
MP	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
AP	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
TAMBO	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001

PH: proporción de Holando. LACTANCIA: número de lactancia. MP: mes de parto. AP: año de parto. PG: porcentaje de grasa. PL: producción de leche. PP: porcentaje de proteína. ProdG: producción de grasa. ProdP: producción de proteína

Proporción de Holando. La PL, ProdG y ProdP observada promedio a lo largo de la lactancia muestra un comportamiento diferente entre los niveles de la PH (Figura 3.20, Figura 3.24 y Figura 3.28 respectivamente, Anexo B) observándose una diferenciación entre las lactancias pertenecientes a vacas con una PH de 0,25, 0,5, 0,75 y 1, las cuales parecen sufrir una especie de traslación vertical hacia arriba a medida que aumenta la PH.

Los test de comparaciones múltiples, tanto para la PL, ProdG y ProdP observada como para la PL, ProdG y ProdP predicha por pol6 (Tabla 3.15 y Tabla 3.16), junto al gráfico de la PL predicha por pol6 versus los días en lactancia (Figura 3.21, Figura 3.25 y Figura 3.29, respectivamente), indican un posible agrupamiento de los niveles por similitud en el promedio: en primer lugar se reúnen las lactancias con una producción baja provenientes de vacas con PH igual a 0,125, 0,25 y 0,375, en segundo lugar se agrupan las lactancias de producción intermedia de vacas con PH igual a 0,5, 0,625, 0,75 y 0,875 y por último las lactancias de mayor producción de vacas 100% Holando.

Analizando el efecto de PH en las variables PG y PP, en los gráficos de dichas variables observadas promedio versus los días en lactancia (Figura 3.22, Figura 3.26, respectivamente, Anexo B) y en los gráficos de las variables predichas por pol6 versus los días en lactancia (Figura 3.23 y Figura 3.27 respectivamente), se observa que las curvas pertenecientes a vacas pura Holando son de menor producción, y van aumentando a medida que la PH disminuye. Los test de comparaciones múltiples de ambas variables, tanto para los valores observados como para los valores predichos por el modelo pol6 muestran el mismo resultado (Tabla 3.15 y Tabla 3.16), e indican una posible agrupación para PG en lactancias de baja producción (PH=1), producción intermedia (PH= 0,625, 0,875) y lactancias de alta producción (PH=0,75, 0,5, 0,375, 0,25 y 0,125).

Tabla 3.15. Medidas descriptivas de las variables productivas observadas según PH.

PH	PL $\bar{y} \pm s$	PG $\bar{y} \pm s$	ProdG $\bar{y} \pm s$	PP $\bar{y} \pm s$	ProdP $\bar{y} \pm s$
1	20,94±0,04 ^(d)	3,61±0,01 ^(a)	0,76±0,002 ^(d)	3,36±0,003 ^(a)	0,71±0,001 ^(d)
0,875	18,88±0,11 ^(c)	3,70±0,02 ^(b)	0,68±0,002 ^(b)	3,50±0,004 ^(b)	0,63±0,002 ^(c)
0,75	18,93±0,06 ^(c)	3,79±0,01 ^(b)	0,63±0,003 ^(c)	3,50±0,005 ^(b)	0,58±0,002 ^(c)
0,625	18,38±0,15 ^(c)	3,66±0,02 ^(b)	0,71±0,003 ^(b)	3,47±0,004 ^{(b)(c)}	0,66±0,002 ^(c)
0,5	17,94±0,05 ^(c)	3,82±0,01 ^(b)	0,62±0,006 ^(b)	3,51±0,009 ^(c)	0,58±0,004 ^(c)
0,375	17,18±0,10 ^(b)	3,82±0,01 ^(b)	0,65±0,005 ^(b)	3,50±0,007 ^(c)	0,60±0,004 ^(b)
0,25	16,57±0,06 ^(a)	3,82±0,01 ^(b)	0,67±0,008 ^(a)	3,46±0,012 ^(c)	0,64±0,006 ^(a)
0,125	16,43±0,12 ^(a)	3,80±0,02 ^(b)	0,69±0,005 ^(a)	3,42±0,009 ^(c)	0,65±0,004 ^(a)

\bar{y} : promedio (lsmean), s: desvío estándar.

Letras diferentes en la misma columna indican diferencia significativa según la prueba de Tukey - Kramer ($\alpha=0,01$). (Modelo pol6). PH: proporción de Holando. PG: porcentaje de grasa. PL: producción de leche. PP: porcentaje de proteína. ProdG: producción de grasa. ProdP: producción de proteína.

Tabla 3.16. Medidas descriptivas de las variables productivas predichas por el modelo pol6 según PH.

PH	PL $\bar{y} \pm s$	PG $\bar{y} \pm s$	ProdG $\bar{y} \pm s$	PP $\bar{y} \pm s$	ProdP $\bar{y} \pm s$
1	20,92±0,03 ^(d)	3,66±0,001 ^(a)	0,76±0,001 ^(d)	3,40±0,001 ^(a)	0,71±0,001 ^(d)
0,875	19,02±0,09 ^(c)	3,70±0,004 ^(b)	0,71±0,003 ^(b)	3,43±0,003 ^(b)	0,65±0,003 ^(c)
0,75	19,06±0,05 ^(c)	3,73±0,002 ^(c)	0,72±0,002 ^(c)	3,45±0,001 ^(b)	0,66±0,002 ^(c)
0,625	18,57±0,13 ^(c)	3,68±0,005 ^(b)	0,69±0,005 ^(b)	3,45±0,004 ^(b)	0,65±0,004 ^(c)
0,5	18,15±0,04 ^(c)	3,74±0,002 ^(c)	0,70±0,002 ^(b)	3,47±0,001 ^(c)	0,64±0,001 ^(c)
0,375	17,45±0,08 ^(b)	3,74±0,003 ^(c)	0,68±0,003 ^(b)	3,47±0,002 ^(c)	0,61±0,003 ^(b)
0,25	16,88±0,05 ^(a)	3,74±0,002 ^(c)	0,66±0,002 ^(a)	3,47±0,002 ^(c)	0,60±0,002 ^(a)
0,125	16,77±0,10 ^(a)	3,73±0,004 ^(c)	0,66±0,003 ^(a)	3,47±0,003 ^(c)	0,60±0,003 ^(a)

\bar{y} : promedio (lsmean), s: desvío estándar.

Letras diferentes en la misma columna indican diferencia significativa según la prueba de Tukey - Kramer ($\alpha=0,01$). (Modelo pol6). PH: proporción de Holando. PG: porcentaje de grasa. PL: producción de leche. PP: porcentaje de proteína. ProdG: producción de grasa. ProdP: producción de proteína.

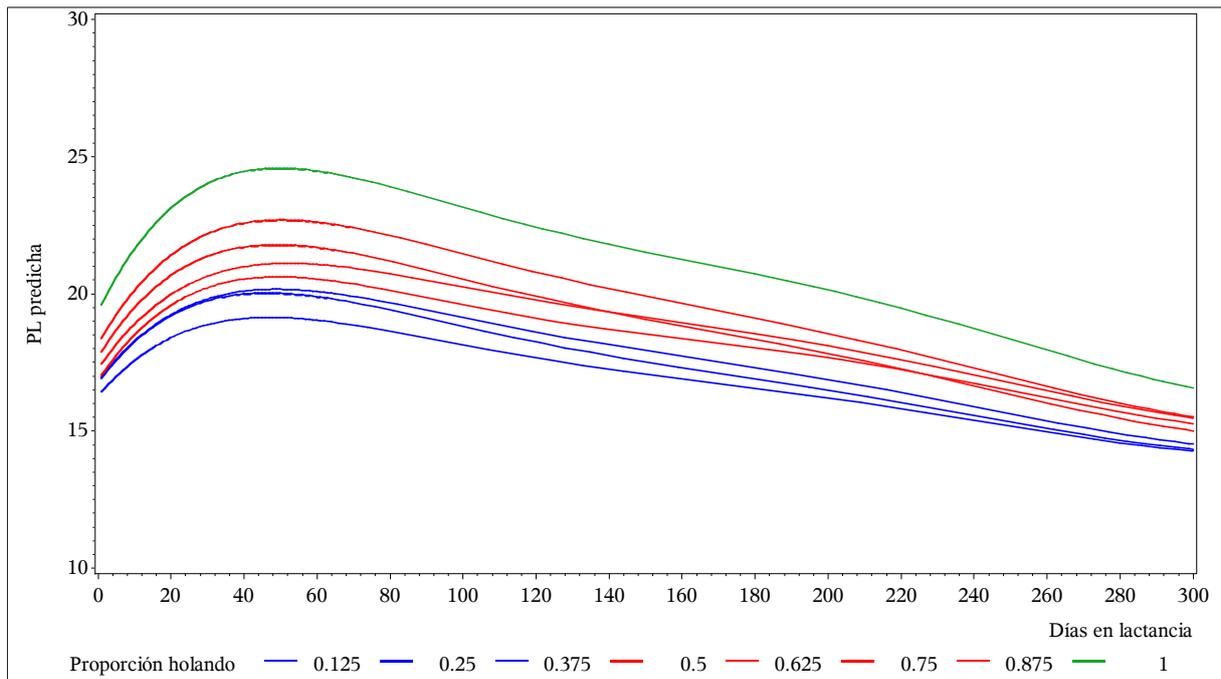


Figura 3.21. Producción de leche predicha por el modelo pol6 promedio según proporción de Holando. PL: producción de leche.

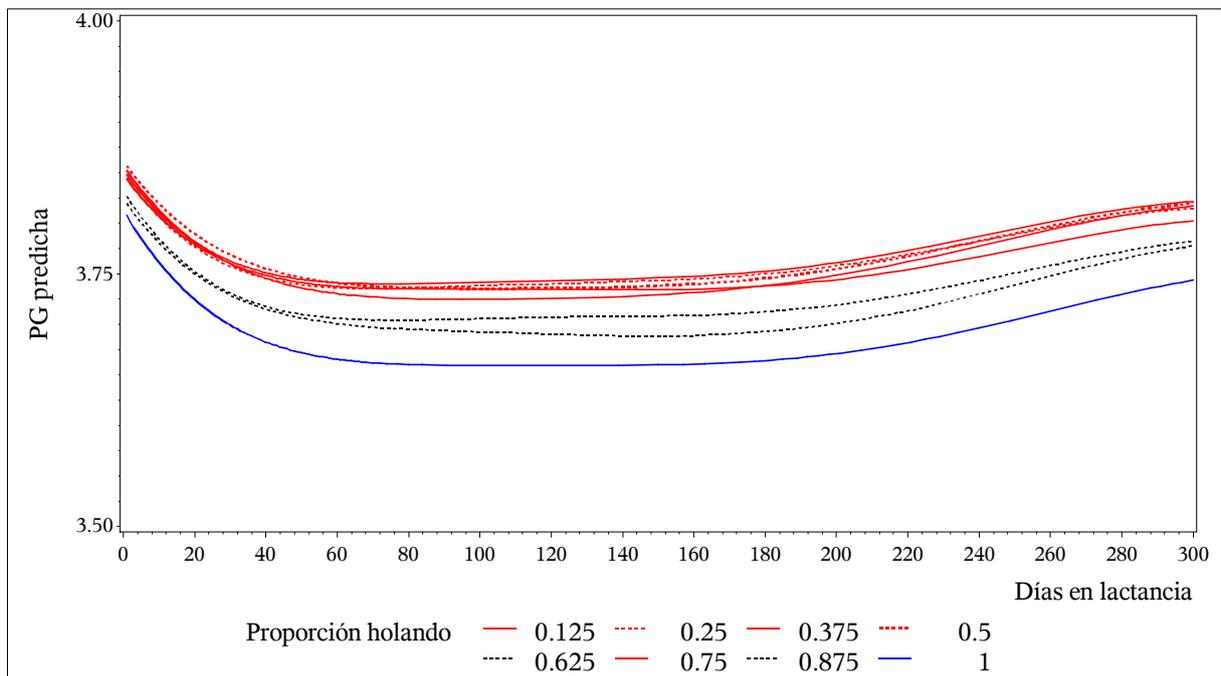


Figura 3.23. Porcentaje de grasa predicha por el modelo pol6 promedio según proporción de Holando. PG: porcentaje de grasa.

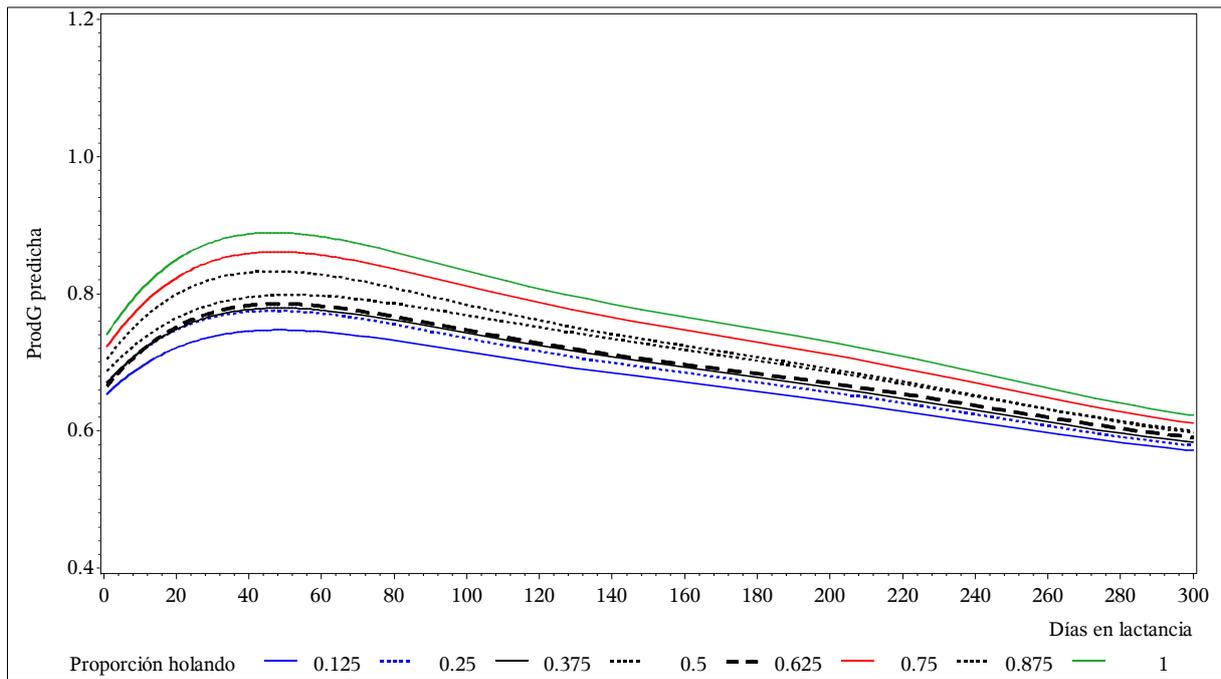


Figura 3.25. Producción de grasa predicha por el modelo pol6 promedio según proporción de Holando. ProdG: producción de grasa.

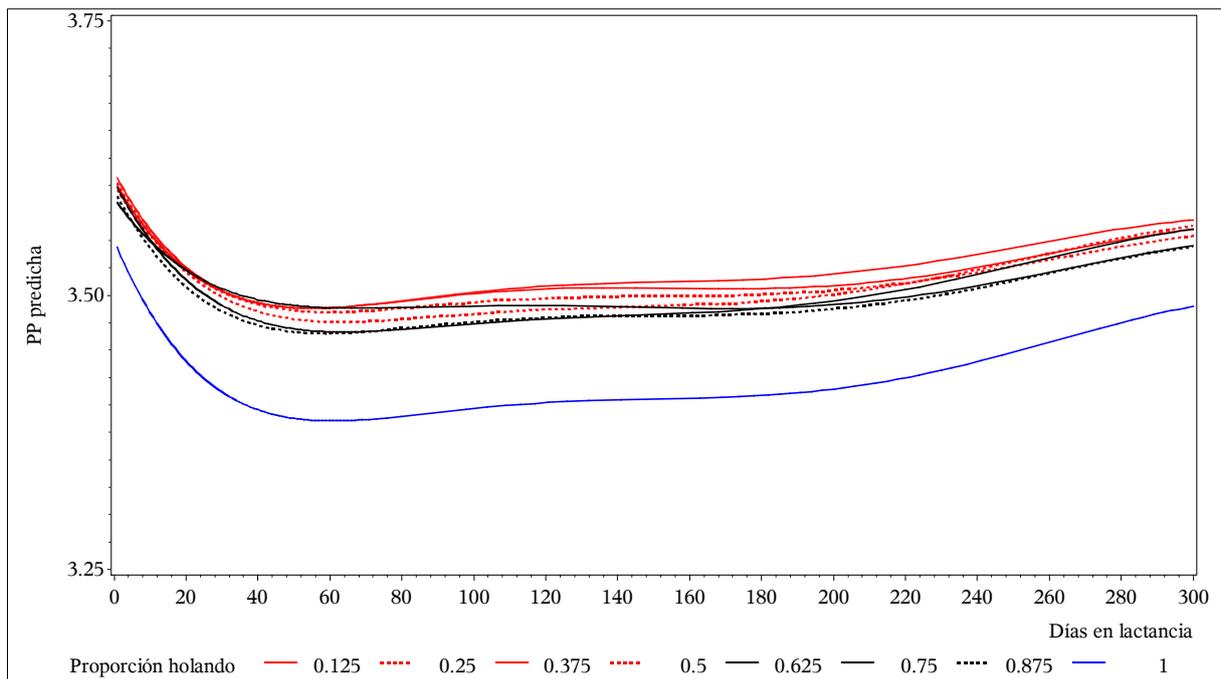


Figura 3.27. Porcentaje de proteína predicha por el modelo pol6 promedio según proporción de Holando. PP: porcentaje de proteína.

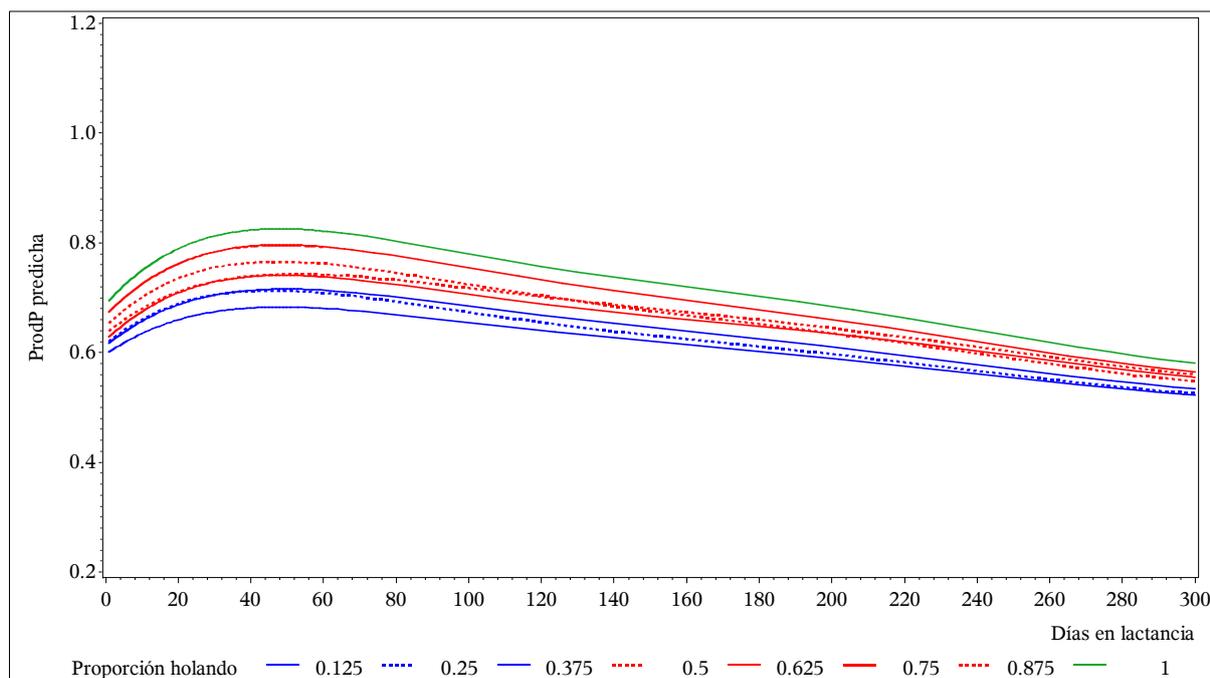


Figura 3.29. Producción de proteína predicha por el modelo pol6 promedio según proporción de Holando.

ProdP: producción de proteína.

Número de lactancia. Las curvas de la PL, ProdG y ProdP observada promedio aumentaron de las primeras lactancias a las segundas, luego se produjo un incremento en las terceras lactancias y a partir de estas últimas se observa un leve crecimiento alcanzando la máxima producción en las cuartas lactancias. Las subsiguientes lactancias se mantuvieron entre las terceras y cuartas lactancias, (Figura 3.30, Figura 3.34 y Figura 3.38, Anexo B). El mismo comportamiento describen las curvas promedio de la PL, ProdG y ProdP predichas por el modelo pol6 (Figura 3.31, Figura 3.35 y Figura 3.39). Estas observaciones coinciden con los resultados de las comparaciones múltiples, tanto para las observaciones observadas como para las predichas por el modelo pol6 (Tabla 3.17 y Tabla 3.18.).

Con relación a la curva de los componentes de la leche medidos en porcentaje, PG y PP, mostraron que el comportamiento de los valores observados promedio es semejante a través de los niveles de LACTANCIA (Figura 3.32 y Figura 3.36, Anexo B). De igual forma no se observaron diferencias en el comportamiento de las curvas promedio según LACTANCIA para las variables PG y PP predichas por el modelo pol6, (Figura 3.33 y Figura 3.37). Finalmente y coincidiendo con lo observado en las gráficas mencionadas, no hubo un efecto significativo del número de lactancia sobre la PG y PP observada y predicha promedio (Tabla 3.17 y 3.18).

Tabla 3.17. Medidas descriptivas de las variables productivas observadas según el número de lactancia.

Número de Lactancia	PL $\bar{y} \pm s$	PG $\bar{y} \pm s$	ProdG $\bar{y} \pm s$	PP $\bar{y} \pm s$	ProdP $\bar{y} \pm s$
1	15,64±0,04 ^(a)	3,77±0,01 ^(a)	0,59±0,002 ^(a)	3,50±0,003 ^(a)	0,55±0,001 ^(a)
2	17,97±0,04 ^(b)	3,75±0,01 ^(a)	0,67±0,002 ^(b)	3,48±0,003 ^(a)	0,63±0,002 ^(b)
3	18,89±0,05 ^(c)	3,74±0,01 ^(a)	0,70±0,002 ^(c)	3,47±0,003 ^(a)	0,66±0,002 ^(c)
4	19,16±0,05 ^(d)	3,75±0,01 ^(a)	0,72±0,002 ^(d)	3,47±0,004 ^(a)	0,67±0,002 ^(d)
5	18,90±0,06 ^(c)	3,75±0,01 ^(a)	0,70±0,003 ^(c)	3,46±0,004 ^(a)	0,65±0,002 ^(c)
6	18,75±0,07 ^(c)	3,74±0,01 ^(a)	0,70±0,004 ^(b)	3,45±0,006 ^(a)	0,65±0,003 ^(b)
7	18,35±0,11 ^(b)	3,76±0,02 ^(a)	0,68±0,006 ^(b)	3,45±0,009 ^(a)	0,63±0,004 ^(b)
8	17,60±0,24 ^(b)	3,76±0,04 ^(a)	0,66±0,011 ^(b)	3,43±0,018 ^(a)	0,60±0,009 ^(b)

\bar{y} : promedio (lsmean), s: desvío estándar.

Letras diferentes en la misma columna indican diferencia significativa según la prueba de Tukey - Kramer ($\alpha=0,01$). (Modelo pol6). PG: porcentaje de grasa. PL: producción de leche. PP: porcentaje de proteína. ProdG: producción de grasa. ProdP: producción de proteína.

Tabla 3.18. Medidas descriptivas de las variables productivas predichas por el modelo pol6 según número de lactancia.

Número de Lactancia	PL $\bar{y} \pm s$	PG $\bar{y} \pm s$	ProdG $\bar{y} \pm s$	PP $\bar{y} \pm s$	ProdP $\bar{y} \pm s$
1	15,93±0,03 ^(a)	3,72±0,001 ^(a)	0,62±0,001 ^(a)	3,47±0,001 ^(a)	0,56±0,001 ^(a)
2	18,16±0,03 ^(b)	3,72±0,001 ^(a)	0,69±0,001 ^(b)	3,46±0,001 ^(a)	0,64±0,001 ^(b)
3	19,04±0,04 ^(c)	3,71±0,001 ^(a)	0,72±0,001 ^(c)	3,45±0,001 ^(a)	0,66±0,001 ^(c)
4	19,29±0,04 ^(d)	3,72±0,002 ^(a)	0,73±0,002 ^(d)	3,45±0,001 ^(a)	0,67±0,001 ^(d)
5	19,06±0,05 ^(c)	3,71±0,002 ^(a)	0,72±0,002 ^(c)	3,45±0,002 ^(a)	0,66±0,002 ^(c)
6	18,92±0,06 ^(c)	3,71±0,002 ^(a)	0,71±0,002 ^(b)	3,44±0,002 ^(a)	0,66±0,002 ^(c)
7	18,55±0,09 ^(b)	3,72±0,004 ^(a)	0,7±0,003 ^(b)	3,44±0,003 ^(a)	0,64±0,003 ^(b)
8	17,86±0,20 ^(b)	3,72±0,007 ^(a)	0,69±0,007 ^(b)	3,43±0,006 ^(a)	0,62±0,007 ^(b)

\bar{y} : promedio (lsmean), s: desvío estándar.

Letras diferentes en la misma columna indican diferencia significativa según la prueba de Tukey - Kramer ($\alpha=0,01$). (Modelo pol6). PG: porcentaje de grasa. PL: producción de leche. PP: porcentaje de proteína. ProdG: producción de grasa. ProdP: producción de proteína

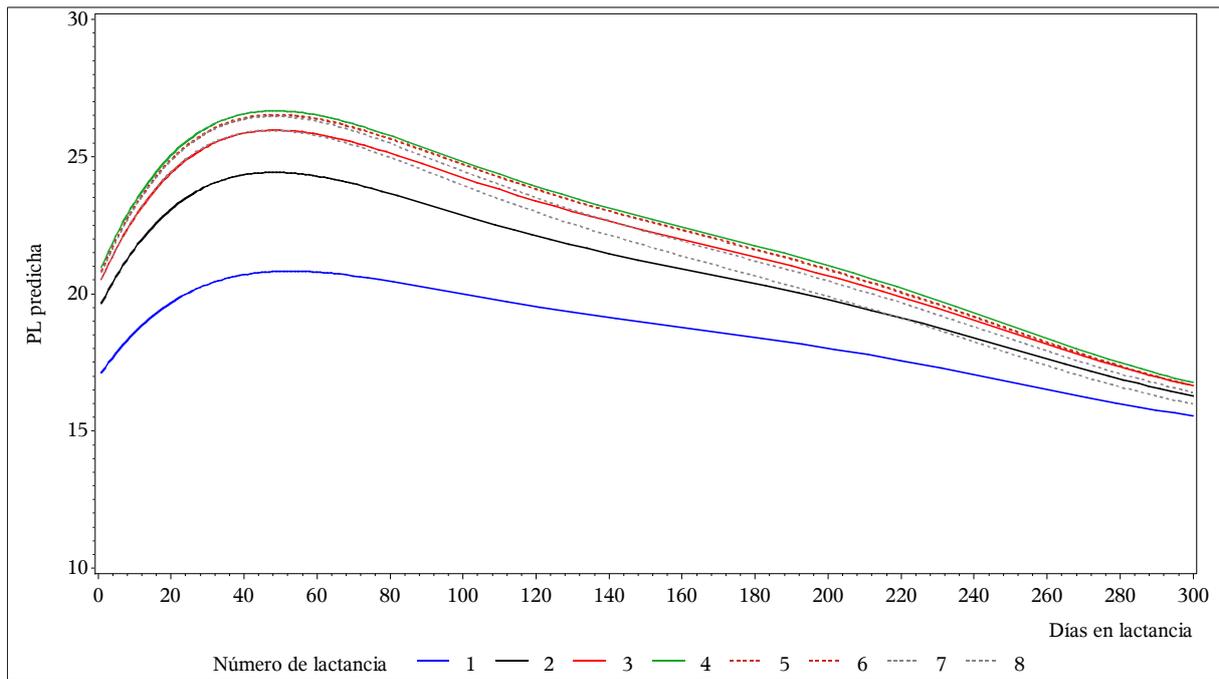


Figura 3.31. Producción de leche predicha según modelo pol6 promedio por número de lactancia.
 PL: producción de leche.

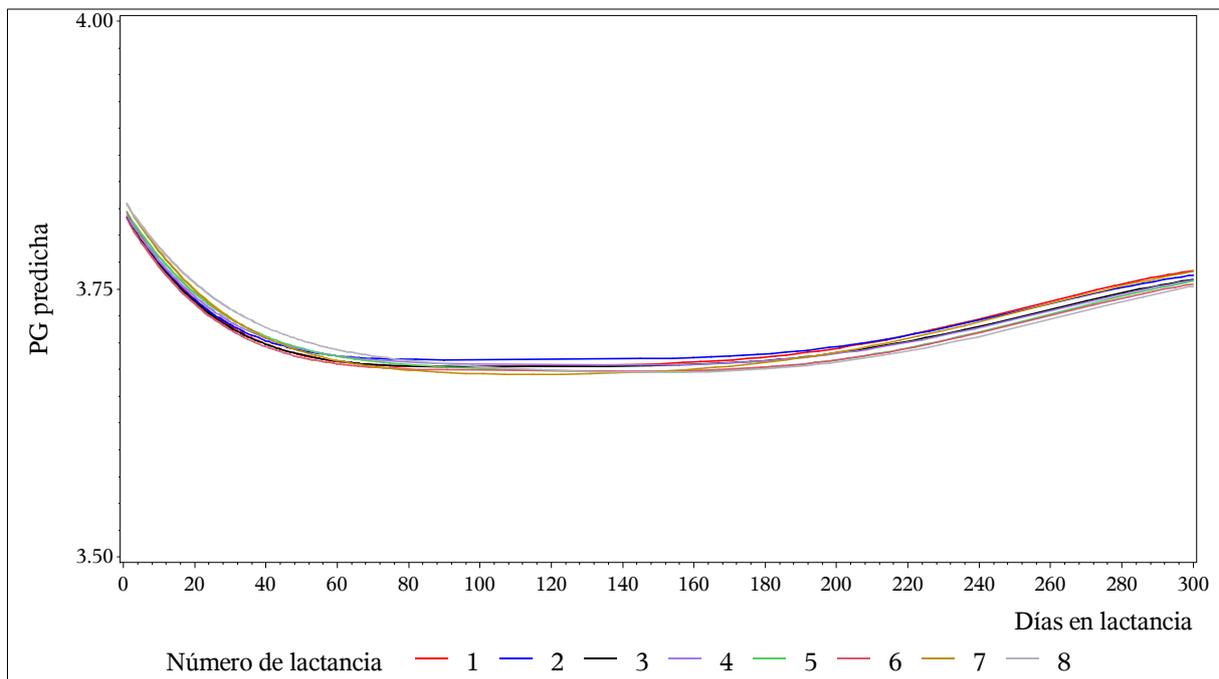


Figura 3.33. Porcentaje de grasa predicha según modelo pol6 promedio por número de lactancia.
 PG: porcentaje de grasa.

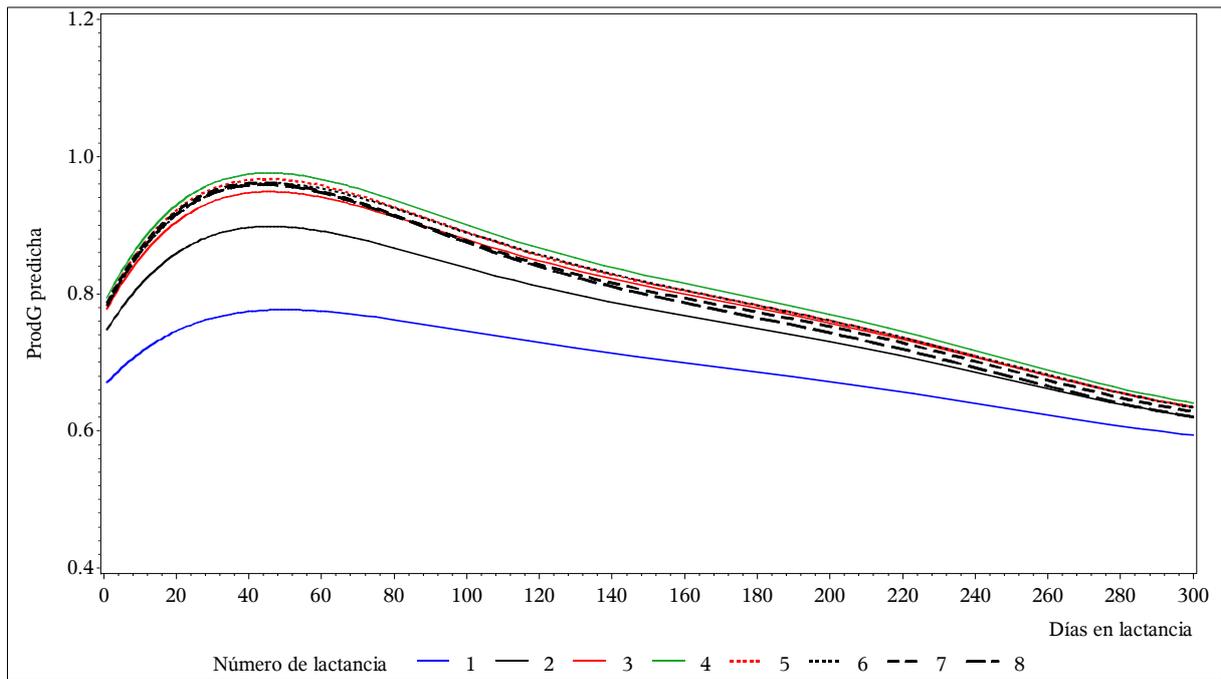


Figura 3.35. Producción de grasa predicha según modelo pol6 promedio por número de lactancia. ProdG: producción de grasa.

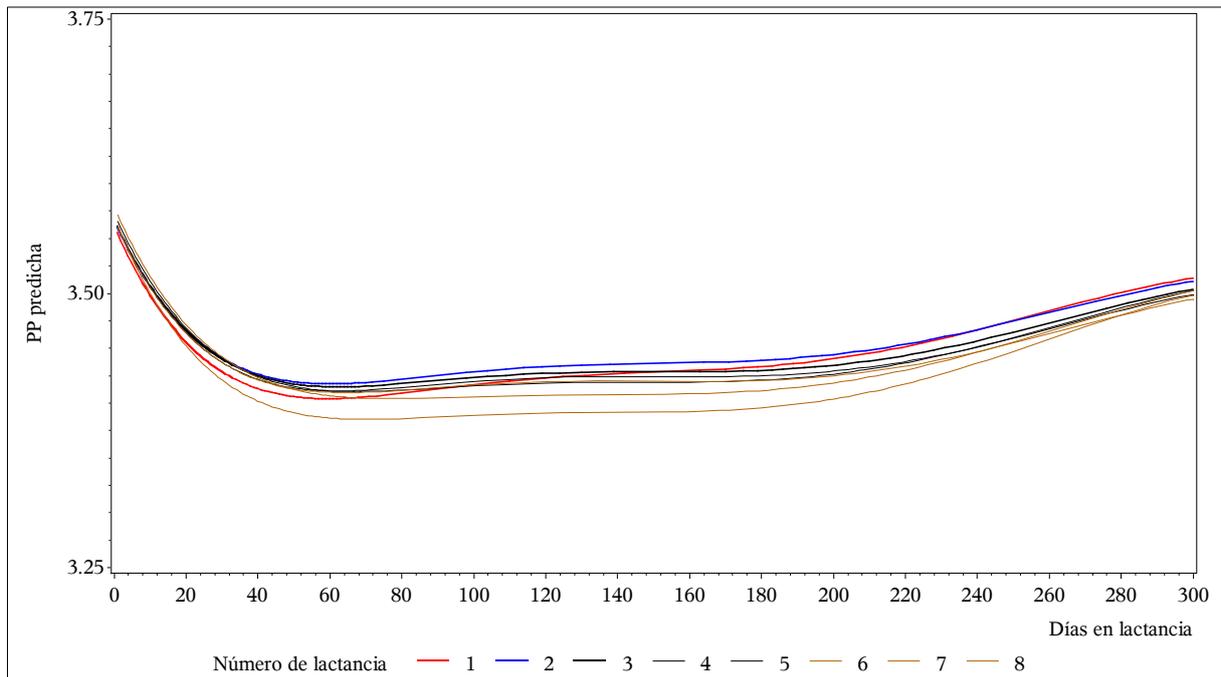


Figura 3.37. Porcentaje de proteína predicha según modelo pol6 promedio por número de lactancia. PP: porcentaje de proteína.

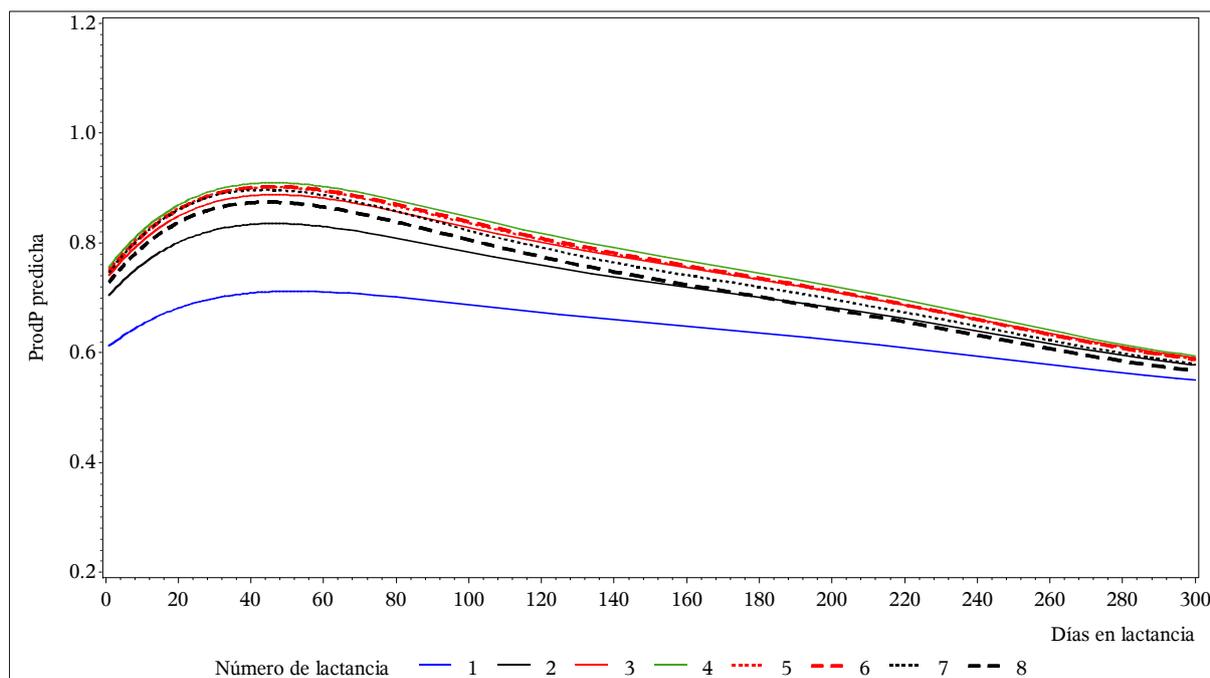


Figura 3.39. Producción de proteína predicha según modelo pol6 promedio por número de lactancia. ProdP: producción de proteína.

Mes de parto. En primer lugar, analizando el efecto de los meses de parto sobre la PL, los resultados de las comparaciones múltiples sobre los valores observados (Tabla 3.19), agruparon las lactancias por similitud en 3 grupos: en primer lugar, las de menor producción promedio diaria iniciadas en los meses de Noviembre-Diciembre-Enero, en segundo lugar las de producción promedio intermedia que inician en Febrero-Marzo-Abril y Septiembre-Octubre y en tercer lugar las de mayor producción promedio que inician en los meses de Mayo-Junio-Julio-Agosto. En segundo lugar, un agrupamiento similar produjeron las comparaciones múltiples de los valores de la PL predicha por el modelo pol6 (Tabla 3.20), excepto por el hecho de que la producción promedio para las lactancias iniciadas en Junio fue mayor y significativamente diferente del resto. A su vez, las curvas de lactancia promedio de los valores predichos por el modelo pol6 (Figura 3.40), mostraron diferentes formas. En efecto, las curvas de lactancias iniciadas en Mayo, Junio, Julio y Agosto presentan picos de producción altos, sin embargo la curva de lactancia promedio iniciadas en Junio presenta una pico de producción más alto y una mayor persistencia, con relación al resto. Se puede pensar en subagrupar las lactancias iniciadas en Mayo-Julio-Agosto por un lado y las iniciadas en Junio por otro.

En el caso de las variables ProdG y ProdP, el test de comparaciones múltiples para los valores observados (Tabla 3.19) sugirió 3 niveles de agrupamiento y el test de comparaciones múltiples para los valores predichos por el modelo pol6 muestra 4 posibles niveles de agrupamiento: en primer lugar, las lactancias de menor producción promedio iniciadas en los meses de Noviembre-Diciembre-Enero, en segundo lugar las lactancias de producción promedio baja-media que inician en Febrero-Marzo y Septiembre-Octubre, en tercer lugar las lactancias de producción promedio media-alta que inician en los

meses de Abril, Julio-Agosto y en cuarto lugar las de mayor producción promedio que inician en los meses de Mayo-Junio. Las curvas de lactancia de los valores predichos por el modelo pol6 se muestran en las Figuras 3.42 y 3.44. Se puede observar que las curvas iniciadas en Abril son similares a las de Julio y Agosto, pero la primera presenta mayor persistencia.

Para las variables PG y PP, si bien las comparaciones múltiples sobre los valores observados (Tabla 3.19) y predichos por el modelo (Tabla 3.20), indicaron que sólo el porcentaje promedio en el mes de Abril es significativamente diferente del porcentaje promedio en los meses restantes, las curvas de los valores predichos por el modelo (Figura 3.41 y Figura 3.44 respectivamente) presentaron formas diferentes entre todos los meses del año. Por ejemplo, para PG las curvas iniciadas en Agosto presentan un descenso importante en la primera etapa de la lactancia luego se mantiene estable y a partir de la mitad de la mitad de la lactancia comienza a aumentar nuevamente. En cambio, las curvas iniciadas en Diciembre presentan una disminución en la etapa temprana y a partir de los 60 días aproximadamente comienza a aumentar nuevamente.

Tabla 3.19. Medidas descriptivas de las variables productivas observadas según mes de parto.

Mes de parto	MESP	PL $\bar{y} \pm s$	PG $\bar{y} \pm s$	ProdG $\bar{y} \pm s$	PP $\bar{y} \pm s$	ProdP $\bar{y} \pm s$
Enero	1	17,53±0,06 ^(a)	3,77±0,01 ^(a)	0,66±0,003 ^(a)	3,48±0,005 ^(a)	0,61±0,002 ^(a)
Febrero	2	18,17±0,06 ^(b)	3,75±0,01 ^(a)	0,68±0,003 ^(b)	3,46±0,004 ^(a)	0,63±0,002 ^(b)
Marzo	3	18,04±0,06 ^(b)	3,77±0,01 ^(a)	0,68±0,003 ^(b)	3,47±0,004 ^(a)	0,63±0,002 ^(b)
Abril	4	18,16±0,06 ^(b)	3,79±0,01 ^(b)	0,69±0,003 ^(b)	3,49±0,005 ^(b)	0,63±0,002 ^(b)
Mayo	5	18,67±0,06 ^(c)	3,75±0,01 ^(a)	0,70±0,003 ^(c)	3,46±0,005 ^(a)	0,65±0,002 ^(c)
Junio	6	18,88±0,06 ^(c)	3,74±0,01 ^(a)	0,71±0,003 ^(c)	3,45±0,005 ^(a)	0,65±0,002 ^(c)
Julio	7	18,61±0,06 ^(c)	3,73±0,01 ^(a)	0,69±0,003 ^(b)	3,44±0,004 ^(a)	0,64±0,002 ^(b)
Agosto	8	18,47±0,06 ^(c)	3,73±0,01 ^(a)	0,68±0,003 ^(b)	3,45±0,004 ^(a)	0,64±0,002 ^(b)
Septiembre	9	18,13±0,06 ^(b)	3,74±0,01 ^(a)	0,67±0,003 ^(b)	3,45±0,005 ^(a)	0,62±0,002 ^(b)
Octubre	10	17,96±0,07 ^(b)	3,76±0,01 ^(a)	0,67±0,003 ^(b)	3,47±0,005 ^(a)	0,62±0,002 ^(b)
Noviembre	11	17,61±0,07 ^(a)	3,73±0,01 ^(a)	0,65±0,003 ^(a)	3,46±0,005 ^(a)	0,61±0,003 ^(a)
Diciembre	12	17,66±0,06 ^(a)	3,76±0,01 ^(a)	0,66±0,003 ^(a)	3,48±0,005 ^(a)	0,61±0,002 ^(a)

\bar{y} : promedio (lsmean), s: desvío estándar.

Letras diferentes en la misma columna indican diferencia significativa según la prueba de Tukey - Kramer ($\alpha=0,01$). (Modelo pol6). AP: año de parto. PG: porcentaje de grasa. PL: producción de leche. PP: porcentaje de proteína. ProdG: producción de grasa. ProdP: producción de proteína

Tabla 3.20. Medidas descriptivas de las variables productivas predichas por el modelo pol6 según mes de parto.

Mes de parto	MESP	PL $\bar{y} \pm s$	PG $\bar{y} \pm s$	ProdG $\bar{y} \pm s$	PP $\bar{y} \pm s$	ProdP $\bar{y} \pm s$
Enero	1	17,71±0,05 ^(a)	3,72±0,002 ^(a)	0,68±0,002 ^(a)	3,46±0,002 ^(a)	0,62±0,002 ^(a)
Febrero	2	18,34±0,05 ^(b)	3,71±0,002 ^(a)	0,70±0,002 ^(b)	3,45±0,001 ^(a)	0,64±0,002 ^(b)
Marzo	3	18,24±0,05 ^(b)	3,72±0,002 ^(a)	0,70±0,002 ^(b)	3,46±0,001 ^(a)	0,64±0,002 ^(b)
Abril	4	18,37±0,05 ^(b)	3,73±0,002 ^(b)	0,71±0,002 ^(c)	3,46±0,002 ^(b)	0,65±0,002 ^(c)
Mayo	5	18,85±0,05 ^(c)	3,71±0,002 ^(a)	0,72±0,002 ^(d)	3,45±0,002 ^(a)	0,66±0,002 ^(d)
Junio	6	19,07±0,05 ^(d)	3,71±0,002 ^(a)	0,72±0,002 ^(d)	3,45±0,002 ^(a)	0,66±0,002 ^(d)
Julio	7	18,82±0,05 ^(c)	3,71±0,002 ^(a)	0,71±0,002 ^(c)	3,44±0,001 ^(a)	0,65±0,002 ^(c)
Agosto	8	18,68±0,05 ^(c)	3,71±0,002 ^(a)	0,70±0,002 ^(c)	3,44±0,002 ^(a)	0,65±0,002 ^(c)
Septiembre	9	18,34±0,05 ^(b)	3,71±0,002 ^(a)	0,69±0,002 ^(b)	3,44±0,002 ^(a)	0,64±0,002 ^(b)
Octubre	10	18,16±0,05 ^(b)	3,72±0,002 ^(a)	0,69±0,002 ^(b)	3,45±0,002 ^(a)	0,63±0,002 ^(b)
Noviembre	11	17,81±0,05 ^(a)	3,71±0,002 ^(a)	0,67±0,002 ^(a)	3,45±0,002 ^(a)	0,62±0,002 ^(a)
Diciembre	12	17,85±0,05 ^(a)	3,72±0,002 ^(a)	0,68±0,002 ^(a)	3,45±0,002 ^(a)	0,62±0,002 ^(a)

\bar{y} : promedio (lsmean), s: desvío estándar.

Letras diferentes en la misma columna indican diferencia significativa según la prueba de Tukey - Kramer ($\alpha=0,01$). (Modelo pol6). MP: mes de parto. PG: porcentaje de grasa. PL: producción de leche. PP: porcentaje de proteína. ProdG: producción de grasa. ProdP: producción de proteína.

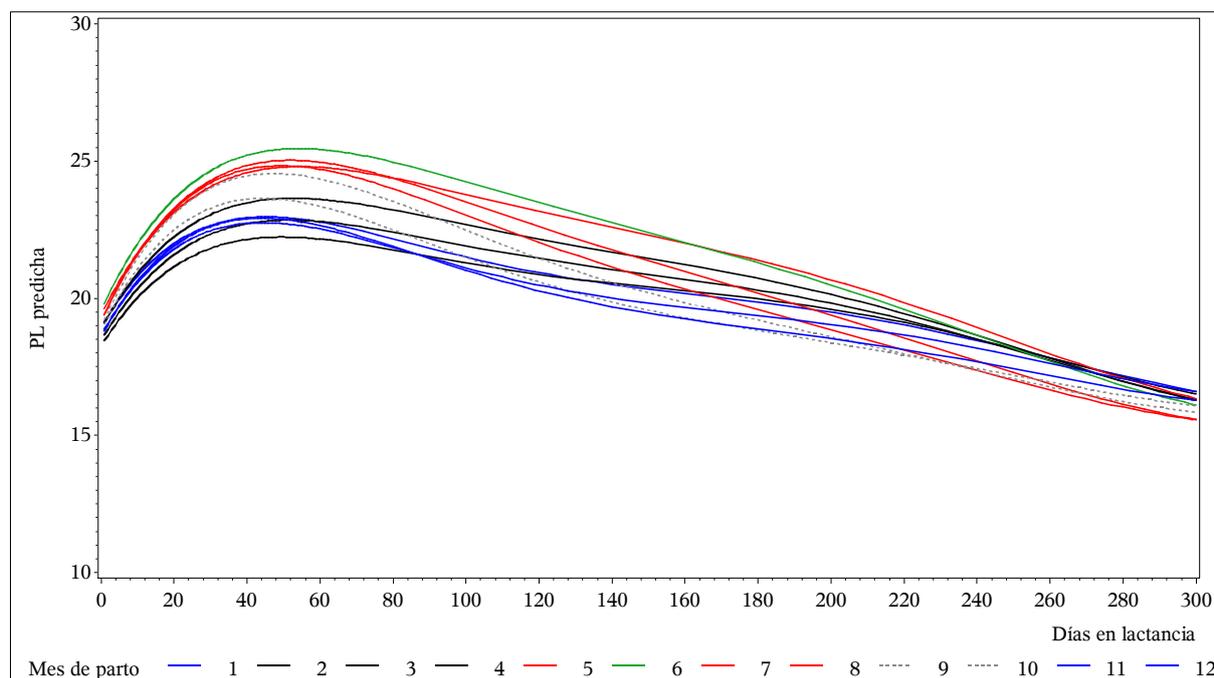


Figura 3.40. Producción de leche predicha según modelo pol6 promedio según mes de parto.

PL: producción de leche.

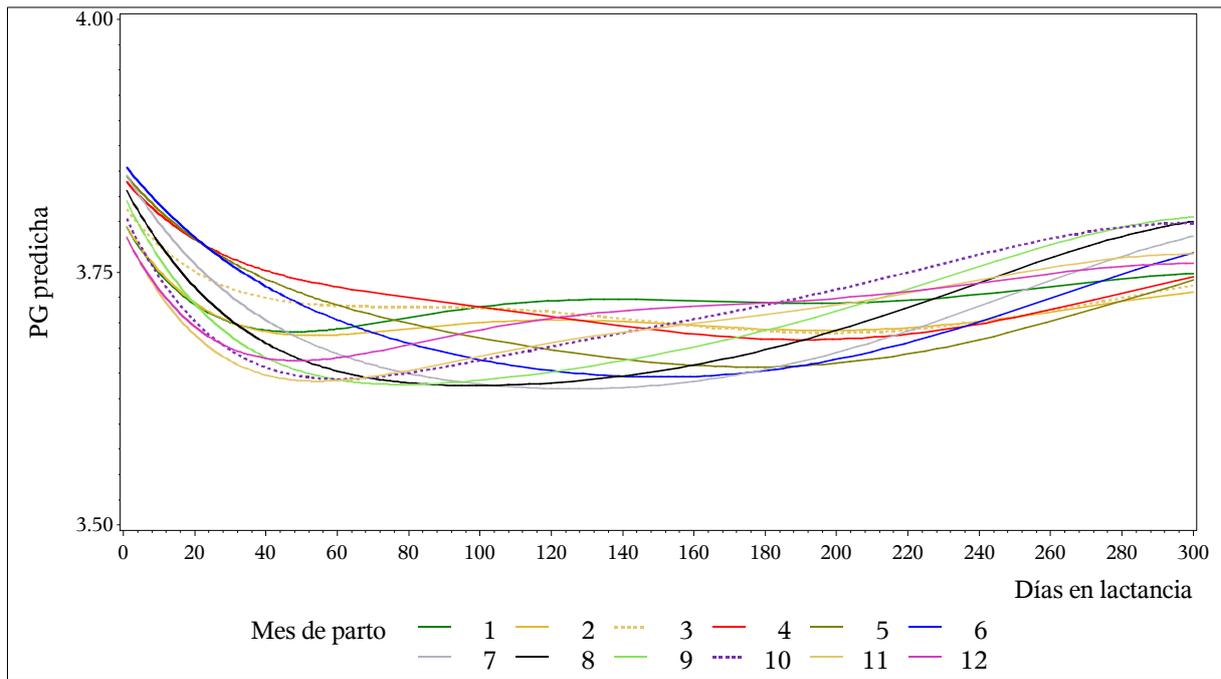


Figura 3.41. Porcentaje de grasa predicha según modelo pol6 promedio según mes de parto.
PG: porcentaje de grasa.

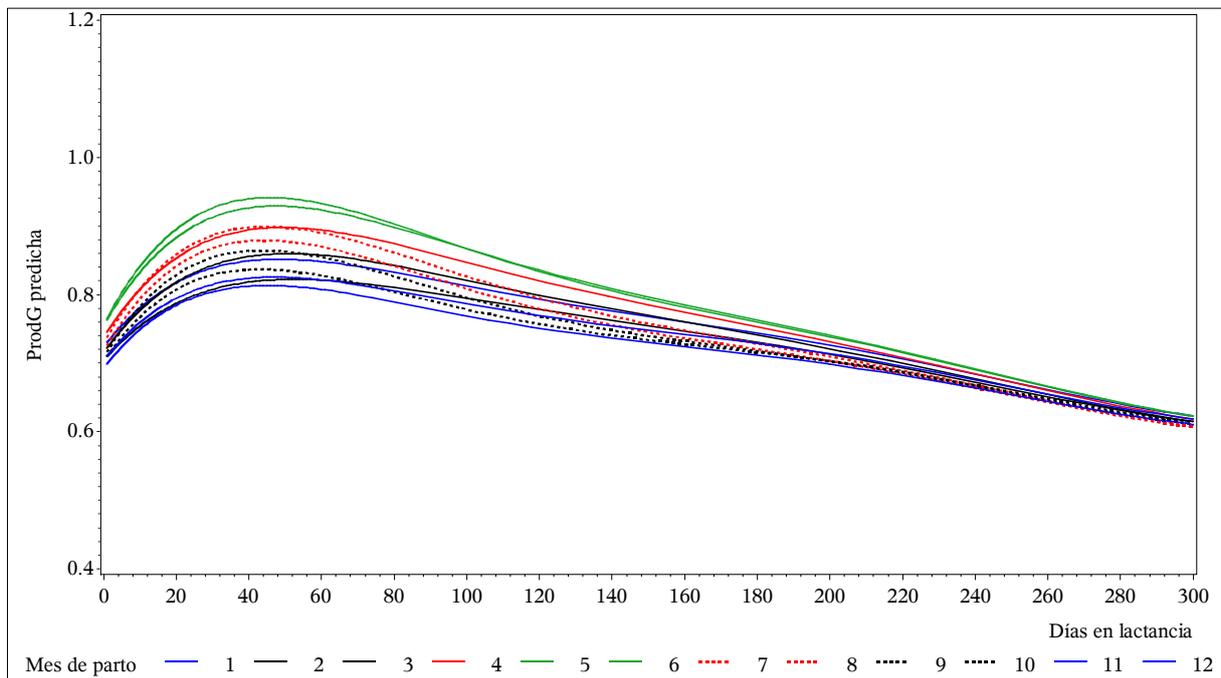


Figura 3.42. Producción de grasa predicha según modelo pol6 promedio según mes de parto.
ProdG: producción de grasa.

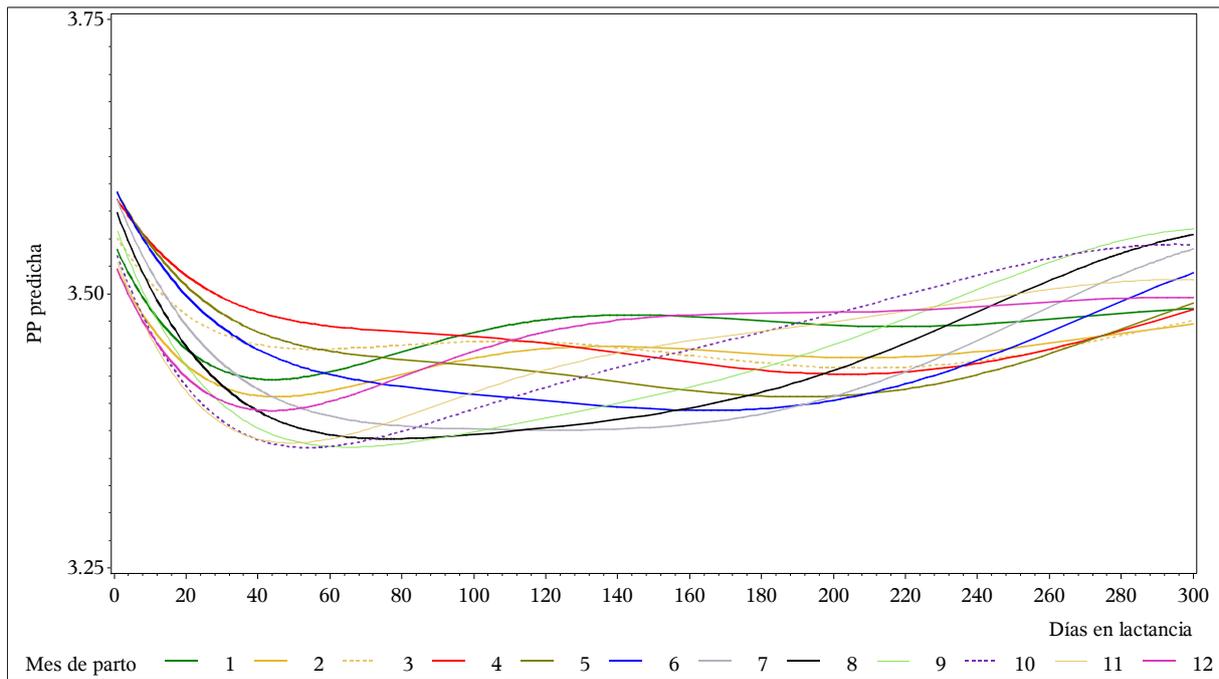


Figura 3.43. Porcentaje de proteína predicha según modelo pol6 promedio según mes de parto.
PP: porcentaje de proteína.

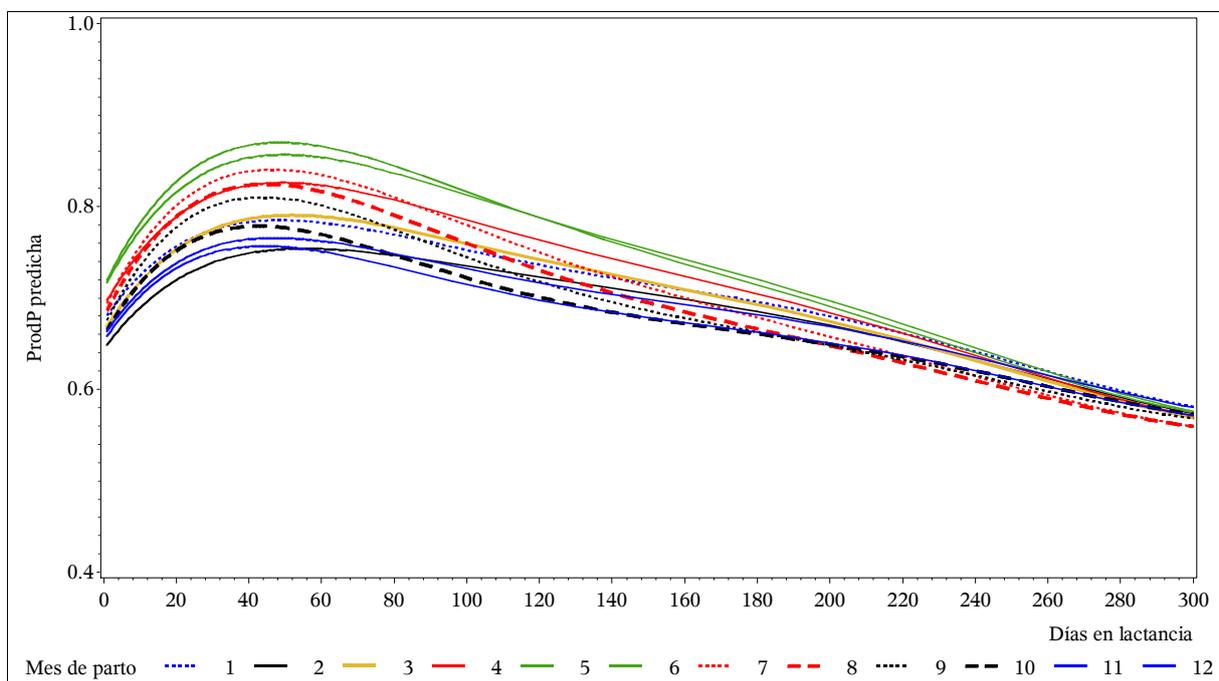


Figura 3.44. Producción de proteína predicha según modelo pol6 promedio según mes de parto.
ProdP: producción de proteína.

Año de parto. Analizando el efecto del año de parto sobre las variables PL, ProdG y ProdP, los test de comparaciones múltiples para los valores observados y los predichos por el modelo pol6 (Tabla 3.21 y Tabla 3.22) y las curvas de lactancia estimada a través del modelo pol6 según años de parto (Figura 3.45, Figura 3.47 y Figura 3.49), muestran una similitud entre lactancias, que se podrían denominar de producción baja, e inician entre los años 1997 a 2002, luego para las tres variables, la producción va aumentando año a año, coincidiendo en algunos años.

Con relación a la PG y PP, el efecto del año de parto sobre los valores observados y predichos (Tabla 3.21 y Tabla 3.22) resultó significativo, en general el porcentaje ha aumentado a lo largo de los años. En las Figuras 3.46 y 3.48, se puede observar las similitud y diferencias entre los diferentes años.

Tabla 3.21. Medidas descriptivas de las variables productivas observadas según año de parto.

Año de parto	PL $\bar{y} \pm s$	PG $\bar{y} \pm s$	ProdG $\bar{y} \pm s$	PP $\bar{y} \pm s$	ProdP $\bar{y} \pm s$
1997	16,19±0,31 ^(a)	3,54±0,04 ^(a)	0,57±0,014 ^(a)		
1998	16,55±0,13 ^(a)	3,65±0,02 ^(a)	0,60±0,006 ^(a)	3,44±0,016 ^(a)	0,53±0,008 ^(a)
1999	16,12±0,11 ^(a)	3,73±0,02 ^(a)	0,60±0,005 ^(a)	3,35±0,008 ^(a)	0,54±0,004 ^(a)
2000	15,91±0,10 ^(a)	3,64±0,02 ^(a)	0,58±0,005 ^(a)	3,37±0,008 ^(a)	0,53±0,004 ^(a)
2001	15,94±0,08 ^(a)	3,67±0,01 ^(a)	0,58±0,004 ^(a)	3,41±0,006 ^(a)	0,54±0,003 ^(a)
2002	16,68±0,07 ^(a)	3,76±0,01 ^(a)	0,63±0,004 ^(a)	3,41±0,006 ^(a)	0,57±0,003 ^(b)
2003	17,38±0,07 ^(b)	3,72±0,01 ^(a)	0,64±0,004 ^(b)	3,39±0,006 ^(a)	0,59±0,003 ^(c)
2004	18,35±0,06 ^(b)	3,75±0,01 ^(a)	0,69±0,003 ^(c)	3,39±0,005 ^(a)	0,62±0,002 ^(d)
2005	19,28±0,06 ^(c)	3,73±0,01 ^(a)	0,71±0,003 ^(d)	3,47±0,005 ^(a)	0,66±0,002 ^(e)
2006	19,09±0,06 ^(c)	3,81±0,01 ^(b)	0,72±0,003 ^(d)	3,47±0,004 ^(a)	0,66±0,002 ^(e)
2007	19,26±0,06 ^(c)	3,85±0,01 ^(c)	0,73±0,003 ^(e)	3,52±0,004 ^(c)	0,67±0,002 ^(f)
2008	20,15±0,05 ^(e)	3,79±0,01 ^(b)	0,76±0,003 ^(g)	3,50±0,004 ^(b)	0,70±0,002 ^(g)
2009	19,01±0,05 ^(c)	3,86±0,01 ^(c)	0,73±0,002 ^(e)	3,52±0,004 ^(c)	0,66±0,002 ^(e)
2010	19,69±0,05 ^(d)	3,82±0,01 ^(b)	0,74±0,002 ^(f)	3,57±0,004 ^(d)	0,70±0,002 ^(g)
2011	20,15±0,05 ^(e)	3,80±0,01 ^(b)	0,76±0,002 ^(g)	3,58±0,004 ^(d)	0,72±0,002 ^(h)
2012	20,77±0,08 ^(f)	3,91±0,01 ^(c)	0,81±0,004 ^(h)	3,60±0,007 ^(d)	0,75±0,003 ⁽ⁱ⁾

\bar{y} : promedio (lsmean), s: desvío estándar.

Letras diferentes en la misma columna indican diferencia significativa según la prueba de Tukey - Kramer ($\alpha=0,01$).

(Modelo pol6). AP: año de parto. G: porcentaje de grasa. PL: producción de leche. PP: porcentaje de proteína. ProdG: producción de grasa. ProdP: producción de proteína.

Tabla 3.22. Medidas descriptivas de las variables productivas predichas por el modelo pol6 según año de parto.

Año de parto	PL $\bar{y} \pm s$	PG $\bar{y} \pm s$	ProdG $\bar{y} \pm s$	PP $\bar{y} \pm s$	ProdP $\bar{y} \pm s$
1997	16,41±0,25 ^(a)	3,61±0,009 ^(a)	0,60±0,009 ^(a)		
1998	16,80±0,11 ^(a)	3,67±0,004 ^(b)	0,63±0,004 ^(a)	3,45±0,005 ^(d)	0,55±0,006 ^(a)
1999	16,42±0,09 ^(a)	3,70±0,003 ^(c)	0,63±0,003 ^(a)	3,38±0,003 ^(a)	0,55±0,003 ^(a)
2000	16,24±0,08 ^(a)	3,67±0,003 ^(b)	0,61±0,003 ^(a)	3,40±0,003 ^(b)	0,55±0,003 ^(a)
2001	16,26±0,06 ^(a)	3,69±0,003 ^(c)	0,62±0,002 ^(a)	3,42±0,002 ^(c)	0,56±0,002 ^(a)
2002	16,97±0,06 ^(a)	3,72±0,002 ^(c)	0,65±0,002 ^(b)	3,42±0,002 ^(c)	0,58±0,002 ^(b)
2003	17,61±0,05 ^(b)	3,71±0,002 ^(c)	0,67±0,002 ^(c)	3,41±0,002 ^(b)	0,60±0,002 ^(c)
2004	18,53±0,05 ^(b)	3,72±0,002 ^(c)	0,70±0,002 ^(d)	3,41±0,002 ^(b)	0,63±0,002 ^(d)
2005	19,41±0,05 ^(d)	3,71±0,002 ^(c)	0,72±0,002 ^(e)	3,45±0,002 ^(d)	0,67±0,002 ^(e)
2006	19,25±0,05 ^(d)	3,75±0,002 ^(e)	0,73±0,002 ^(f)	3,46±0,001 ^(d)	0,67±0,002 ^(e)
2007	19,38±0,05 ^(d)	3,76±0,002 ^(e)	0,74±0,002 ^(g)	3,48±0,001 ^(e)	0,68±0,002 ^(f)
2008	20,22±0,04 ^(f)	3,74±0,002 ^(d)	0,76±0,002 ⁽ⁱ⁾	3,47±0,001 ^(e)	0,70±0,001 ^(g)
2009	19,16±0,04 ^(d)	3,77±0,002 ^(f)	0,74±0,002 ^(g)	3,48±0,001 ^(e)	0,67±0,001 ^(e)
2010	19,76±0,04 ^(e)	3,75±0,002 ^(e)	0,75±0,002 ^(h)	3,51±0,001 ^(f)	0,70±0,001 ^(g)
2011	20,23±0,04 ^(f)	3,74±0,002 ^(d)	0,77±0,001 ^(j)	3,51±0,001 ^(f)	0,72±0,001 ^(h)
2012	20,97±0,07 ^(g)	3,75±0,003 ^(e)	0,82±0,002 ^(k)	3,50±0,002 ^(f)	0,75±0,002 ⁽ⁱ⁾

\bar{y} : promedio (lsmean), s: desvío estándar.

Letras diferentes en la misma columna indican diferencia significativa según la prueba de Tukey - Kramer ($\alpha=0,01$).

(Modelo pol6). PG: porcentaje de grasa. PL: producción de leche. PP: porcentaje de proteína.

ProdG: producción de grasa. ProdP: producción de proteína

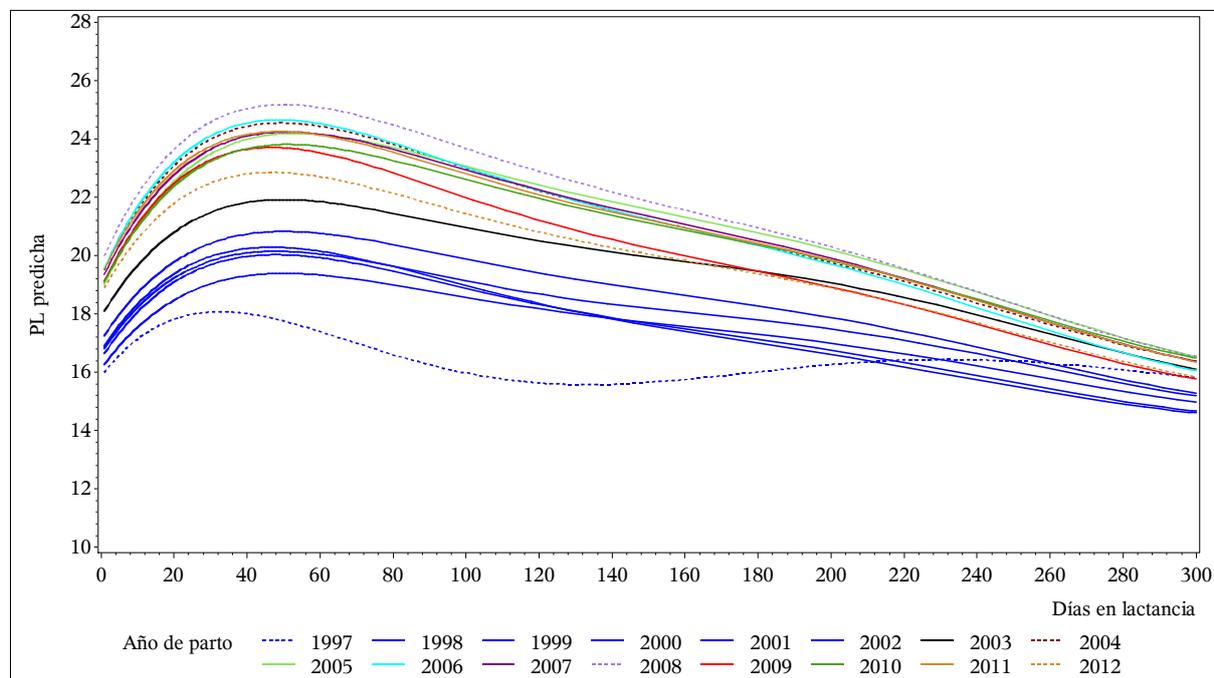


Figura 3.45. Producción de leche predicha según modelo pol6 promedio según año de parto.

PL: producción de leche.

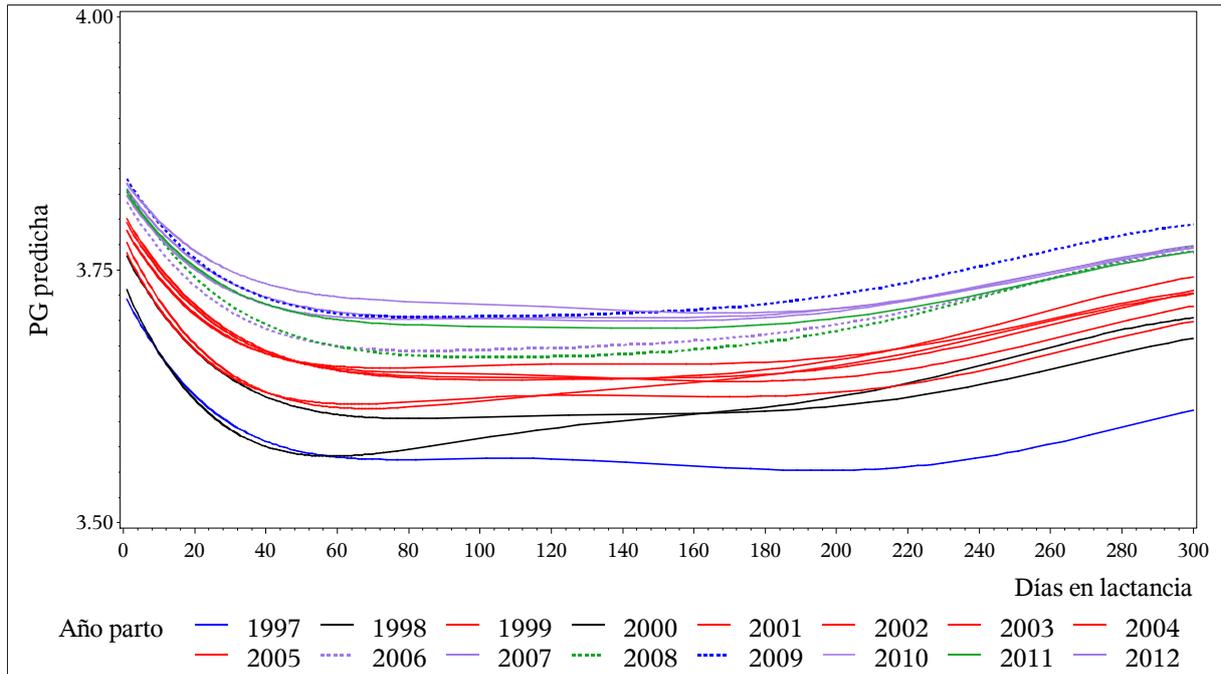


Figura 3.46. Porcentaje de grasa predicha según modelo pol6 promedio según año de parto.
PG: porcentaje de grasa.

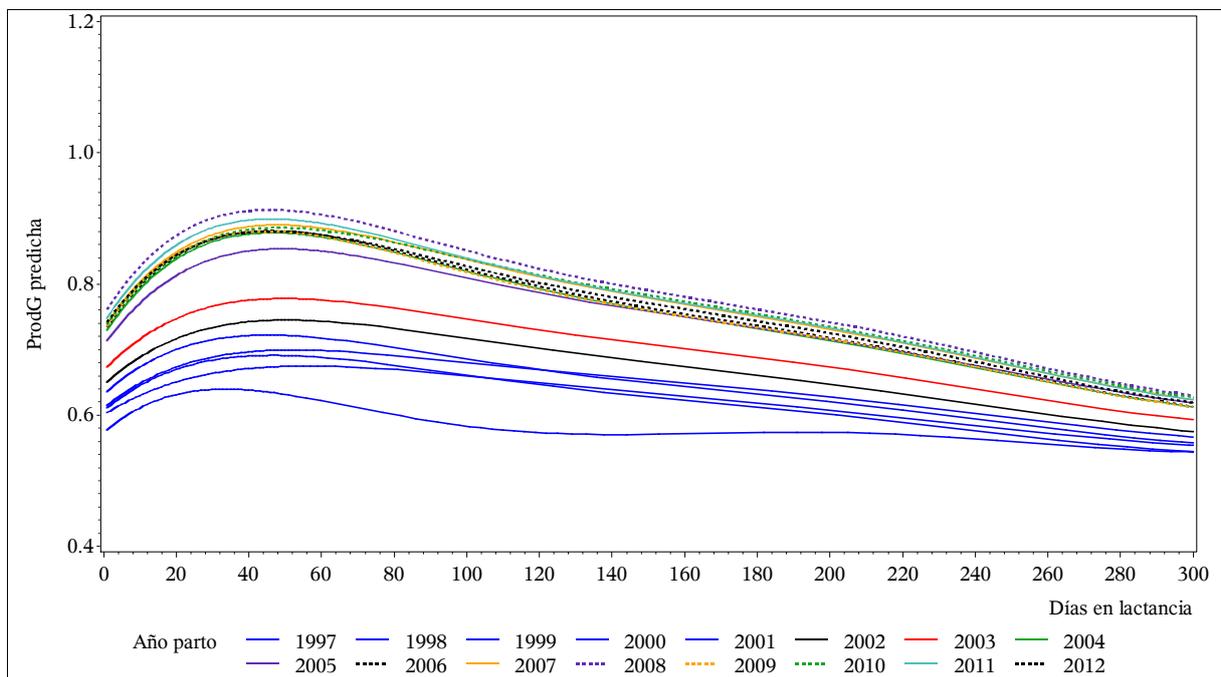


Figura 3.47. Producción de grasa predicha según modelo pol6 promedio según año de parto.
ProdG: producción de grasa.

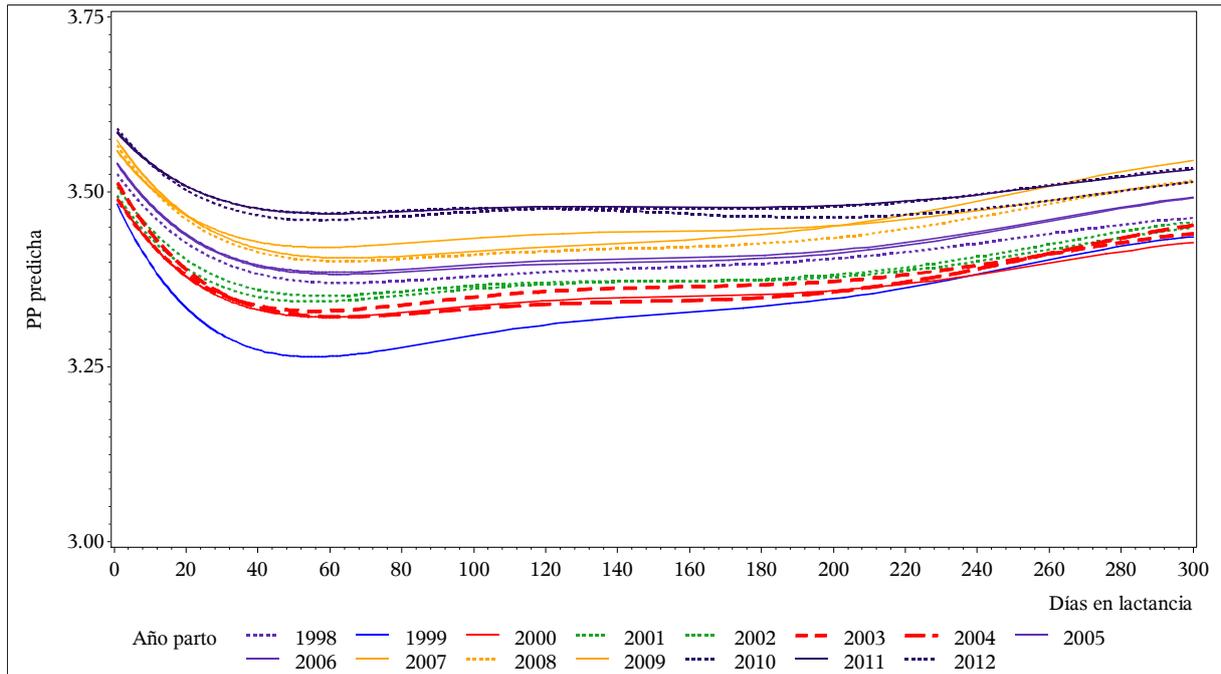


Figura 3.48. Porcentaje de proteína predicha según modelo pol6 promedio según año de parto.
PP: porcentaje de proteína.

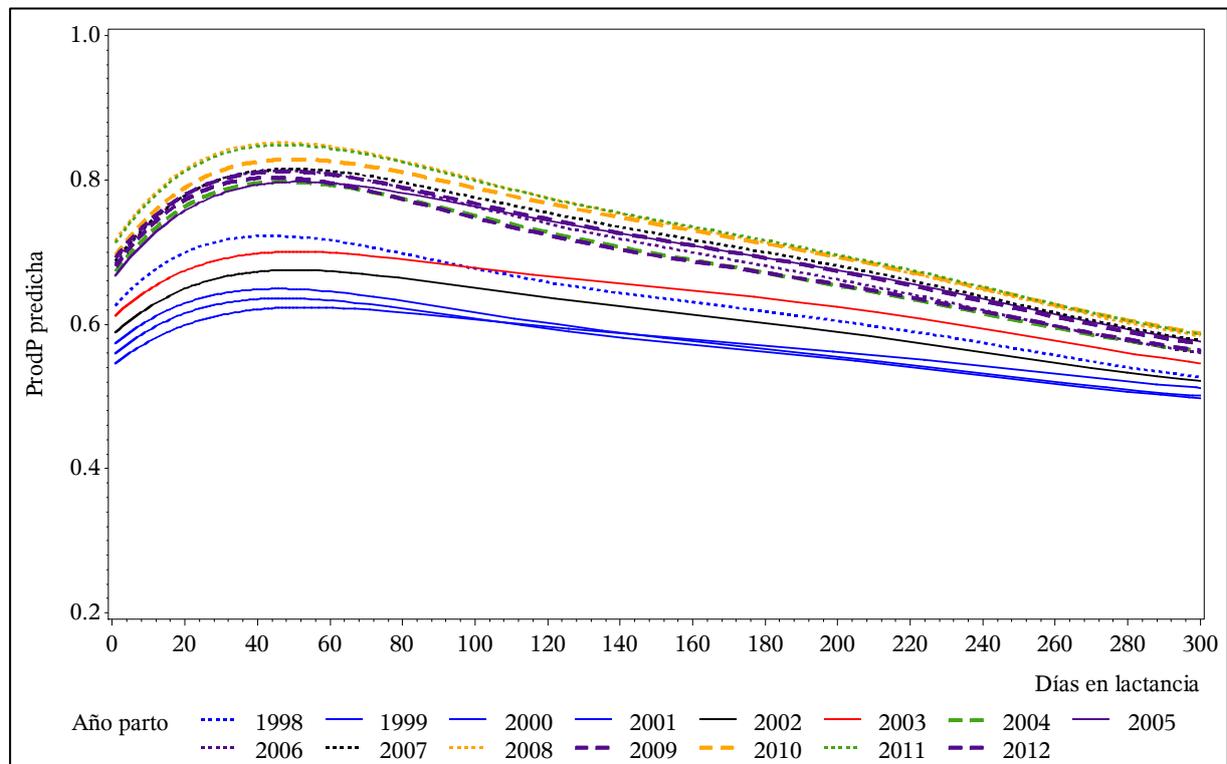


Figura 3.49. Producción de proteína predicha según modelo pol6 promedio según año de parto.
ProdP: producción de proteína.

3.5 Discusión

Los resultados de este estudio indican que, para las cinco variables productivas, los modelos de regresión aleatoria utilizando polinomios ortogonales de Legendre mostraron mejores ajustes que los modelos wilmink y alisch, siendo wilmink el que arroja los resultados más pobres, aunque no despreciables, en todos los criterios de comparación. Con los polinomios se observó una mejora en los criterios a medida que aumentó el orden y fue pol6 el que mejoró el desempeño en el ajuste. Esto puede explicarse por el hecho de que la flexibilidad de un polinomio aumenta al aumentar sus grados.

Estos resultados son similares a los reportados por Bouallegue y col. (2015) (Ver en Tabla 3.3, los datos y modelos probados), en el que concluyen que el polinomio ortogonal de Legendre de orden 6 es el más flexible y adecuado para adaptarse a las curvas de múltiples lactancias para PL, PG y PP, aunque destacan cierta superioridad de la función spline cuadrática con el modelo de 3 nudos en el sentido de que este modelo obtiene errores menores e independientes. Al igual que en el presente trabajo, el modelo de alisch también presenta una aptitud respetable. De modo semejante, Silvestre y col. (2006) considerando los datos diarios, concluyen que la función spline cúbica, alisch y pol4 obtienen ajustes a los datos superiores, aunque el rendimiento de todos los modelos probados es aceptable (Ver en Tabla 3.3, los datos y modelos probados).

Por otro lado, Khan y col. (2012) (Ver en Tabla 3.3, los datos y modelos probados), hallaron que los modelos alisch y wilmink presentan mejor desempeño que el polinomio de Legendre de grado 2 el cual presenta valores pobres en la mayoría de los criterios (AIC, RMSPE y ρ_c). En este caso el polinomio utilizado es de un grado muy inferior, lo cual hace que tenga menor flexibilidad en ajustarse a los cambios de lactaciones individuales.

Además, varios reportes (Macciotta y col., 2010; Macciotta y col., 2005; Olori y col., 1999) han encontrado alguno de los modelos probados en este trabajo, con buen desempeño en el ajuste.

Con relación al comportamiento de los residuos, varios estudios muestran que el sesgo de predicción del rendimiento diario de leche con diferentes modelos depende de la etapa de la lactancia (Biswal y col., 2017; Bouallegue y col., 2015; Catillo y col., 2002; Olori y col., 1999) y varios concluyen que existe una autocorrelación de orden 1 (Piccardi y col., 2017; Silvestre y col., 2006; García-Muñoz y col., 2008). En este estudio, para las variables PL, ProdG y ProdP se encontró que los residuos están positivamente correlacionados y pol6 fue el modelo que presentó el valor del estadístico de DW mayor (acercándose al valor esperado de 2 que indicaría datos no correlacionados) y el menor error de predicción. Por otro lado, para las variables PP y PG se concluyó que los errores son independientes, en acuerdo con lo hallado por Bouallegue y col. (2015) para pol6 y Quinn y col. (2006) para todos los modelos probados.

En estudios previos, el efecto de factores genéticos y ambientales se han evaluado de diferentes maneras, en general se investigaron el ajuste de varios modelos de curvas de lactancia y evaluaron el efecto de factores ambientales (estación-año de parto, edad al parto, duración de la gestación, número

de lactancia, tambo, período de servicio, edad al parto, días en el primer control lechero) y covariables (el propio modelo, rendimiento al pico, rendimiento promedio, semana al pico de producción) sobre:

- (i) el ajuste mediante un análisis de la varianza de los valores de R^2 (Olori y col., 1999),
- (ii) varios aspectos de la curva tales como los parámetros estimados del modelo de Wood, días al pico de producción, pico de producción, producción a 305 días y algunas medidas de persistencia (Cañas y col., 2011; Cañas y col., 2009; García-Muñoz y col., 2008; Rodríguez y col., 2005; Tekerli y col., 2000; Batra, 1986),
- (iii) Los valores de producción de leche, porcentaje de grasa y proteína (Cañas y col., 2009; Catillo y col., 2002).

En el presente trabajo, los factores proporción de Holando, número de lactancia, mes de parto y año de parto tuvieron un efecto significativo sobre las variables estudiadas. Sólo las variables PG y PP no se vieron afectadas por el número de lactancia.

Con relación a la proporción de Holando se encontró que las vacas de raza Holando pura produjeron los mayores valores de PL, ProdG y ProdP (debido principalmente a la especialización de la raza en alta producción de leche), y la producción fue disminuyendo junto con la proporción de Holando en los animales. El efecto de la proporción de Holando son similares a los resultados hallados por Cuatrín y col. (2009). Estos autores analizaron el efecto de las razas Holando, Jersey y las cruzas de ambas (salvando que en este estudio no se cuenta con vacas Jersey puras) y encuentran por un lado que para la PL, los niveles productivos al inicio y al pico de la lactancia para la raza Holando se incrementan en relación a la Jersey, manteniendo un valor intermedio para las lactancias pertenecientes a las cruzas. Asimismo, en este estudio se encontró que las vacas con mayor porcentaje de Jersey son las que producen los valores más altos para PG y PP, coincidiendo una vez más con los resultados hallados por Cuatrín y col. (2009) en donde la raza Holando presenta una curva de menor producción respecto de la Jersey y la cruce.

Analizando el efecto del número de lactancia en las variables PL, ProdG y ProdP se observó que las primeras lactancias son las de menor producción promedio, las segundas lactancias presentaron un aumento significativo, luego se produjo un incremento en las terceras lactancias y a partir de estas últimas se observa un leve crecimiento alcanzando la máxima producción promedio en las cuartas lactancias. Las subsiguientes lactancias se mantuvieron entre las terceras y cuartas lactancias. Akers (2002) ha asociado esta tendencia con un mayor desarrollo de la glándula mamaria a través de sucesivas lactaciones en vacas multíparas, con una mayor tasa de proliferación de las células secretorias mamarias antes del parto y durante la primera etapa de la lactancia. Estos resultados son consistentes con lo hallado por Tekerli y col. (2000) en donde la producción de la lactancia y el pico más bajo se encuentran durante la primera lactancia y con lo hallado por Val-Arreola y col. (2004) en donde la forma de la curva de lactancia muestra diferencias entre las lactaciones en los dos sistemas de producción evaluados, de baja escala e intensivo. Rodríguez y col. (2005) informan que la máxima producción se encontró en las terceras lactancias, pero ellos analizan las cuartas lactancias en adelante en un mismo grupo o nivel.

Según Catillo y col. (2002) la producción diaria de leche aumenta con la edad de los animales hasta los 5 a 6 años de edad y luego disminuye ligeramente. Encontramos cierta afinidad en el presente estudio, en el cual las vacas entre 5 y 6 años de edad estarían en promedio entre la tercera y cuarta lactancia (Tabla 3.7), que es donde se dieron las mayores producciones.

Por otro lado, Catillo y col. (2002) reportan que el efecto de la edad sobre el porcentaje de proteína es insignificante y encuentran diferencias menores entre las clases de edad para el porcentaje de grasa. Esto también concuerda con nuestros resultados, en donde los componentes de la leche medidos en porcentaje mostraron un comportamiento similar entre las diferentes lactaciones.

Con relación al mes de parto, encontramos que para las tres variables PL, ProdG y ProdP hay un comportamiento diferencial que permitiría agrupar las lactancias según el siguiente esquema, en primer lugar las lactancias de baja producción iniciadas en primavera-verano (Noviembre-Diciembre-Enero), en segundo lugar las lactancias de producción intermedias, que se dividen en dos, las iniciadas en verano-otoño (Febrero-Marzo-Abril) con picos de producción más bajas pero más persistentes que las iniciadas en otoño-primavera (Septiembre-October) y por último las mayor producción iniciadas en otoño-invierno (Mayo-Junio-Julio-Agosto).

Para las variables PG y PP, sólo las lactancias iniciadas en el mes de Abril resultaron con valores promedio significativamente mayores que en los meses restantes. Sin embargo las formas de las curvas no muestran una clara diferenciación.

Este estudio arrojó resultados que subrayan las conclusiones obtenidas en trabajos previos de este campo, por ejemplo, Catillo y col. (2002) muestran una diferencia relevante entre los partos de verano (Enero-Febrero-Marzo) e invierno (Julio-Agosto-Septiembre), mientras que las otras dos estaciones (Marzo-Abril-Mayo y Septiembre-October-Noviembre) se encuentran en una posición intermedia. Rodriguez y col. (2005) encuentran un efecto estacional sobre los parámetros de las curvas probadas y hallan resultados similares a Catillo y col. (2002) sólo que ellos agrupan las estaciones en Verano (Diciembre-Enero-Febrero), Otoño (Marzo-Abril-Mayo), Invierno (Junio-Julio-Agosto) y Primavera (Septiembre-October-Noviembre).

El bajo nivel de producción de las vacas que parieron en el verano con relación a las que parieron en invierno, probablemente esté relacionado con el estrés por las altas temperaturas que pudieran haber sufrido en el verano lo que traería como consecuencia una reducción en el consumo total de materia seca y un deterioro de su balance energético y su homeostasis (Cerqueira y col., 2016; Scott y col., 1983), no permitiendo expresar todo el potencial genético de producción de leche. Al mismo tiempo las diferencias estacionales también pueden deberse a la disponibilidad y manejo de la alimentación en diferentes momentos de año. Por último, el hecho de que las concentraciones de grasa y proteína tenga menor efecto estacional que la producción de leche, grasa y proteína, puede ser debido a que las diferencias en el régimen alimenticio tiende a impactar más al volumen de la leche que a las concentraciones de grasa y proteína (Friggens y col., 1995).

La producción de leche, grasa y proteína presentó lactancias que se podrían denominar de producción baja desde el año 1997 hasta el año 2002 para la leche y hasta el 2001 para la grasa y la proteína. Luego para las tres variables, la producción va aumentando año a año, coincidiendo en algunos años. Esto puede deberse a que en el 2002 la devaluación de la moneda Argentina mejoró la situación del sector exportador, el que comenzó a trasladar ese efecto hacia el sector primario. Para la producción de leche se observó que en el año 2009 hay un descenso importante con relación al 2008, el cual pudo deberse a la sequía que ocurrió durante el año 2009 lo que provocó una falta de agua y de forraje. Con relación a la PG y PP, en general el porcentaje ha aumentado a lo largo de los años. En general estos aumentos pueden deberse a las mejoras en las diversas condiciones de alimentación (mejoras en la composición de la dieta) y manejo (como mejoras en los tratamientos sanitarios), así como por el aumento en la importación de semen de todas las razas lecheras.

3.6. Conclusiones

Los resultados de este capítulo indicaron que, entre los modelos de curva de lactancia analizados, el modelo de regresión aleatoria utilizando un polinomio de Legendre de sexto grado fue el que presentó el mejor desempeño en el ajuste para las cinco variables evaluadas (la producción de leche, grasa, proteína, porcentajes de grasa y proteína). Por otro lado, es perfectible el ajuste de la correlación entre medidas repetidas evaluando diferentes estructuras para la matriz de varianza-covarianza de los errores que estime las correlaciones entre medidas repetidas tanto de los controles lecheros dentro de la lactancia como entre lactancias del mismo individuo. Otra sugerencia es investigar el comportamiento en el ajuste de modelos de regresión spline, que parecen ser más flexibles que los polinomios de Legendre y producen residuos independientes (Bouallegue y col., 2015).

Adicionalmente se logró identificar el comportamiento diferencial de los rasgos productivos evaluados debido a la heterosis, el número de lactancia, las estaciones de parto y el año de parto. Este trabajo contribuye al conocimiento científico aportando evidencia sobre el estudio de la producción y contenidos de la leche, los factores genéticos, de manejo y ambientales que la influyen, en una de las cuencas lecheras más importantes de la Argentina. Es importante destacar que la información obtenida corresponde a tambos comerciales y no a tambos experimentales, por lo que reflejan una mayor realidad de lo que ocurre en el sector primario de producción lechera, al mismo tiempo que tiene sus limitaciones sobre todo en cierta irregularidad de la toma de datos. Esta irregularidad impide incluir en el modelo, por ejemplo, el efecto del grupo de contemporáneos como la combinación del tambo y el día en que se efectúa el control lechero que permitiría evaluar el efecto de las condiciones ambientales y de manejo que comparten los animales en un mismo tambo en una fecha determinada.

Sería recomendable además considerar una investigación, para identificar el efecto de las posibles interacciones entre los factores genéticos y/o ambientales, que con suficiente cantidad de datos permitirían analizar las curvas específicas para diferentes factores anidando, la función de los días en lactancia, en la fuente específica de variación.

Por último, resultaría pertinente ampliar el trabajo realizado en este capítulo evaluando los modelos de regresión aleatoria utilizados en las evaluaciones genéticas en ganado lechero, analizando los datos de producción de leche considerando la presencia de correlaciones entre las pruebas del mismo animal y la variación tanto genética como ambiental, incorporando otros datos longitudinales tales como fertilidad y longevidad y de esta manera se inicie la discusión sobre cuales sería los modelos de evaluación genética adecuados que permita una evaluación genética nacional exitosa.

Capítulo 4

**Evaluación de factores ambientales que afectan a la producción de leche en
tambos bajo sistema pastoril de la provincia de Santa Fe, Argentina.**

Resumen

El objetivo de este capítulo fue producir estimaciones para la producción de leche (PL305), grasa (ProdG305) y proteína (ProdP305) acumulada a 305 días y el contenido de grasa (PG305) y proteína (PP305). Al mismo tiempo, evaluar el efecto de factores que afectan a la producción y composición de la leche. Este estudio se realizó en 37 tambos ubicados en el centro-este de la provincia de Santa Fe, zona de la cuenca central de la Argentina.

La base de datos consistió de 48.367 lactancias con datos en producción y composición de leche, entre los años 1997 y 2012, de 20.005 vacas (76% de raza Holando y un 24% de vacas cruzadas Holstein x Jersey). Se estimó la producción acumulada a 305 días de la producción de leche (PL305), grasa (ProdG305) y proteína (ProdP305), para cada lactancia de cada animal mediante un modelo de regresión aleatoria basado en un polinomio ortogonal de Legendre de sexto grado. El porcentaje de grasa correspondiente a la ProdG305 (PG305), se calculó como la razón entre la ProdG305 y la PL305, multiplicado por 100. De igual manera se calculó el porcentaje de proteína (PP305). La producción promedio y el desvío estándar de la producción de leche, grasa y proteína acumulada a 305 días sobre la totalidad de las vacas evaluadas, fue de 5.846 ± 1.030 kg, 218 ± 34 kg y 202 ± 34 kg respectivamente. El porcentaje de grasa y proteína fue de $3,76 \pm 0,32$ y $3,48 \pm 0,19$ respectivamente. Los resultados de este estudio indican que hubo diferencias significativas entre los grupos raciales. Las vacas Holando comparado con las vacas cruza con mayor proporción de Holando, produjeron en promedio 423 kg más de leche, 12,5 kg más de grasa y 14 kg más de proteína. Al mismo tiempo, al compararlas con las vacas cruza con mayor proporción de Jersey, las Holando produjeron 865 kg más de leche, 25 kg más de grasa y 28 kg más de proteína. Además la raza Holando es la que produjo los menores porcentaje de grasa y proteína. El efecto del número de lactación resultó significativo iniciando en primera lactación con la menor producción para leche, grasa y proteína. Luego en las siguientes lactaciones las mismas aumentaron hasta la cuarta lactación y a partir de ésta la producción disminuyó hasta la octava lactación. Se encontró un efecto significativo de la interacción estación de parto y grupo racial para los cinco rasgos evaluados. Las vacas que parieron en el invierno produjeron más leche, grasa y proteína que las que parieron en el verano y esa diferencia fue similar en las vacas Holando y las vacas cruza con mayor proporción de Holando. Sin embargo en las vacas cruza con mayor proporción de Jersey el aumento de una estación a otra fue menor. Con relación al porcentaje de proteína las vacas cruza que parieron en verano produjeron valores similares entre los dos grupos raciales cruza y mayores que las vacas Holando. En los partos de invierno las vacas JerseyxHolando produjeron más que las vacas Holando y las cruza con mayor proporción de Holando y estos dos últimos grupos raciales produjeron valores similares. En relación al porcentaje de grasa, en los partos de invierno e invierno-primavera las vacas cruza con mayor porcentaje de Jersey produjeron más que las vacas Holando y las cruza con mayor proporción de Holando, las cuales produjeron valores similares. Estos resultados son relevantes ya que caracterizan el sistema y ofrecen la posibilidad de evaluar diferentes alternativas de manejo a la hora de la toma de decisiones en rodeos de Argentina. También, podrían ser útiles para futuros estudios de

Estimación de parámetros productivos

simulación o para la toma de desiciones referente a razas que sean mas óptimas destinadas a la producción de queso o leche en polvo, dadas las demandas del mercado interno de Argentina o para oportunidades futuras de exportación.

4.1 Introducción

En el sistema productivo lechero, es importante que el productor conozca con detalle los niveles de producción de su rodeo y los factores que afectan la producción de leche y sus componentes, lo que le permita tomar decisiones de manejo que aumenten o mantengan la eficiencia del sistema.

Existen dos grupos de factores que afectan la producción de la leche: factores intrínsecos o propios del animal y factores extrínsecos. Los factores intrínsecos se clasifican en genéticos, tomando en consideración la diferencia en producción y composición de la leche entre grupos raciales y las variantes genéticas que afectan las fracciones proteicas de la leche. Por otro lado, los factores no genéticos tales como: edad, número de la lactancia, tipo de parto, duración del periodo seco previo y características reproductivas, entre otros. Entre los factores extrínsecos se encuentran el efecto de la época y año de parto, las prácticas de ordeño tomando en consideración la duración del intervalo entre ordeños, duración del ordeño, frecuencia de ordeño, el efecto de la salud de la ubre y por último, el efecto de la nutrición y la alimentación.

Para poder comparar los registros de las vacas lecheras es necesario estandarizar los registros a la misma base. La duración estándar de la lactancia utilizada para comparar los registros de producción es de 305 días. Esto es así porque el objetivo de un sistema productivo lechero es lograr una lactancia por año por vaca y considerando que la vaca necesita un período de secado de 60 días, idealmente la duración de la lactancia será de 305 días.

Varios estudios han evaluado los factores que influyen sobre la producción de leche, grasa y proteína acumulada a 305 días en tambos de países como Australia (Talukder y col., 2014; Adediran y col., 2010; Madgwick y col., 1989), Irlanda (Coffey y col., 2016; Penasa y col., 2010), Estados Unidos (Heins y col., 2008) y Nueva Zelanda (Bryant y col., 2007; Garcia y Holmes, 1999), entre otros. Sin embargo, luego de realizar una revisión sistemática del tema, se ha encontrado escasa bibliografía sobre el comportamiento de la producción de la leche y sus componentes en las razas Holando, Jersey y sus cruces en Argentina.

Debido a esta falta de información, es importante identificar los factores que afectan las diferencias en el comportamiento productivo de los animales de manera de contar con herramientas que caractericen el sistema y brindar la posibilidad de evaluar diferentes alternativas de manejo a la hora de la toma de decisiones en rodeos de Argentina

4.2 Objetivos

Los objetivos de este capítulo fueron: (i) proporcionar estimaciones para la producción de leche, grasa y proteína acumulada a 305 días y el contenido de grasa y proteína, y (ii) evaluar el efecto de los factores y sus interacciones sobre la producción de leche, grasa y proteína acumulada a 305 días y sobre el porcentaje de grasa y proteína.

4.3 Materiales y métodos

Animales y datos fenotípicos

El conjunto de datos productivos contó con 316.855 controles lecheros de producción de leche (PL), y sus componentes porcentaje de grasa (PG) y proteína (PP), en 48.367 lactancias pertenecientes a 20.005 vacas. Dichos controles fueron realizados cada 45 días promedio, dos veces al día, por la mañana y por la tarde, entre los años 1997 y 2012 en 37 tambos ubicados en la zona centro-este de Argentina. Cada lactancia contó con 6 CL en promedio, con un mínimo de 2 CL (5% de las lactancias) y un máximo de 13 CL (0,11 % de las lactancias).

El sistema reproductivo en estos tambos es de pariciones continuas en donde las pariciones se distribuyen de manera mas o menos uniforme a lo largo del año, concentrando alrededor de 4% más de partos en los meses de Febrero y Marzo y alrededor de 2% más de partos en los meses de Agosto y Septiembre (Figura 3.2, Anexo B). El tiempo de gestación promedio sobre el total de las lactancias fue de 265 días con un desvío estándar de 49 días y la duración de las lactancias (diferencia entre la fecha de secado y la fecha de parto, en el caso que en que no existía fecha de secado se utilizó la la fecha del día siguiente al último control lechero) promedio fue 301 días con un desvío estándar de 129 días. Mas detalles de parámetros reproductivos se pueden ver en el capítulo 2.

La alimentación de las vacas es pastoril de alfalfa con suplementación estratégica de acuerdo al momento del año, de silaje de maíz, de pasturas, de soja y el agregado de alimento balanceado con 16-18% de proteína elaborado en la propia planta. Al inicio de la lactancia de la vaca y dependiendo del su estado corporal, se utilizan también otros insumos como soja tostada para elevar el nivel de proteína by-pass y hez de malta como fuente de proteína.

La Tabla 4.1 muestra el número de controles lecheros, el número de lactancias y el numero de vacas según el grupo racial y lactación.

Tabla 4.1. Número de controles lecheros, lactancias y vacas según grupo racial y número de lactancia.

Número de lactancia	Grupo racial								
	H ¹			HxJ ¹			JxH ¹		
Controles lecheros	Lactancias	Vacas	Controles lecheros	Lactancias	Vacas	Controles lecheros	Lactancias	Vacas	
1	89.188	12.823	12.823	23.414	3.735	3.735	8.255	1.367	1.367
2	62.318	9.172	9.172	14.750	2.444	2.444	5.934	988	988
3	41.616	6.243	6.243	8.054	1.354	1.354	3.593	674	674
4	25.946	3.975	3.975	4.551	749	749	1.457	300	300
5-6	21.123	3.364	3.364	2.933	540	540	629	108	71
7-8	2.758	464	380	280	53	44	55	14	14
Total	242.949	36.041	-	53.982	8.875	-	19.923	3.451	-

¹ H: proporción de Holando: 1, HxJ: proporción de Holando: 0,5, 0,625, 0,75, 0,875, JxH: proporción de Holando: 0,125, 0,25, 0,375.

Las vacas consideradas fueron de raza Holando (73%) y diferentes niveles de cruce de la raza Holando (H) por Jersey (27%). No se contó con vacas de raza Jersey. Las vacas son hijas de 30 toros con pedigree brindado por la Asociación de Criadores Holando Argentino, llegando en algunos casos a

la identificación del séptimo abuelo. Los grupos de raza se determinaron utilizando información del pedigrí. Los grupo raciales H, HxJ y JxH, se definieron según la composición de la raza, las vacas con una proporción de Holando igual a 1 (H), las vacas con una proporción de Holando entre 0,5 y 0,875 (HxJ) y las vacas con una proporción de Holando entre 0,125 y 0,375 (JxH).

Curva de lactancia

Las curvas de lactancia para PL, ProdG y ProdP se modelaron utilizando un polinomio de Legendre de sexto orden (pol6) (Kirkpatrick y col., 1990) como se especifica en la sección 3.3.2 del capítulo 3. De esta manera se obtuvo las curvas de lactancia estimadas para cada lactancia de cada vaca.

A partir del modelo pol6 estimado individualmente para cada lactancia de cada animal, se generaron las predicciones diarias desde el día 1 al día 305. Luego la sumatoria de las predicciones resultó en la producción acumulada a 305 días de la producción de leche (PL305), grasa (ProdG305) y proteína (ProdP305), para cada lactancia de cada animal. El porcentaje de grasa correspondiente a la ProdG305 (PG305), se calculó como la razón entre la ProdG305 y la PL305, multiplicado por 100. De igual manera se calculó el porcentaje de proteína (PP305).

Análisis estadístico

Un modelo estadístico lineal fue utilizado para obtener las medias de mínimos cuadrados y errores estándar para PL305, ProdG305, ProdP305, PG305, PP305 según la proporción de Holando, el número de lactancia y la estación de parto. Se probaron varios modelos, cada uno con diferentes agrupaciones de los niveles de los factores. Las agrupaciones se basaron en el estudio de los factores que afectan a las curvas de producción realizadas en el Capítulo 3. Se eligió el modelo que presentó el menor AIC (Sakamoto y col., 1986; Akaike, 1973) y BIC (Schwarz, 1978).

El modelo resultante fue:

$$Y_{305ijkl} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k + \delta_l + (\alpha\beta)_{ij} + (\alpha\gamma)_{ik} + e_{ijkl}$$

Donde:

$Y_{305ijkl}$: PL305, ProdG305, ProdP305, PG305, PP305,

μ : Promedio general,

α_i : Grupo racial:

- 1: proporción de Holando: 0,125, 0,25, 0,375
- 2: proporción de Holando: 0,50, 0,625, 0,75, 0,875
- 3: proporción de Holando: 1

β_j : Número de lactación con los niveles:

- 1: primera lactación
- 2: segunda lactación
- 3: tercera lactación
- 4: cuarta lactación
- 5: quinta y sexta lactación
- 6: séptima y octava lactación

γ_k : Estación de parto con los niveles:

- 1: Noviembre - Diciembre - Enero (Primavera-Verano)
- 2: Febrero - Marzo - Abril (Verano - Otoño)
- 3: Mayo - Junio (Otoño - Invierno)
- 4: Julio - Agosto (Invierno)
- 5: Septiembre - Octubre (Invierno - Primavera)

δ_l : Grupo de contemporáneo, es la combinación de tambo de parto (37 tambos) y año de parto (ANOP)
(344 combinaciones)

ANOP: Año de parto con los niveles:

- 1: 1997 – 1998 – 1999 – 2000 – 2001 – 2002
- 2: 2003
- 3: 2004
- 4: 2005
- 5: 2006
- 6: 2007
- 7: 2008
- 8: 2009
- 9: 2010
- 10: 2011
- 11: 2012

e_{ijkl} : error aleatorio

4.4 Resultados

La Tabla 4.2 presenta algunas estadísticas descriptivas para cada rasgo analizado en este estudio, PL305, ProdG305, ProdP305, PG305 y PP305, considerando el conjunto total de las lactancias analizadas.

Tabla 4.2. Número de lactancias, promedio, desvío estándar, valores mínimo y máximo para la producción de leche, grasa y proteína.

Rasgo ¹	Número de lactancias	Promedio	SD ²	Mínimo	Máximo
PL305 (kg)	48.367	5.846,04	1.029,76	2.447,13	10.724,81
PG305 (%)	43.379	3,76	0,32	2,39	6,05
ProdG305 (kg)	43.379	217,59	33,79	107,99	392,95
PP305 (%)	43.289	3,48	0,19	2,42	5,09
ProdP305 (kg)	43.289	202,19	33,91	89,93	367,04

¹PL305: Producción de leche acumulada a 305 días, PG305: porcentaje de grasa, ProdG305: Producción de grasa acumulada a 305 días, PP305: porcentaje de proteína, ProdP: Producción de proteína acumulada a 305 días.

²SD: Desvío estándar.

La producción promedio de leche acumulada a 305 días sobre la totalidad de las vacas evaluadas, fue de 5.846±1.030 Kg. La producción de grasa y proteína acumulada a 305 días fue de 217,59±33,79 Kg y 202,19±33,91 Kg respectivamente (Tabla 4.2).

4.4.1 Efecto de factores ambientales sobre producción de leche

Los resultados de los análisis de la varianza muestran que todos los factores evaluados tuvieron un efecto significativo sobre los rasgos estudiados (Tabla 4.3).

Tabla 4.3. Valores de probabilidad correspondiente a la significancia de los factores que afectan la producción de leche, grasa y proteína de vacas en la provincia de Santa Fe, Argentina.

Factores	Rasgo ¹				
	PL305 (kg)	PG305 (%)	ProdG305 (kg)	PP305 (%)	ProdP305 (kg)
Grupo de contemporáneo ²	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Grupo racial ³	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Número de lactación	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Mes de parto	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Grupo racial x Número de lactación	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Grupo racial x Mes de parto	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

¹PL305: Producción de leche acumulada a 305 días, PG305: porcentaje de grasa, ProdG305: Producción de grasa acumulada a 305 días, PP305: porcentaje de proteína, ProdP: Producción de proteína acumulada a 305 días.

² Grupo de contemporáneo: es la combinación de Tambo donde inicia la lactancia y Año de parto.

Grupo de racial

El grupo racial tuvo un efecto significativo sobre todos los rasgos productivos estudiados (Tabla 4.3). Según los resultados expuestos en la Tabla 4.4, la raza Holando fue la que produjo mayor PL305, ProdG305 y ProdP305 y contrariamente la que produjo los menores valores de PG305 y PP305.

El segundo grupo racial, conformado por vacas cruza con una mayor proporción de Holando, presentó valores intermedios para todas las variables, produjeron 423 Kg menos de PL305 (7%), 12,5 kg menos de ProdG305 (6%) y 14 kg menos de ProdP305 (7%), que las vacas Holando (Pvalue<0,05). Por otro lado, este grupo racial obtuvo 0,06% más de PG305 (2%) y 0,03% más de PP305 (1%) que las vacas Holando (Pvalue<0,05).

Finalmente, el tercer grupo racial, formado por vacas con mayor proporción de Jersey, manifestó un comportamiento opuesto a las vacas Holando. Dicho grupo racial produjo 865 Kg menos de PL305 (14%), 25 kg menos de ProdG305 (11%), 28 kg menos de ProdP305 (13%), 0,15% más de PG305 (4%) y 0,05 % más de PP305 (1%), que las vacas Holando (Pvalue<0,05).

Tabla 4.4. Medias de mínimos cuadrados y error estándar para la producción de leche, grasa y proteína según diferentes grupos raciales.

Grupo racial ¹	Rasgos ²				
	PL305 (Kg)	ProdG305 (Kg)	PG305 (%)	ProdP305 (Kg)	PP305 (%)
H	6.140,22 ^c ± 10,42	225,59 ^c ± 0,37	3,72 ^a ± 0,01	209,63 ^c ± 0,35	3,44 ^a ± 0,002
HxJ	5.756,97 ^b ± 23,99	213,72 ^b ± 0,82	3,75 ^b ± 0,01	197,85 ^b ± 0,81	3,46 ^b ± 0,004
JxH	5.394,21 ^a ± 42,34	204,15 ^a ± 1,45	3,83 ^c ± 0,004	186,64 ^a ± 1,41	3,50 ^c ± 0,008
Pvalue ³	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

¹ H: proporción de Holando: 1, HxJ: proporción de Holando: 0,5, 0,625, 0,75, 0,875, JxH: proporción de Holando: 0,125, 0,25, 0,375.

² PL305: Producción de leche acumulada a 305 días, PG305: porcentaje de grasa, ProdG305: Producción de grasa acumulada a 305 días, PP305: porcentaje de proteína, ProdP: Producción de proteína acumulada a 305 días.

³ Valor de probabilidad correspondiente a la significancia de las comparaciones múltiples. ^{a, b, c} Las medias con diferentes superíndices en la misma columna son significativamente diferentes (Pvalue <0,05).

Número de lactación

El número de lactación tuvo un efecto significativo sobre todos los rasgos productivos estudiados.

La primera lactación mostró la menor producción para la PL305, ProdG305 y ProdP305. Luego en las siguientes lactaciones fueron aumentando significativamente (Pvalue<0,05), hasta alcanzar la máxima producción en la cuarta lactación. A partir de ésta, la producción comienza a descender hasta la octava lactación.

Para el PG305 y el PP305 los mayores valores ocurrieron en la primera lactación, luego en la segunda y en la tercera lactación disminuyeron significativamente (Pvalue<0,05), a partir de allí el PP305 se mantuvo constante y el PG305 obtuvo el menor valor a partir de la quinta lactación (Tabla 4.5).

Tabla 4.5. Medias de mínimos cuadrados y error estándar para la producción de leche, grasa y proteína según número de lactación.

Número de lactación	Rasgos ¹				
	PL305 (Kg)	ProdG305 (Kg)	PG305 (%)	ProdP305 (Kg)	PP305 (%)
1	5.116,50 ^a ± 12,42	194,33 ^a ± 0,42	3,85 ^d ± 0,004	177,12 ^a ± 0,41	3,50 ^d ± 0,002
2	5.669,80 ^b ± 13,91	211,59 ^b ± 0,49	3,78 ^c ± 0,005	194,87 ^b ± 0,48	3,47 ^c ± 0,003
3	5.915,78 ^c ± 16,32	219,66 ^c ± 0,57	3,76 ^b ± 0,006	203,20 ^c ± 0,57	3,46 ^b ± 0,003
4	6.019,00 ^d ± 21,69	223,22 ^d ± 0,76	3,75 ^b ± 0,008	206,54 ^d ± 0,75	3,46 ^{ab} ± 0,004
5-6	5.977,41 ^{cd} ± 30,81	220,78 ^c ± 1,06	3,72 ^a ± 0,010	204,48 ^{cd} ± 1,03	3,45 ^a ± 0,006
7-8	5.884,34 ^{cd} ± 83,10	218,04 ^c ± 2,83	3,73 ^{abc} ± 0,028	202,04 ^{cd} ± 2,76	3,46 ^{abc} ± 0,020
Pvalue ²	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

¹PL305: Producción de leche acumulada a 305 días, PG305: porcentaje de grasa, ProdG305: Producción de grasa acumulada a 305 días, PP305: porcentaje de proteína, ProdP: Producción de proteína acumulada a 305 días.

²Valor de probabilidad correspondiente a la significancia de las comparaciones múltiples. ^{a, b, c, d} Las medias con diferentes superíndices en la misma columna son significativamente diferentes (Pvalue <0,05).

Interacción entre número de lactación y grupo racial

La interacción entre el número de lactación y el grupo racial resultó significativa en todos los rasgos estudiados (Tabla 4.3). Las medias de mínimos cuadrados para los cinco rasgos se presentan en la Tabla 4.6. y son graficadas en la Figura 4.1. De estos resultados se puede observar que la PL305, ProdG305 y ProdP305 comenzaron con la menor producción en la primera lactación, luego a medida que se incrementa el número de lactación aumentó la producción hasta la cuarta lactación y posteriormente hay una disminución para las lactancias de vacas Holando y HxJ, sin embargo la producción de las vacas JxH aumentó hasta la tercer lactancia y luego se mantuvo constante

Con respecto al porcentaje de grasa, las vacas HxJ produjeron un 2% más en las lactaciones uno, dos y tres y un 1% más en la cuarta lactación, que las vacas Holando. Por otro lado, las vacas JxH en la primera, segunda, tercera y cuarta lactación produjeron un 5%, 4%, 3% y 3% más, respectivamente, en comparación con las vacas Holando (Pvalue<0,05). Luego de la quinta a la octava lactación los tres grupos raciales produjeron valores similares.

Tabla 4.6. Medias de mínimos cuadrados y error estándar, para la producción de leche, grasa y proteína según grupo racial y número de lactancia.

Número de Lactación	Grupo Racial ²	Rasgos ¹				
		PL305	ProdG305	PG305	ProdP305	PP305
1	H	5.557,67 ^c ± 10,57	207,79 ^c ± 0,35	3,77 ^a ± 0,003	191,88 ^c ± 0,34	3,47 ^a ± 0,002
	HxJ	5.124,58 ^b ± 17,19	194,39 ^b ± 0,59	3,85 ^b ± 0,005	177,16 ^b ± 0,58	3,50 ^b ± 0,003
	JxH	4.667,26 ^a ± 26,14	180,81 ^a ± 0,90	3,94 ^c ± 0,008	162,31 ^a ± 0,87	3,53 ^c ± 0,005
2	H	6.122,08 ^c ± 11,24	224,77 ^c ± 0,40	3,71 ^a ± 0,004	209,57 ^c ± 0,39	3,45 ^a ± 0,002
	HxJ	5.686,38 ^b ± 20,08	212,04 ^b ± 0,70	3,78 ^b ± 0,007	195,42 ^b ± 0,69	3,47 ^b ± 0,003
	JxH	5.200,93 ^a ± 29,54	197,97 ^a ± 1,03	3,86 ^c ± 0,01	179,61 ^a ± 1,00	3,49 ^c ± 0,006
3	H	6.342,01 ^c ± 12,65	231,43 ^c ± 0,46	3,69 ^a ± 0,005	216,41 ^c ± 0,45	3,43 ^a ± 0,003
	HxJ	5.899,61 ^b ± 25,33	219,63 ^b ± 0,89	3,76 ^b ± 0,008	203,18 ^b ± 0,87	3,47 ^b ± 0,005
	JxH	5.505,71 ^a ± 34,75	207,91 ^a ± 1,21	3,82 ^c ± 0,01	190,01 ^a ± 1,18	3,49 ^c ± 0,007
4	H	6.391,71 ^c ± 14,84	233,75 ^c ± 0,54	3,69 ^a ± 0,005	217,80 ^c ± 0,53	3,43 ^a ± 0,003
	HxJ	6.055,62 ^b ± 32,49	225,03 ^b ± 1,14	3,73 ^b ± 0,01	208,33 ^b ± 1,10	3,45 ^b ± 0,006
	JxH	5.609,65 ^a ± 50,14	210,89 ^a ± 1,77	3,81 ^c ± 0,02	193,49 ^a ± 1,72	3,49 ^c ± 0,009
5-6	H	6.296,97 ^c ± 15,88	229,88 ^c ± 0,58	3,70 ^a ± 0,006	213,73 ^c ± 0,57	3,43 ^a ± 0,003
	HxJ	5.969,53 ^b ± 37,73	219,57 ^b ± 1,30	3,71 ^a ± 0,01	203,73 ^b ± 1,27	3,43 ^a ± 0,007
	JxH	5.665,74 ^a ± 79,60	210,79 ^a ± 2,72	3,75 ^a ± 0,03	195,99 ^a ± 2,65	3,48 ^b ± 0,015
7-8	H	6.130,90 ^c ± 38,45	225,92 ^c ± 1,36	3,72 ^a ± 0,014	208,41 ^c ± 1,33	3,42 ^a ± 0,007
	HxJ	5.806,12 ^b ± 12,50	211,67 ^b ± 3,83	3,68 ^a ± 0,03	199,27 ^b ± 3,73	3,46 ^a ± 0,021
	JxH	5.715,99 ^a ± 217,55	216,54 ^a ± 7,41	3,80 ^a ± 0,07	198,44 ^a ± 7,22	3,49 ^a ± 0,040
Pvalue ³		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

¹PL305: Producción de leche acumulada a 305 días, PG305: porcentaje de grasa, ProdG305: Producción de grasa acumulada a 305 días, PP305: porcentaje de proteína, ProdP: Producción de proteína acumulada a 305 días.

²H: proporción de Holando: 1, HxJ: proporción de Holando: 0,5, 0,625, 0,75, 0,875, JxH: proporción de Holando: 0,125, 0,25, 0,375.

³Valor de probabilidad correspondiente a la significancia de las comparaciones múltiples. ^{a, b, c} Las medias con diferentes superíndices en la misma columna, dentro de cada lactación, son significativamente diferentes (Pvalue <0,05).

Analizando el porcentaje de proteína, las vacas Holando mostraron un comportamiento similar al del conjunto total de vacas, iniciaron en la primera lactación con la mayor producción y luego fue disminuyendo hasta alcanzar el menor valor promedio en la tercera lactación a partir de la cual la producción se mantuvo constante. De la primera a la cuarta lactación, las vacas pertenecientes a los grupos raciales HxJ y JxH produjeron aproximadamente un 1% y 2% respectivamente, más que las vacas Holando. En la quinta lactación el grupo racial HxJ disminuyó su rendimiento a valores similares a las vacas Holando, mientras que las vacas JxH se mantuvieron en un 2% más que las vacas Holando. Luego en la séptima y octava lactación los tres grupos raciales produjeron valores similares.

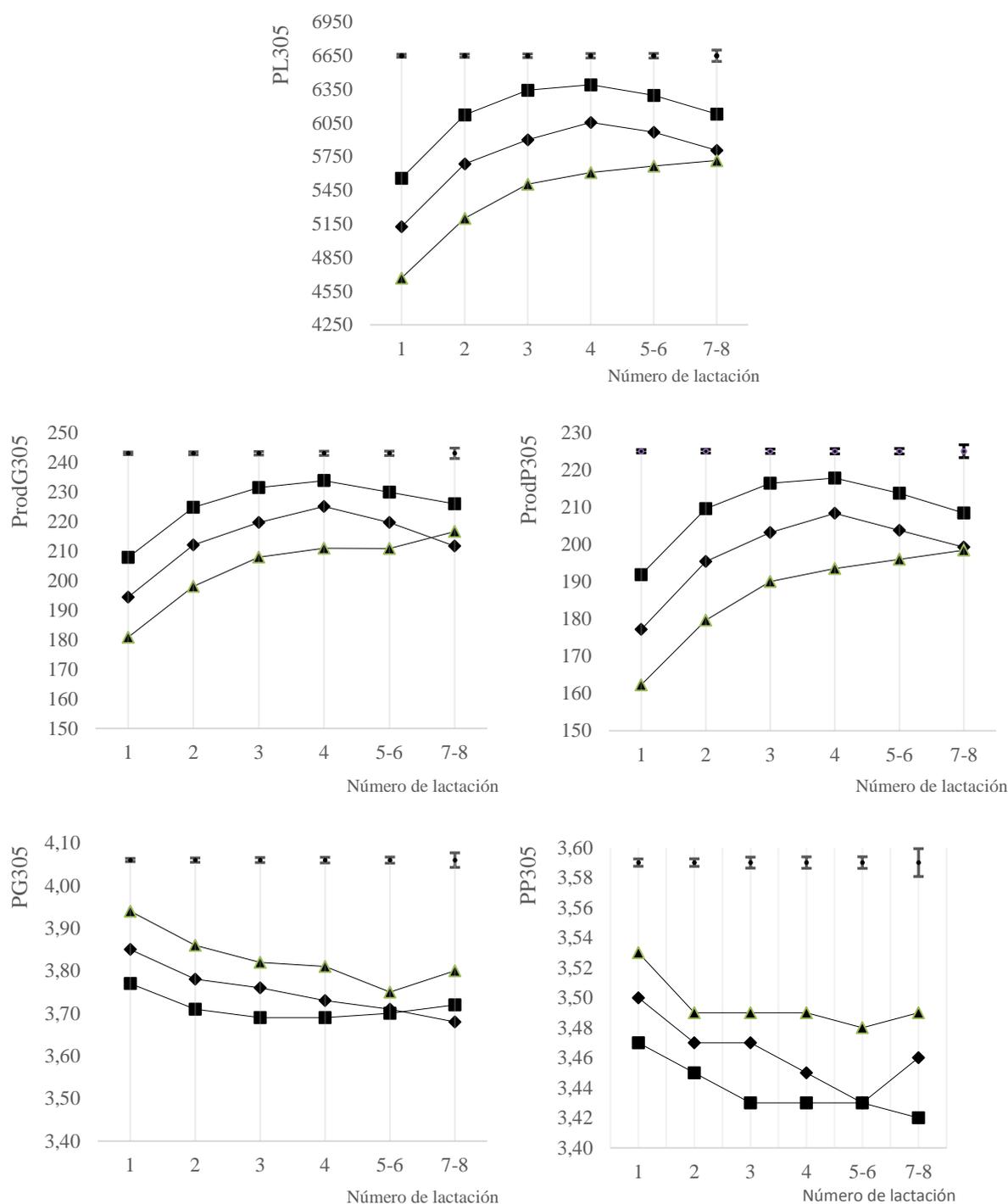


Figura 4.1. Producción de leche, grasa y proteína acumulada a 305 días (PL305, ProdG305, ProdP305 respectivamente), porcentaje de grasa (PGm) y porcentaje de proteína (PPm) en función del número de lactación según grupos raciales.

—■— H: proporción de Holando: 1, —◆— HxJ: proporción de Holando: 0,5, 0,625, 0,75, 0,875, —▲— JxH: proporción de Holando: 0,125, 0,25, 0,375. ^{a, b, c} Las medias con diferentes superíndices en la misma lactación son significativamente diferentes (P_{vaue} < 0,05). **I** Error estándar ponderado.

Estación de parto

En este estudio, donde los partos se dan a lo largo de todo el año, la estación de parto tuvo un efecto significativo sobre todas los rasgos productivos estudiados (Tabla 4.3). La Tabla 4.7 muestra los meses que conforman cada estación de parto y el número de lactancias y vacas evaluadas.

Tabla 4.7. Número de lactancias y vacas según estación de parto.

Estación de parto	Meses	Lactancias	Vacas
Primavera - Verano	Noviembre – Diciembre – Enero	8.976	6.721
Verano - Otoño	Febrero – Marzo – Abril	15.832	9.839
Otoño - Invierno	Mayo – Junio	7.838	5.688
Invierno	Julio – Agosto	9.610	6.884
Invierno - Primavera	Septiembre – Octubre	6.111	4.914
Total		48.367	-

Según los resultados expuestos en la Tabla 4.8, las lactancias de partos de Otoño-Invierno e Invierno arrojaron los mayores valores para la PL305, ProdG305 y ProdP305, mientras que se hallaron los menores valores para el PG305 y el PP305 en los partos de Invierno y valores intermedios en los partos de Otoño-Invierno. Las lactancias iniciadas en Invierno-Primavera arrojaron valores intermedios para los cinco rasgos estudiados.

Finalmente las lactancias iniciadas en Primavera-Verano obtuvieron los menores valores para la PL305, ProdG305 y ProdP305 y valores considerablemente altos para el PG305 y PP305. Sin embargo los mayores valores de PG305 y PP305 se encontraron en las lactancias de Verano-Otoño en donde las PL305, ProdG305 y ProdP305 obtuvieron valores intermedios.

Tabla 4.8. Medias de mínimos cuadrados y error estándar para la producción de leche, grasa y proteína según estación de parto.

Estación de parto	Rasgo ¹				
	PL305 (Kg)	ProdG305 (Kg)	PG305 (%)	ProdP305 (Kg)	PP305 (%)
Primavera - Verano	5.624,50 ^a ± 21,24	210,47 ^a ± 0,73	3,79 ^d ± 0,007	193,79 ^a ± 0,71	3,48 ^c ± 0,004
Verano - Otoño	5.669,77 ^b ± 20,50	213,19 ^b ± 0,71	3,82 ^e ± 0,007	196,23 ^b ± 0,69	3,50 ^d ± 0,004
Otoño - Invierno	5.883,10 ^d ± 22,64	218,85 ^d ± 0,78	3,76 ^c ± 0,008	201,67 ^c ± 0,76	3,46 ^b ± 0,004
Invierno	5.893,81 ^d ± 21,29	217,16 ^c ± 0,73	3,72 ^a ± 0,007	201,31 ^c ± 0,71	3,44 ^a ± 0,004
Invierno - Primavera	5.747,84 ^c ± 22,76	212,76 ^b ± 0,78	3,74 ^b ± 0,007	197,20 ^b ± 0,77	3,46 ^b ± 0,004
Pvalue ²	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

¹PL305: Producción de leche acumulada a 305 días, PG305: porcentaje de grasa, ProdG305: Producción de grasa acumulada a 305 días, P305: porcentaje de proteína, ProdP: Producción de proteína acumulada a 305 días.

²Valor de probabilidad correspondiente a la significancia de las comparaciones múltiples. ^{a, b, c, d} Las medias con diferentes superíndices en la misma columna son significativamente diferentes (Pvalue <0,05).

Interacción entre estación de parto y grupo racial

La interacción entre la estación de parto y el grupo racial resultó significativa en todos los rasgos estudiados (Tabla 4.3). La Tabla 4.9 muestra el número de lactancias y vacas evaluadas en la interacción.

Tabla 4.9. Número de lactancias y vacas según grupo racial y estación de parto.

Estación de parto	Grupo racial ¹					
	H		HxJ		JxH	
	Lactancias	Vacas	Lactancias	Vacas	Lactancias	Vacas
Primavera - Verano	6.595	4.974	1.604	1.224	777	524
Verano - Otoño	12.128	7.511	2.735	1.719	969	609
Otoño - Invierno	5.988	4.335	1.341	984	509	370
Invierno	6.966	5.057	1.956	1.350	688	477
Invierno - Primavera	4.364	3.599	1.239	949	508	366
Total	36.041	-	8.875	-	3.451	-

¹H: proporción de Holando: 1, HxJ: proporción de Holando: 0,5, 0,625, 0,75, 0,875, JxH: proporción de Holando: 0,125, 0,25, 0,375.

Las medias de mínimos cuadrados para los cinco rasgos se presentan en la Tabla 4.10. y son graficadas en la Figura 4.2.

Analizando las variables PL305, ProdG305 y ProdP305, cabe destacar que en todas las estaciones de parto la producción de las vacas H son las de mayor valor, luego están las vacas HxJ con valores intermedios y por último las vacas JxH las cuales arrojan los menores valores, todas con diferencias significativas (Pvalue<0,05, Tabla 4.10). Las vacas que parieron en Primavera-Verano, independientemente del grupo racial, produjeron los menores valores de PL305, ProdG305 y ProdP305. En la estación siguiente (Verano-otoño), las vacas JxH produjeron valores similares mientras que las vacas HxJ y H produjeron 1% y 2% más. Las vacas que parieron en Otoño-Invierno e Invierno produjeron los mayores valores, sin diferencias entre estaciones, excepto para las vacas H y HxJ que produjeron más ProdG305 y ProdP305 (para las vacas HxJ sólo la ProdG305) en los partos de Otoño-Invierno que en los partos de Invierno. Por último las vacas que parieron en Invierno-Primavera produjeron menos que las que parieron en las estaciones de mayor producción, manteniendo valores intermedios.

Analizando el comportamiento del PG305 y PP305, las lactancias de partos de Verano-Otoño produjeron los mayores valores. Por otro lado lactancias de partos de Invierno obtuvieron los menores valores, independientemente del grupo racial, sólo para el PP305 las vacas H y JxH que parieron en Otoño-Invierno produjeron valores similares a los de Invierno.

Además, cabe destacar que para el porcentaje de proteína las vacas JxH y HxJ que parieron en Primavera-Verano produjeron valores similares y 1% mas elevado (Pvalue<0,05) que las vacas H, en cambio, de las vacas que parieron en Invierno el grupo racial JxH produjo un valor promedio 2% mayor que las vacas H y HxJ las cuales arrojaron promedio similares (Tabla 4.10 y Figura 4.2).

Tabla 4.10. Medias de mínimos cuadrados y error estándar, para la producción de leche, grasa y proteína según grupo racial y estación de parto.

Estación de parto	Grupo Racial ²	Rasgos ¹				
		PL305	ProdG305	PG305	ProdP305	PP305
Primavera Verano	H	5.975,11 ^c ± 13,67	220,20 ^c ± 0,48	3,74 ^a ± 0,004	204,26 ^c ± 0,47	3,45 ^a ± 0,002
	HxJ	5.584,62 ^b ± 30,41	208,73 ^b ± 1,05	3,78 ^b ± 0,01	192,79 ^b ± 1,03	3,49 ^b ± 0,006
	JxH	5.313,78 ^a ± 50,12	202,49 ^a ± 1,72	3,86 ^c ± 0,01	184,33 ^a ± 1,67	3,50 ^b ± 0,009
Verano Otoño	H	6.086,08 ^c ± 12,25	225,37 ^c ± 0,43	3,74 ^a ± 0,004	209,19 ^c ± 0,42	3,46 ^a ± 0,002
	HxJ	5.639,86 ^b ± 27,98	211,73 ^b ± 0,96	3,81 ^b ± 0,01	195,18 ^b ± 0,94	3,49 ^b ± 0,005
	JxH	5.283,36 ^a ± 48,34	202,47 ^a ± 1,66	3,90 ^c ± 0,02	184,31 ^a ± 1,62	3,53 ^c ± 0,009
Otoño Invierno	H	6.292,49 ^c ± 14,09	231,19 ^c ± 0,50	3,71 ^a ± 0,005	214,63 ^c ± 0,49	3,43 ^a ± 0,003
	HxJ	5.905,95 ^b ± 31,61	219,12 ^b ± 1,09	3,74 ^b ± 0,01	202,60 ^b ± 1,06	3,45 ^b ± 0,005
	JxH	5.450,87 ^a ± 54,12	206,24 ^a ± 1,86	3,83 ^c ± 0,02	187,80 ^a ± 1,81	3,48 ^c ± 0,010
Invierno	H	6.242,28 ^c ± 13,74	227,72 ^c ± 0,48	3,69 ^a ± 0,005	212,15 ^c ± 0,47	3,42 ^a ± 0,003
	HxJ	5.905,57 ^b ± 29,58	216,84 ^b ± 1,01	3,69 ^a ± 0,01	201,61 ^b ± 0,99	3,43 ^a ± 0,006
	JxH	5.533,57 ^a ± 50,46	206,93 ^a ± 1,72	3,78 ^b ± 0,02	190,16 ^a ± 1,68	3,47 ^b ± 0,009
Invierno Primavera	H	6.105,16 ^c ± 15,87	223,45 ^c ± 0,56	3,70 ^a ± 0,006	207,95 ^c ± 0,55	3,43 ^a ± 0,003
	HxJ	5.748,86 ^b ± 32,47	212,20 ^b ± 1,12	3,73 ^a ± 0,01	197,06 ^b ± 1,09	3,45 ^b ± 0,006
	JxH	5.389,49 ^a ± 54,20	202,63 ^a ± 1,86	3,79 ^b ± 0,02	186,60 ^a ± 1,81	3,49 ^c ± 0,010
Pvalue ³		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

¹PL305: Producción de leche acumulada a 305 días, PG305: porcentaje de grasa, ProdG305: Producción de grasa acumulada a 305 días, PP305: porcentaje de proteína, ProdP: Producción de proteína acumulada a 305 días.

²H: proporción de Holando: 1, HxJ: proporción de Holando: 0,5, 0,625, 0,75, 0,875, JxH: proporción de Holando: 0,125, 0,25, 0,375.

³Valor de probabilidad correspondiente a la significancia de las comparaciones múltiples. ^{a, b, c} Las medias con diferentes superíndices en la misma columna (dentro de cada estación de parto) son significativamente diferentes (Pvalue <0,05).

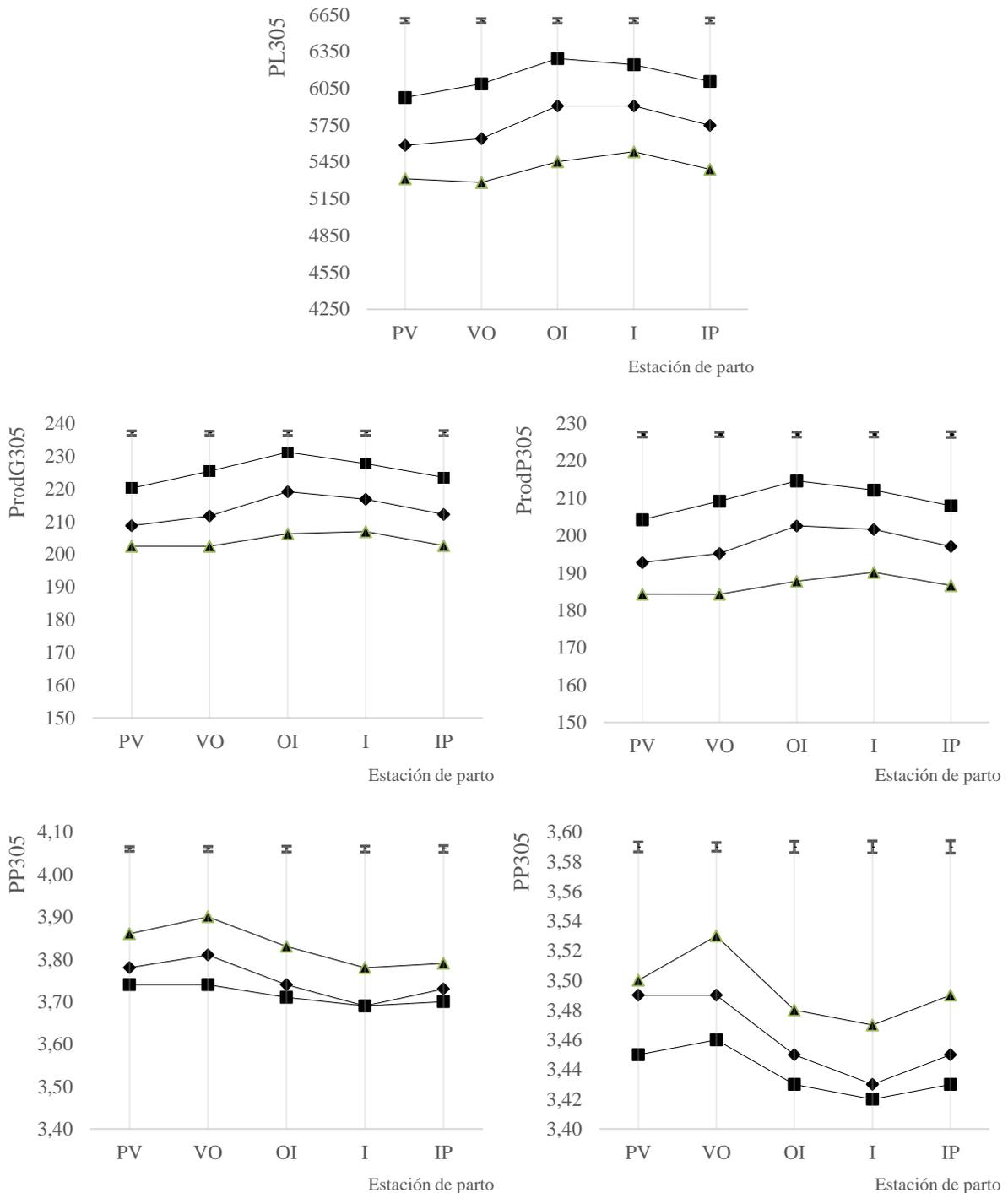


Figura 4.2. Producción de leche, grasa y proteína acumulada a 305 días (PL305, ProdG305, ProdP305 respectivamente), porcentaje de grasa (PG305) y porcentaje de proteína (PP305) en función de la estación de parto según grupos raciales.

—■— H: proporción de Holando: 1, —◆— HxJ: proporción de Holando: 0,5, 0,625, 0,75, 0,875, —▲— JxH: proporción de Holando: 0,125, 0,25, 0,375. Estación de parto: PV: Noviembre - Diciembre - Enero, VO: Febrero - Marzo - Abril, OI: Mayo - Junio, I: Julio - Agosto, IP: Septiembre - Octubre. ^{a, b, c, d, e} Las medias con diferentes superíndices en la misma estación de parto son significativamente diferentes (Pvalue <0,05). **I** Error estándar ponderado.

4.5 Discusión

En el presente capítulo se obtuvieron las estimaciones para la producción de leche, grasa y proteína acumulada a 305 días y el contenido de grasa y proteína.

La producción promedio de leche acumulada a 305 días sobre la totalidad de las vacas evaluadas, fue de 5.846 ± 1.030 Kg. La producción de grasa y proteína acumulada a 305 días fue de $217,59 \pm 33,79$ Kg y $202,19 \pm 33,91$ Kg respectivamente. Hyder y Ullah (2002) reportaron una producción menor para la PL305 para vacas Holstein-Friesian holandesa (3.461 ± 252 Kg) y su progenie pakistaní (2.571 ± 110 Kg). Cooper y Hargrove (1982) hallaron valores mayores para los rasgos PL305, ProdG305 y ProdP305, 6.588 ± 1.040 Kg, 249 ± 40 Kg y 212 ± 32 Kg, respectivamente para vacas Holstein de Pensilvania.

Todos los factores evaluados tuvieron un efecto significativo sobre los rasgos estudiados, coincidiendo con otros estudios donde se evaluó el efecto sobre diferentes rasgos productivos, de factores tales como la estación de parto, la edad, las razas, el rodeo, el número de lactancia o la edad al parto tales como Penasa y col. (2010), Heins y col. (2008) y Mostert y col. (2001).

Grupo racial

El efecto del grupo racial fue significativo sobre todos los rasgos productivos estudiados, el rendimiento de leche, grasa y proteína fue más alto para el grupo racial H, intermedio para el grupo HxJ y más bajos para el grupo JxH, mientras que las concentraciones de grasa y proteína fueron más altas para el grupo JxH, intermedio para las vacas HxJ y más bajas para las vacas H. Estos resultados concuerdan con la otros estudios que han reportado el comportamiento productivo de diferentes razas. Prendiville y col. (2011) reportaron que las vacas Holando, Jersey y cruza F1 mostraron un desempeño similar entre los grupos raciales, para la producción de leche, grasa y proteína.

Heins y col. (2008) comparan la producción de leche, grasa y proteína a 305 días durante las primeras lactaciones entre vacas Holsteins y JerseyxHolstein (Cruce F1) en dos rodeos experimentales, en Saint Paul, Estados Unidos. Estos autores también encuentran que la producción de las vacas JerseyxHolstein es significativamente menor que la de las Holstein puras, excepto para la producción de grasa las cuales resultan similares para ambos grupos raciales.

Penasa y col. (2010) evalúan el efecto del cruzamiento de razas sobre el rendimiento de leche, grasa y proteína en vacas lecheras Irlandesas de múltiples lactancias, mediante un modelo que incluyó el efecto de la proporción de las razas evaluadas y el efecto de la heterosis esperada por los cruzamiento de las cuatro razas evaluadas (Holstein Friesian, Friesian, Jersey y Montbeliarde). Los mismos, concluyeron que la raza Holstein debería seguir siendo la raza de elección si el objetivo se enfatiza en mejorar la producción de la leche, mientras que los cruces que involucran a Holstein x Jersey, o Holstein x Montbeliarde pueden tener un mejor desempeño que la raza Holstein pura para los rendimientos de grasa y proteína.

Otro trabajo que encuentra resultados similares fue el de Bryant y col. (2007) en el cual aplican un modelo univariado para evaluar el efecto de la raza, la heterosis y recombinación entre razas, sobre la producción de leche, grasa y proteínas de primeras lactancias de vacas de Holstein-Friesian, Jersey de Nueva Zelanda, Friesian de Nueva Zelanda. Hallaron que el ganado Holstein-Friesian logra los rendimientos más altos de leche y proteínas y el ganado Jersey produce los rendimientos más bajos de leche y proteína. Los rendimientos de grasa más altos de todas las razas es en el ganado Friesian y el ganado Jersey produce los rendimientos de grasa más bajos.

Número de lactación

El número de lactación o la edad al parto ha sido reportado como uno de los factores no genéticos más influyentes sobre rasgos productivos como lo demuestra Mostert y col. (2001) quienes evalúan el efecto del rodeo, estación de parto y edad sobre la producción de leche, grasa y proteína acumulada a 305 días de vacas Holstein y Jersey sudafricanas. De los factores analizados, encuentran que, la edad al parto es la que contribuye más a la variación para todos los rasgos en ambas razas.

Con relación al rendimiento de leche grasa y proteína (en kg) de los animales a lo largo de su vida productiva, se encontró en dicho estudio que las vacas comienzan en su primera lactación con los valores más bajos. Este resultado es coincidente con los reportados en la bibliografía, donde en general lo atribuyen a un incompleto desarrollo de la vaca, por lo que primero satisfacen requerimientos de mantenimiento y crecimiento y luego de producción (Schmidt y Van Vleck, 1974).

En las siguientes lactaciones la producción fue en aumento hasta alcanzar la máxima producción en la cuarta lactación. A partir de ésta, la producción comienza a descender hasta la octava lactación.

Varios trabajos han encontrado resultados similares como Sattar y col. (2005) quienes al evaluar la producción de leche en múltiples lactancias de vacas Holstein-Friesian ubicadas en una estación experimental de Pakistan, observaron los valores más altos en la tercera lactación y luego un descenso hasta la sexta lactación.

Sattar y col. (2004) informaron un incremento en la producción de leche de vacas Jersey pakistaníes, a medida que aumenta el número de lactación, obteniendo la mayor producción en la sexta lactación y la menor producción en la novena lactación.

Las variaciones de los diferentes resultados de este estudio con los reportados por otros trabajos podrían ser atribuidos a diferencias en la raza, el manejo y el medio ambiente.

Interacción entre número de lactación y grupo racial

Al analizar el comportamiento de la producción de leche, grasa y proteína de los diferentes grupos raciales a lo largo de su vida productiva en sus diferentes lactaciones, se encontró que las vacas Holando y las cruza con mayor proporción de Holando presentaron una cuadratura desde el valor más bajo en la primera lactación, aumentando significativamente hasta llegar al mayor rendimiento en la cuarta

lactación (el aumento desde la primera lactación, hasta la cuarta es del 15% para las vacas Holando y del 18 % para las vacas HxJ) para luego descender hasta la octava lactación.

En cambio, las vacas cruza con mayor proporción de Jersey alcanzaron su mayor producción en la tercer lactación, con un incremento del 20% con relación a la primera lactación y en las siguientes lactaciones la producción se mantuvo estable.

Con respecto al porcentaje de grasa, los tres grupos raciales presentaron valores diferenciados hasta la cuarta lactación inclusive, sólo que las vacas Holando llegaron a su mínima producción en la tercera lactación mientras que las vacas cruza llegan a su mínimo mas tarde, en la cuarta lactación. A partir de la quinta lactación los tres grupos raciales produjeron valores similares.

Al evaluar el porcentaje de proteína en las vacas cruza con mayor proporción de Jersey se observó una disminución de la primera a la segunda lactación y a partir de allí se mantuvo estable siempre manteniendo valores significativamente mayores que los otros dos grupo raciales. En cambio las vacas Holando presentaron una disminución hasta la tercer lactación y luego se mantuvo estable. Finalmente, para las vacas cruza con mayor proporción de Holando se observó una disminución hasta la quinta lactación, llegando a valores similares a los encontrados para las vacas Holando.

Estación de parto

La estación o mes de parto tiene efectos importantes sobre la producción en los sistemas de base pastoril. Sumado al hecho de que la producción de leche es un proceso fisiológico que implica un rápido aumento de la producción hasta alcanzar un pico alrededor de las cinco o seis semanas y a partir de allí un descenso gradual hasta finalizar de forma natural o selectiva, el mes de parto depende tanto de la disponibilidad y calidad de los alimentos a lo largo de la lactancia como de factores climáticos. En los sistemas basados en pastoreo las estrategias de alimentación difieren en las diferentes épocas del año. Esas diferencias en la alimentación puede dar lugar a cambios significativos en la curva de lactancia y, por ende, en los niveles de producción por vaca (García y Holmes, 1999).

Generalmente los sistemas lecheros concentran sus partos en Otoño y Primavera (partos biestacionales) o los partos se distribuyen a lo largo de todo el año. En este estudio, donde los partos se dan a lo largo de todo el año, la estación de parto tuvo un efecto significativo sobre todas los rasgos productivos estudiados. Madgwick y col. (1989) evaluaron el efecto de la raza y la heterosis en vacas australianas de razas Holstein-Friesian, Jersey, Ayrshire, Guernsey y Illawarra Shorthorn y encontraron un efecto significativo del mes de parto sobre la producción de leche y grasa de primeras y segundas lactancias.

Para los rasgos PL305, ProdG305 y ProdP305, las vacas que parieron en Invierno y Otoño-Invierno produjeron 268 y 258 kg respectivamente más que aquellas que parieron en Primavera-Verano. Esta diferencia se podría explicar porque las vacas que paren en los meses de Mayo a Agosto tienen una buena alimentación durante aproximadamente la segunda mitad de la lactancia, coincidente con el pastoreo de primavera, que favorece la persistencia (García y col., 2000). En contraste la mayor limitante

para la producción de leche en lactancias que se inician en Primavera-Verano sería el bajo porcentaje de materia seca de la pradera pero principalmente las altas temperaturas, lo que lleva a una disminución en el consumo por parte de las vacas, siendo así la principal limitante para la producción de leche (Leaver, 1985).

Los resultados de este estudio son similares a los reportados en la literatura. Shaour y Gul (2017) analizando la producción de leche y grasa de vacas Holstein en Kabul, Afganistán, mostraron que las vacas paridas en invierno tuvieron el mejor rendimiento de grasa (en kg) y las vacas que paren en otoño muestran mejor productividad de leche. Mostert y col. (2001) al estudiar el efecto de la época de parto en vacas Jersey y Holstein sudafricanas encuentran que, para ambas razas, los rendimientos de leche, grasa y proteína acumulados a 305 días son más altos para las vacas que paren a mediados de Invierno (Junio, Julio) en comparación con las vacas que paren a mediados del verano (diciembre / enero) donde se dan las producciones más bajas. Rahmat (1999) informó un efecto de la temporada de parto en el rendimiento de la leche en Pakistán, y la mayor producción de leche se obtuvo cuando las vacas Holstein-Friesian parieron en otoño. Ramadan (2014) evaluaron el efectos de la temporada de parto en la producción de leche en vacas Baladí, Holstein-Friesian y sus cruza en tambos de Egipto. Las vacas que parieron en el invierno produjeron más leche que las que tuvieron en el verano.

Para la PG305 y PP305, la producciones mas alta se dieron en los partos de Primavera-Verano. Luego, cuando los partos ocurrieron en las estaciones: Invierno – Primavera, Primavera – Verano, Otoño – Invierno, las lactancias arrojaron valores intermedios. Durante la estación de parto Invierno se produjeron los valores más bajos.

Interacción entre estación de parto y grupo racial

Del análisis del comportamiento de la producción de leche, grasa y proteína (en kg) y del porcentaje de grasa y proteína en los diferentes grupos raciales y las diferentes estaciones de parto, se encontró que las vacas Holstein que parieron en Otoño-Invierno e Invierno produjeron 5% más de leche, 4% mas de grasa y 4,5% mas proteína (en kg) que las vacas que parieron en Primavera-Verano. Para las vacas HxJ, se observaron aumentos del 6%, 4,5% y 5% para la producción de leche, grasa y proteína respectivamente en los partos de Otoño-Invierno e Invierno comparado con los partos de Primavera Verano. En las vacas JxH esos aumentos ascendieron a 3,5%, 2% y 2,5%. Con relación al porcentaje de proteína, en los partos de Primavera-Verano las vacas JxH y HxJ produjeron valores similares y mayores que las vacas H. Adicionalmente, en los partos de Invierno las vacas JxH produjeron valores mayores que las vacas HxJ y H las cuales produjeron valores similares. Con relación al porcentaje de grasa, en los partos de Invierno e Invierno-Primavera las vacas JxH produjeron mayores valores que las vacas HxJ y H las cuales produjeron valores similares.

Mostert y col. (2001) al evaluar el efecto de la estación de parto en vacas Holsteín y Jersey también encontraron que las vacas produjeron más leche y proteína en los partos de Invierno que en los de Verano y que esa diferencia fue mayor en la raza Holstein que en la raza Jersey. Un comportamiento similar

hallaron para la producción de grasa, solo que, a diferencia de este estudio los valores más altos para la raza Holstein correspondían a los partos de Abril-Mayo.

Estudios que reportan el efecto de factores ambientales sobre producción de leche en la Argentina son escasos en la literatura. Algunos ejemplos incluyen estudios como los de Pipino y col. (2019) y Piccardi y col. (2017) los que han evaluado el ajuste de curvas de lactancia con diferentes funciones matemáticas sin evaluar los factores que afectan.

Este estudio contribuye a generar información enfocada sobre el reporte de Holando y cruza con Jersey.

4.6 Conclusiones

Los resultados de este estudio indican que en los tambos pastoriles de la región de la cuenca lechera central de la Argentina, existen diferencias entre las producciones de las lactancias de diferentes grupos raciales, diferentes lactaciones y diferentes estaciones en las que inician las lactancias, para los rasgos de rendimiento y composición de la leche.

Estos resultados son importantes ya que caracterizan el sistema y ofrecen la posibilidad de evaluar diferentes alternativas de manejo a la hora de la toma de decisiones en rodeos de Argentina. También podrían ser útiles para futuros estudios de simulación o para la toma de decisiones referente a razas que sean más óptimas destinadas a la producción de queso o leche en polvo, dadas las demandas del mercado interno de Argentina o para oportunidades futuras de exportación.

Capítulo 5

Identificación de regiones genómicas que afectan a la producción y composición de la leche mediante estudios de asociación de genoma completo

Resumen

Los objetivos planteados en este capítulo fueron estimar los parámetros genéticos de las curvas de producción para los caracteres de producción y composición de leche, localizar QTLs relacionados con características de producción y composición de la leche e identificar genes dentro o cerca los QTLs hallados considerando el desequilibrio de ligamiento. Para ello, se realizó un estudio de asociación de genoma completo utilizando 50.000 SNPs distribuidos en el genoma bovino y los fenotipos PL305, ProdG305 y ProdP305, porcentaje de grasa promedio (PGm) y porcentaje de proteína promedio (PPm). Dicho análisis se realizó mediante modelos lineales mixtos considerando los factores que afectan a los rasgos estudiados, la estructura poblacional y la relación de parentesco genómica entre los individuos estudiados. En este contexto estricto de corrección de modelos y utilizando el ajuste por comparaciones múltiples de Bonferroni a nivel de genoma, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) del hospedador y los caracteres productivos considerados. Sin embargo, utilizando un nivel de significancia menos conservativo e inspeccionando los gráficos Quantil-Quantil, se identificaron un número de SNPs asociados con los caracteres productivos utilizados. El análisis permitió calcular la proporción de variancia fenotípica capturada por los SNPs, siendo ésta de 0,16 para la PL305 y ProdP305, 0,11 para la ProdG305, 0,03 para el PGm y 0,09 para el PPm. En total, se detectaron asociaciones en 15 SNPs. La búsqueda de genes cercanos se realizó según la anotación génica del genoma bovino correspondiente al ensamblado UMD3.1 teniendo en cuenta el desequilibrio de ligamiento calculado para la población estudiada ($r^2 = 0,22 \pm 0,27$ a una distancia inter-SNP de 25- 50Kb). Finalmente 11 de los genes identificados se encontraron asociados, en estudios previos, con rasgos productivos lecheros (*IRS2*, *VEGFA*, *TCF7L2*, *RF00100*, *DCDC2* Y *OCA2*) y/o con rasgos relacionados a estos; en especial diferentes aspectos de la glándula mamaria como ser: el metabolismo (*IRS2*, *LIN28A*), el desarrollo de la glándula mamaria (*VEGFA*, *TCF7L2*), el tejido mamario (*LOC525599*) y el ligamento central de la misma (*PKHD1*). Otros genes fueron relacionados por búsqueda bibliográfica con el recuento de células somáticas (*DCDC2*), la mastitis (*RF00100*), parámetros reproductivos como la reanudación de la ovulación después del parto (*OCA2*) e intervalo entre partos (*MAPT*), edad a la primera inseminación (*PKHD1*) y enfermedades bovinas tales como la paratuberculosis (*ZDHHC14*) y el virus de la leucosis bovina (*PKHD1*).

Los resultados obtenidos aportan información adicional a los estudios de asociación previos del grupo de trabajo y son el paso inicial en la construcción de una base de identificación de genes candidatos y/o variantes genéticas que subyacen los rasgos de producción de leche en la población estudiada. El conocimiento de regiones genómicas relacionadas con la producción y composición de la leche en ganado de la Argentina, es un aporte inicial importante y pertinente al mejoramiento genético animal en el cual se predice el mérito genético individual mediante la evaluación genómica. Más aún considerando que la interacción genotipo por ambiente puede reducir la precisión de la predicción del mérito genético, cuando los efectos de los segmentos cromosómicos (SNPs o QTLs) se estiman a partir de animales de otra población.

5.1 Introducción

La leche proporciona una amplia gama de nutrientes para los mamíferos infantiles, incluyendo proteínas, grasas, carbohidratos, vitaminas y minerales. Además de ser una fuente natural de nutrición para los mamíferos lactantes, la leche y los productos lácteos son parte fundamental de la dieta humana en muchas partes del mundo. Los principales componentes de la leche son la grasa y la proteína y ambas afectan el rendimiento de los productos lácteos como ser queso, leche en polvo, etc. (Latham, 2002).

En Argentina, tanto la producción de la leche como su composición han sido características importantes debido a que el sistema de retribución económica a los tamberos se ha basado en el volumen de la leche producido y en la calidad de la leche, alternando entre uno y otro dependiendo principalmente de las condiciones climatológicas, del sector de la industria que lo demande y del contexto político económico. Con respecto a la normativa, en el año 2011 entró en vigencia la resolución conjunta 739/2011 y 495/2011 sancionada por los Ministerios de Agricultura, Ganadería y Pesca y de Economía y Finanzas Públicas (Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca y Ministerio de Economía y Finanzas Públicas, 2011), que estableció la creación de un sistema de pago de la leche cruda sobre la base de atributos de calidad composicional (grasa butirosa, proteínas y sólidos totales) e higiénico-sanitarios en un sistema de liquidación única, mensual, obligatoria y universal.

Actualmente las industrias informan al Sistema Integrado de Gestión de la Lechería Argentina (SIGLeA) y a sus productores remitentes el Sistema de Tipificación (Sistema de Pago) en donde se establecen las bonificaciones o descuentos por calidad, tanto composicional como higiénico sanitaria, y el precio básico que se pagará por kg de grasa y/o proteína (Ministerio de Agroindustria, 2016).

Es así que, tradicionalmente los productores, los mejoradores y los centros de inseminación locales se centraron en dichos rasgos fenotípicos para la selección de los animales destinados a la producción. Esto conllevó al uso de cruza de las razas Holando y Jersey, la primera generalmente asociada a una raza productora de mayor volumen de leche, y la segunda asociada a altas producciones de grasa y proteína, con el objetivo de obtener los beneficios otorgados por la heterosis, es decir potenciar las características de producción de las razas (Holgado, 2012; Lopez Villalobos y col., 2007).

Así como el fenotipo de un animal expresa su constitución genética y el ambiente en el que se desarrolla, se puede decir que un mejoramiento en la producción se logra básicamente por dos vías: mejorando el ambiente de producción (buenas prácticas de alimentación y/o de manejo) o seleccionando animales según su capacidad genética para producir en un determinado ambiente.

Un parámetro que mide la capacidad de una población de influir genéticamente sobre los caracteres de su descendencia es la heredabilidad. La heredabilidad es la proporción de la variación de caracteres biológicos en una población atribuible a la variación genotípica entre individuos. Los caracteres de heredabilidad más alta pueden alcanzar más rápidamente el progreso genético a través de la selección que aquellos caracteres de baja heredabilidad. Estudios previos han confirmado heredabilidades en características productivas en el ganado lechero, como ser la producción de leche, grasa y proteína (tanto

en kilogramos como en porcentaje), entre 16% y 55%, (Sneddon y col., 2015; Schopen y col., 2009; Kadarmideen y col., 2003; Van Tassell y col., 1999; Suzuki y Van Vleck, 1994).

Durante mucho tiempo y en muchos países actualmente, la selección genética en el ganado lechero se basó en las evaluaciones genéticas que estimaron el mérito genético de un individuo a través de la integración de la información de los rasgos fenotípicos y de las relaciones de parentesco entre los individuos de una determinada población, bajo la suposición de que la mayoría de los rasgos económicamente importantes se encuentran controlados por muchos genes (rasgo poligénico). Dichos genes actuarían de forma aditiva sin interacciones entre ellos, cada uno con un efecto pequeño sobre la expresión fenotípica del rasgo. En consecuencia la evaluación genética convencional se realizó asumiendo una distribución normal para el valor genético resultante de una suma que tiende a infinito de variables aleatorias, cada una de valor muy pequeño.

La continua mejora de los modelos y/o de los métodos estadísticos ha permitido que los datos fenotípicos observados y las relaciones de parentesco sean suficientes para estimar con bastante fiabilidad el potencial genético que va a transmitir un animal a la generación siguiente; por ejemplo en caracteres como la producción de leche.

Sin embargo, con el desarrollo de la genética molecular, se ha comenzado a utilizar información proveniente de marcadores moleculares, en forma complementaria a aquella proporcionada por los fenotipos y pedigrís. Un marcador molecular o genético es una biomolécula que provee información acerca de la variación genética existente en un determinado *locus* del genoma de un individuo, sin ser necesariamente responsable de la variabilidad observada a nivel fenotípico.

Inicialmente se asoció la genética molecular con la selección asistida por marcadores (MAS por sus siglas en inglés, *Marker Assisted Selection*). Esta metodología, consiste en la predicción del valor genético total considerando los efectos individuales de potenciales QTLs que se ubican en la cercanía de un marcador molecular (Spelman y col., 1999; Meuwissen y Goddard, 1996).

Al mismo tiempo, la genética molecular permitiría determinar la posición dentro del genoma de los genes asociados con los caracteres fenotípicos de interés (Hayes y Goddard, 2010a). Las regiones cromosómicas que contienen uno o más genes/elementos regulatorios (ej., ARNs no codificantes) que influyen un carácter fenotípico complejo particular constituyen los QTLs. Se ha localizado un gran número de QTLs para caracteres productivos en especies animales. Los QTLs públicamente disponibles, así como la información sobre asociaciones entre genes y SNPs en animales domésticos se pueden encontrar en la base de datos *Animal QTL database* (Zhi-Liang y col., 2019, Zhi-Liang y col., 2013, QTLdb, <http://www.animalgenome.org/QTLdb>). En bovinos, en particular, esta base de datos contiene 127.191 QTLs reportados, surgidos de 961 publicaciones y que representan 628 caracteres diferentes, siendo 3.513 los asociados al rendimiento o producción de leche, 7.910 asociados al porcentaje de grasa, 6.659 al rendimiento de grasa, 4.765 al porcentaje de proteína y 2811 asociados al rendimiento de proteína, (Agosto de 2019). El QTL más reconocido en ganado lechero, situado en el cromosoma 14, contiene el gen *DGATI*, el cual se ha asociado con rasgos de producción y calidad de la leche,

principalmente, con el porcentaje de grasa (Fontanesi y col., 2014; Wang y col., 2012; Grisart y col., 2002).

Inicialmente, la MAS utilizaba un limitado número de marcadores moleculares que se encontraban asociados al carácter, por lo tanto, los QTLs identificados explicaban solo una fracción pequeña de la varianza genética relacionada con el rasgo objetivo de selección, con lo cual la mayor parte de la varianza no explicada por los marcadores debía ser determinada con métodos de evaluación tradicionales (Meuwissen y col., 2013; Dekkers, 2004).

Paralelamente a la aplicación de la MAS, surge la selección genómica (GS, por sus siglas en inglés, *Genomic Selection*), planteada por Meuwissen y col. (2001). A diferencia de MAS, la SG intenta estimar simultáneamente los efectos de un gran número de SNPs (asociados o no al carácter) distribuidos a lo largo del genoma. Para este fin, se utiliza una población de referencia en donde los individuos fueron genotipificados utilizando paneles de SNPs y para los cuales se han determinado los caracteres fenotípicos de interés. La SG supone que toda la varianza genética puede explicarse por aquellos SNPs ubicados en posiciones genómicas cercanas a los QTL causales, a pesar de que el efecto de los mismos sobre el fenotipo sea muy pequeña (Meuwissen y col., 2013).

Una vez obtenidos los efectos de SNP en la población de referencia, es posible predecir los valores de cría genómicos o GEBV (*Genomic Estimated Breeding Values*) en los individuos candidatos de selección que cuentan con información genotípica a través de la sumatoria de los efectos de los SNPs evaluados en la población de referencia.

La posibilidad de obtener los GEBV a edades tempranas condujo a una rápida adopción de la metodología en el mejoramiento genético animal (Hayes y Goddard, 2010a), particularmente en bovinos de leche.

Sin embargo, el éxito de la GS depende, entre otros aspectos, del nivel de asociación entre los SNPs y los QTLs, condición que es conocida como desequilibrio de ligamiento (LD). Asimismo, la GS depende, entre otros factores, de la densidad de los SNP disponibles, afectando la exactitud de las predicciones GEBV en los candidatos a la selección.

El LD entre variantes genéticas sucede como resultado de la no segregación independiente de las mismas en la población, lo que ocasiona que dos o más características controladas por diferentes genes en posiciones físicas independientes, se muestren asociadas fenotípicamente (Slatkin, 2008). El LD medido en una población debe tenerse en consideración en el momento de realizar la búsqueda de QTLs ya que nos basamos en esta medida para medir la posible asociación entre un SNP y un QTL.

Entre los diferentes métodos utilizados en la búsqueda de QTLs se encuentra el análisis de asociación de genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés), el cual es un poderoso diseño de estudio para detectar la asociación entre los SNPs y el rasgo estudiado. Los GWAS utilizan la información genotípica proveniente de paneles de SNPs de mediana y alta densidad, los cuales proveen información de decenas de miles y cientos de miles de SNPs, respectivamente (Schmid y col., 2017). La utilización de estos paneles de mediana o alta densidad posibilitan una mayor cobertura del genoma, lo cual, puede reducir

los intervalos de confianza y proporcionar estimaciones más precisas de la localización de QTLs (Georges, 2007).

Los modelos lineales mixtos (MLMs) se encuentran ampliamente utilizados en los GWAS. Se ha demostrado que los MLMs pueden corregir varias formas de confusión o sesgos en los resultados debido a las relaciones genéticas, esto es, la presencia de estructura poblacional (que pueden deberse a las diferencias raciales) y las relaciones filiales. Además, debido a los avances tecnológico, en la actualidad, son altamente eficientes a nivel computacional (Lippert y col., 2011).

Varios estudios GWAS han proporcionado un conocimiento más profundo sobre el papel que desempeñarían varios genes bovinos sobre la producción de leche, grasa y proteína (Sanchez y col., 2019; Liu y col., 2018; Meredith y col., 2012; Cole y col., 2011; Schopen y col., 2011; Bouwman y col., 2011; Mai y col., 2010; Kolbehdari y col., 2009; Daetwyler y col., 2008).

Khatkar y col. (2004) proporcionó una primera revisión sobre la existencia de una cantidad importante de QTLs que afectaban caracteres en leche (cantidad y calidad) y sanidad (*score* de células somáticas) completando con un meta análisis para obtener un consenso sobre la ubicación de QTLs y el efecto de sustitución alélica de los mismos. Sharma y col. (2015) también realizaron una revisión de diferentes estudios de GWAS en varias especies de ganado. Schmid y col. (2017) realizaron una revisión de diferentes modelos utilizados en los estudios de GWAS (modelos de marcador único de uso frecuente y aquellos de marcadores múltiples bayesianos).

Por su parte, el metanálisis es un conjunto de métodos que permite la combinación cuantitativa de datos de múltiples estudios. Se puede utilizar un metanálisis para mejorar la resolución de la detección de QTL e identificar variantes causales, siempre que la LD se conserve a distancias cortas entre razas (Van den Berg y col., 2016). Una de las ventajas del metanálisis es que permite el análisis simultáneo de muchas razas combinando estadísticas resumidas de GWAS en las poblaciones, lo que aumenta el poder para detectar QTL (Bouwman y col., 2018; Van den Berg y col., 2016). Algunos de los meta análisis en bovinos lecheros son: Marete y col. (2018a) realizaron un meta análisis de GWAS basados en genotipos de bovinos de tres razas lecheras francesas y para siete rasgos. El metanálisis entre las razas permitió identificar 142 QTL para la producción de leche, la estatura y la fertilidad. Pausch y col. (2017) realizaron un meta análisis de estudios de asociación para porcentaje de grasa y proteína en tres razas de ganado lechero.

En Argentina, nuestro grupo de trabajo realizó una serie de estudios GWAS en una población lechera comercial de alta producción. Raschia (2015) se enfocó en la identificación de variantes alélicas asociadas a producción de leche en genes candidatos, el objetivo de Carignano (2016) fue identificar regiones cromosómicas asociadas al virus de la leucosis bovina y Nani (2016) realizó una búsqueda de marcadores moleculares asociados con la mastitis bovina.

En este capítulo, la investigación se centró principalmente en el análisis de asociación de genoma completo para rasgos de producción lechera, utilizando el panel 50KSNP bovino, con el objetivo de localizar las regiones del genoma asociadas con la producción de leche (PL305), de grasa (ProdG305),

y de proteína (ProdP305) acumulada a 305 días como también el porcentaje de grasa (PG) y el porcentaje de proteína (PP) en una población comercial de vacas Holando y cruza HolandoxJersey. Los resultados obtenidos podrían aportar información adicional a los estudios de asociación previos y construir una base en la identificación de genes candidatos y variantes genéticas que subyacen a estos rasgos en la población estudiada.

5.2 Objetivos

Los objetivos de este capítulo fueron (i) estimar las heredabilidades para los caracteres de producción y composición de leche, (ii) localizar QTLs relacionados con características de producción y composición de la leche mediante estudios GWAS y la utilización de un panel de polimorfismos de nucleótido simple (SNPs), (iii) identificar genes dentro o cerca los QTLs hallados considerando el desequilibrio de ligamiento e (iv) investigar su relación con los rasgos estudiados.

5.3 Materiales y Métodos

5.3.1. Fenotipo

Las curvas de lactancia para PL, ProdG y ProdP se modelaron utilizando un polinomio de Legendre de sexto orden (pol6), (Kirkpatrick y col., 1990), como se especifica en la sección 3.3.2 del capítulo 3. De esta manera se obtuvieron las curvas de lactancia estimadas. A partir del modelo pol6 estimado individualmente para cada lactancia de cada animal, se generaron las predicciones diarias desde el día 1 al día 305. Luego la sumatoria de las predicciones resultó en la producción acumulada a 305 días de la producción de leche (PL305), grasa (ProdG305) y proteína (ProdP305), para cada lactancia de cada animal. El porcentaje de grasa se calculó como promedio de todos los controles lecheros (PGm) al igual que el porcentaje de proteína (PPm) para cada lactancia de cada animal.

A continuación se modelaron las PL305, ProdG305, ProdP305, PGm, PPm mediante el modelo planteado en el capítulo 4, sección 4.3:

$$Y_{305ijkl} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k + \delta_l + (\alpha\beta)_{ij} + (\alpha\gamma)_{ik} + e_{ijkl}$$

Donde:

$Y_{305ijkl}$: PL305, ProdG305, ProdP305, PGm, PPm,

μ : Promedio general,

α_i : Grupo racial (3 niveles, JxH: proporción de Holando= 0,125, 0,25, 0,375, HxJ: proporción de Holando=0,50, 0,625, 0,75, 0,875, y H: proporción de Holando=1),

β_j : Número de lactación con 6 niveles (1: primera lactación, 2: segunda lactación, 3: tercera lactación, 4: cuarta lactación, 5: quinta y sexta lactación, 6: séptima y octava lactación),

γ_k : Estación de parto con 5 niveles (1 = Noviembre - Diciembre – Enero, 2= Febrero - Marzo – Abril, 3= Mayo – Junio, 4= Julio – Agosto, 5= Septiembre – Octubre),

δ_l : Grupo de contemporáneo, es la combinación de Tambo de parto (37 tambos) y año de parto (344 combinaciones) y

e_{ijkl} : error aleatorio

Se extrajeron de la base de datos completa, sólo los rasgos de primeras lactancias para las 898 vacas con genotipo que cumplieron los controles de calidad (se detalla en la sección siguiente).

5.3.2. Genotipo

Animales. Un total de 970 vacas (74% Holstein y 26% Holstein x Jersey), y 29 toros (24 Holstein y 5 Jersey) fueron seleccionados para el genotipado. Las mismas se encontraban caracterizadas por medidas de producción y mastitis, de interés en otros estudios genéticos llevados a cabo en el grupo de trabajo.

Genotipificación. Las muestras de ADN de los animales seleccionados fueron enviadas al laboratorio *GeneSeek* (Neogen Corporation Company, Lincoln, NE, USA) para ser genotipadas utilizando el microarreglo de mediana densidad *BovineSNP50 v2 DNA Analysis BeadChip* que utiliza la tecnología *Infinium HD Assay* (Illumina Inc, San Diego, CA, USA).

La gestión de la base de genotipos formó parte de las tesis doctoral de Hugo Carignano (Carignano, 2016) y allí se detallan los métodos y software utilizados. A continuación se describe de manera resumida la depuración de la base de datos genotípica.

El ensayo comprende 54.609 SNPs (distribuidos en los 29 autosomas y en el cromosoma sexual del genoma bovino) espaciados en promedio 49,4 kb (mediana de 37 kb) (Matukumalli y col., 2009, Illumina Inc., 2011 *DataSheet*: http://www.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/datasheets/datasheet_bovine_snp50.pdf).

La ubicación en pares de bases (pb) de los SNPs presentes en el panel *BovineSNP50* sobre cada cromosoma (BTA, *Bos Taurus Autosome*) está asignada según el ensamblado del genoma bovino UMD 3.1. (Zimin y col., 2009). 536 SNPs sin posición asignada fueron excluidos.

La identificación de los SNP se reasignó a su correspondiente "rs" catalogada en dbSNP (Wheeler, y col., 2007) utilizando la herramienta *SNPchiMp* v.3 (Nicolazzi y col., 2015). Aquellos SNPs para los cuales *SNPchiMp* no pudo reasignar un valor *rs*, la asignación se realizó de manera manual utilizando la base de datos dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>).

El número de SNPs por cromosoma varió entre un mínimo de 981 (cromosoma 27 y cromosoma 28) a un máximo de 3.431 SNPs para el cromosoma 1. El cromosoma con mayor cobertura fue el 25 con 23,4 SNPs/Mb, por el contrario el cromosoma X contuvo solo 7,9 SNPs/Mb. El promedio de SNPs por Mb fue de 20,4.

Control de calidad de la genotipificación. La asignación de genotipos se realiza mediante algoritmos que estiman la probabilidad de los tres posibles genotipos (los dos homocigotas y el heterocigota) para cada muestra en cada SNP.

La interpretación incorrecta de los genotipos, puede conducir a errores de asignación. Dichos errores pueden conducir a falsos positivos en los GWAS, razón por la cual es necesario realizar una depuración de la base de genotipos con el objetivo de eliminar posibles errores en la genotipificación y eliminar muestras o marcadores de genotipo dudoso (Anderson y col., 2010).

El control de calidad de los datos genotípicos se llevó a cabo utilizando un conjunto de herramientas y rutinas proporcionadas por PLINK v1.07 (Purcell y col., 2007).

Los parámetros analizados para controlar la calidad sobre los individuos fueron:

- ✓ Errores en el registro del sexo,
- ✓ Tasa de genotipificación o asignación a nivel individuo, (*call rate*, CRind): La tasa de asignación a nivel individual es igual al número de SNPs que recibieron un genotipo (AA, AB, o BB) dividido

por el número total de SNPs en el panel. La tasa de genotipos perdidos a nivel individuo es igual a $1 - CR_{ind}$. Fueron excluidos los individuos con una tasa de genotipos perdidos $> 10\%$.

- ✓ Tasa de heterocigosidad (het): Se utiliza como medida indicativa de la calidad del ADN. Por ejemplo, si dos muestras de ADN fueron mezcladas o ubicadas sobre el mismo pocillo de la placa enviada a genotipificar se producirá en esa posición un número de genotipos heterocigotas más alto que lo esperado por azar. Por el contrario, un número más bajo de heterocigotas que lo esperado indica una probable consanguinidad o de falta de representación de uno de los cromosomas.
- ✓ Errores mendelianos: Al mismo tiempo, se estudiaron las discordancias entre las relaciones de *pedigree* (padres/descendencia) y las presentes a nivel genómico. Con la información molecular y a partir de aplicar las leyes mendelianas de la herencia fue posible detectar inconsistencias entre el *pedigree* y los genotipos. Las discordancias de herencia mendeliana se verificaron y se definieron como faltantes.

Los parámetros analizados para controlar la calidad sobre los marcadores SNPs fueron:

- ✓ Tasa de genotipificación, Tasa de asignación a nivel SNP (CRSNP): representa el número de individuos en los cuales el SNP fue correctamente asignado dividido por el número total de individuos genotipificados. La tasa de genotipos perdidos a nivel SNP es igual a $1 - CRSNP$. Los SNPs con una tasa de asignación $< 90\%$ fueron eliminados del estudio.
- ✓ Frecuencia alélica mínima: Se identificaron y removieron los marcadores con una frecuencia alélica mínima (MAF) menor 1% , (*The Wellcome trust Case-Control Consortium, 2007*).
- ✓ Equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE): En ausencia de migración, mutación, selección natural y/o apareamiento selectivo para un determinado *locus* de tipo SNP en la población que tiene frecuencias alélicas $A = p$ y $a = q$, sus frecuencias genotípicas en la próxima generación pueden ser calculadas como $AA = p^2$; $Aa = 2pq$ y $aa = q^2$. La prueba de Hardy-Weinberg es utilizada para verificar desvíos entre las frecuencias genotípicas esperadas y observadas y se utiliza principalmente como control de calidad de los datos genotípicos. Los desvíos de HWE además de producirse por errores en la asignación de genotipos pueden originarse por la presencia de endogamia, estratificación poblacional y selección, por lo que el umbral para considerar un desvío como significativo debe ser cuidadosamente establecido. También, los desvíos pueden ser un síntoma de asociación verdadera, pero sus implicaciones son frecuentemente subestimadas (Whittke-Thompson y col., 2005). Los SNPs con una desviación significativa del HWE $p < 1.10^{-08}$ fueron excluidos del estudio.

Después del control de calidad, el conjunto de datos estaba compuesto por 44.174 SNP y 925 individuos (898 vacas y 27 toros (5 Jersey Canada y 22 Holando Argentino)). La distribución de los SNPs por cromosoma se muestra en la Tabla 5.1.

Tabla 5.1. Distribución de SNPs provenientes del *BovineSNP50 v2 BeadChip* en la población de raza Holando y cruce HolandoxJersey

Cromosoma	Número de SNPs
1	2.804
2	2.260
3	2.124
4	2.079
5	1.830
6	2.117
7	1.892
8	2.020
9	1.711
10	1.798
11	1.895
12	1.421
13	1.513
14	1.510
15	1.458
16	1.384
17	1.355
18	1.134
19	1.175
20	1.334
21	1.174
22	1.083
23	913
24	1.080
25	831
26	918
27	807
28	824
29	883
30	847
Total	44.174

5.3.3 Estructura poblacional

Los estudios de GWAS están expuestos a la estratificación de la población en subpoblaciones que se diferencian en la ascendencia, lo que puede causar asociaciones falsas (Tian y col., 2008; Freedman y col., 2004; Pritchard y col., 2000). Dichas diferencias genéticas provienen preferentemente de individuos con distinto origen racial.

Uno de los métodos comúnmente usados para corregir la presencia de estratificación poblacional es el análisis de componentes principales sobre una matriz de distancias genéticas entre pares de individuos (Patterson y col., 2006; Price y col., 2006). El cálculo de dichas distancias está basado en el número de marcadores que comparten 0, 1 o 2 alelos en común (identidad por estado) (Purcell y col., 2007). Cada uno de los componentes principales resultantes se incluye como factor de corrección en los modelos de análisis de asociación.

Asimismo, el componente principal 1 y el componente principal 2 generalmente capturan la mayor parte de la variación de la matriz de distancias genéticas y su representación en un gráfico de dispersión muestra en forma reducida las relaciones genéticas entre individuos pudiendo discernir si existen agrupamientos debido al origen racial de los individuos.

5.3.4. Análisis de asociación

Con el objetivo de testar la significancia de cada uno de los SNPs se plantearon cuatro modelos lineales mixtos, incluyendo en el ajuste del fenotipo el grupo racial o no, e incluyendo en la construcción de la matriz de relaciones genómicas los SNPs de todos los cromosomas o excluyendo el cromosoma al que pertenece el SNP que se está testando. Los modelos son:

Modelo 1

Es un modelo lineal mixto denotado como mlmi-CGR el cual incluye el efecto del grupo racial en el ajuste del fenotipo y la relación genética entre todos los individuos mediante la matriz de relaciones genómicas construida a partir de los SNPs de todos los cromosomas.

El modelo estadístico puede ser expresado como:

$$\mathbf{y} = \boldsymbol{\mu} + \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}\mathbf{u} + \mathbf{e},$$

Donde:

\mathbf{y} es un vector de fenotipos ajustados (producción a 305 días ajustada), $\hat{e}_{ij} = Y_{305} - \hat{Y}_{305}$ a partir del modelo planteado en la sección 5.3.1.

$\boldsymbol{\mu}$ es el promedio general

$\boldsymbol{\beta}$ es el vector del efecto (fijo) del SNP,

\mathbf{X} es una matriz diseño del genotipo del SNP,

\mathbf{u} es el vector de lo efecto aditivo (aleatorio),

\mathbf{Z} es una matriz de incidencia para los efectos aditivos aleatorios y

\mathbf{e} es una vector de residuos aleatorios, $\mathbf{e} \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{I} \sigma_e^2)$

La matriz de varianza-covarianza fenotípica es: $\text{var}(\mathbf{y}) = \text{Var}(\mathbf{u}) + \text{var}(\mathbf{e}) = \mathbf{G}\sigma_a^2 + \mathbf{I}\sigma_e^2$,

$$\mathbf{u} \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{G} \sigma_a^2)$$

donde \mathbf{G} = matriz de relaciones genómicas capturadas por los SNPs de todos los cromosomas, calculada según Van Raden (2008), como:

$$\mathbf{G} = \frac{\mathbf{S}\mathbf{S}'}{2 \sum_{i=1}^N p_i(1 - p_i)}$$

donde \mathbf{S} es una matriz de incidencia centrada de genotipos SNP, N es el número de marcadores SNP, y p_i es la frecuencia alélica del marcador i .

Todos los modelos fueron implementados en el programa *GCTA* v1.24, el cual utiliza procedimientos REML para resolver las ecuaciones del modelo mixto (Yang y col., 2011),

Modelo 2

Es un modelo lineal mixto denotado como mlme-CGR el cual incluye el efecto del grupo racial en el ajuste del fenotipo y la matriz de relaciones genómicas \mathbf{G} se construye excluyendo el cromosoma en el que se encuentra el SNP candidato.

El software GCTA cuenta con un algoritmo para este tipo de análisis (Yang y col., 2014).

Modelo 3

Es un modelo lineal mixto denotado como mlmi-SGR igual a modelo 1 a excepción de que se excluye el grupo racial al modelar el fenotipo en el modelo de la sección 5.3.1, suponiendo que si el efecto del SNP es propio de un grupo racial, al incluirlo como efecto fijo, lo absorbería dicho efecto y no lo detectaríamos en el efecto del SNP.

Modelo 4

Es un modelo lineal mixto denotado como mlme-SGR igual a modelo 2 a excepción de que se excluye el grupo racial al modelar el fenotipo en el modelo de la sección 5.3.1.

Factor de inflación genómico y gráfico Cuantil-Cuantil (QQ)

En GWAS, un efecto de confusión importante pueden ser la estructura poblacional y las relaciones entre los individuos y puede provocar señales de asociaciones falsas positivas, (Rechazo H_0 / H_0 es verdadera). El gráfico Cuantil-Cuantil (QQ por sus siglas en inglés) y el factor de inflación genómico (λ) son medidas utilizadas para comparar la distribución de los *test* estadísticos a lo largo del genoma con la distribución nula esperada bajo no asociación.

El gráfico QQ representa el $-\log_{10}(p)$ observado contra el $-\log_{10}(p)$ esperado bajo la hipótesis nula de no asociación, este puede dar como resultado una distribución de las estadísticas de prueba que se desvía de la distribución esperada, que también se detecta mediante un factor de inflación genómico incrementado. Las desviaciones son atribuidas a variables de confusión o distorsión no consideradas en el modelo estadístico y, también, a verdaderas asociaciones observadas generalmente en la porción más alta de la distribución.

El factor de inflación genómica muestra en qué medida se agranda la varianza del estadístico de prueba para testar la hipótesis $H_0) \hat{\beta} = 0$, comparado con la varianza teórica del estadístico de prueba teórico. El sesgo y la sobredispersión perturban la distribución de $\hat{\beta}$ de la esperada en la configuración de regresión típica. El estadístico de prueba es: $T_k = \frac{\hat{\beta}_1}{SE_{ind}[\hat{\beta}_1]}$ en el cual el denominador es el error estándar del numerador, ignorando la subestructura de la población. Bajo la hipótesis nula, y para tamaños de muestra grandes, T_k se distribuye aproximadamente $N(0, \lambda)$, donde $\lambda = \eta^2 + \tau^2$, en el que η^2 es proporcional al cuadrado del sesgo esperado del estadístico de prueba y τ^2 es el aumento en la varianza debida a la correlación entre sujetos.

En consecuencia, T_k^2/λ se distribuye como χ_1^2 . λ puede estimarse como la mediana de las estadísticas de la prueba χ^2 (1 grado de libertad) dividido por su mediana teórica bajo la distribución nula (Devlin y Roeder, 1999).

$$\hat{\lambda} = \{median T_1^2, T_2^2, \dots, T_M^2 / 0,456\}$$

Si lambda es menor o igual a 1, no es necesario ningún ajuste. Si es mayor a 1, podría probarse otro modelo o hacer un ajuste a los Pvalue, denominado Control Genómico (GC).

Niveles de significación

Se calculó el nivel de significación aplicando la corrección de Bonferroni global, es decir teniendo en cuenta la cantidad total de SNPs analizados en el genoma completo resultando el nivel más conservador:

$$\alpha_{global} = -\log_{10}(\alpha / \text{número de SNPs}) = -\log_{10}(0,05 / 43.327) = 5,94$$

Un SNP fue significativo a nivel del genoma (significación genómica) cuando $-\log_{10}$ (Pvalue) fue mayor que 5.94.

Por otro lado, para obtener un nivel de significancia menos conservativo, se calculó el nivel de significación a nivel cromosómico (significación cromosómica) aplicando la corrección Bonferroni por cromosoma (Mucha y col., 2018) teniendo en cuenta la cantidad de SNPs dentro de cada cromosoma:

$$\alpha_{Cromosoma i} = -\log_{10}(\alpha / \text{número de SNPs en el cromosoma } i)$$

El SNP fue significativo a nivel cromosómico cuando un $-\log_{10}$ (Pvalue) fue mayor a $\alpha_{Cromosoma i}$.

Estudio de ontología génica

La anotación génica del genoma bovino utilizada fue la correspondiente al ensamblado UMD3.1 (Zimin y col., 2009) (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/82?project_id=33843) y fue obtenida mediante la utilización de la herramienta *BioMart* (Kinsella y col., 2011).

La asignación de los SNPs (que superaron el umbral de significancia cromosómico) a genes, estuvo basada en primera medida en que se ubiquen dentro de un gen, es decir, en las regiones promotoras, UTRs, exónicas o intrónicas del mismo. Posteriormente, se estableció una ventana de 20 Kb corriente arriba y abajo del gen con el objetivo de capturar regiones regulatorias de la expresión del mismo (Veyrieras y col., 2008). Por último, para los SNPs que no cumplían con los requisitos anteriores se les asignó el gen más cercano entre 20-50 Kb de distancia considerando que valores promedios de LD útiles para mapeo fueron consideradas en poblaciones humanas y pueden ser más extensas en bovino (Khatkar y col., 2007; Mckay y col., 2007; Ardlie y col., 2002).

El mapeo de SNPs a genes fue realizado mediante la utilización del paquete de herramientas *BedTools* (Quinlan y col., 2010).

La anotación de los genes seleccionados en relación a sus términos de *Gene Ontology* (GO) fue realizada mediante el sistema de clasificación *PHANTER* (www.phanterdb.org) (Thomas y col., 2003).

La categoría GO “Función Molecular” (*Molecular Function*, MF) define de manera general la actividad bioquímica de la proteína en cuestión, esto es, su función específica y su capacidad potencial.

Por otro lado, la categoría GO “Proceso Biológico” (*Biological Process*, BP) se refiere a la actividad celular a la cual contribuye la proteína de manera coordinada con otros productos génicos. Los términos GO tienen una estructura jerárquica en donde cada término puede tener uno o más términos “descendientes” (*childs*) e igualmente, pueden contener uno o más términos “padres” (*parents*). Los términos en los niveles más altos de la jerarquía están relacionados con las funciones o procesos más generales, mientras que a medida que se desciende en la organización aumenta la especificidad. El nivel en el que un gen está anotado en la jerarquía GO depende de la calidad y cantidad de información que el curador de la base de datos cuenta sobre su rol biológico.

5.4 Resultados

5.4.1 Estructura poblacional

A partir del pedigrí se puede tener conocimiento del nivel de endogamia entre la descendencia. Para los animales bajo estudio se contó con el pedigrí de todas las vacas y de la línea paterna se contó con el pedigrí hasta los cuartos abuelos. En base a esta información se puede observar la genealogía completa (Figura 5.1) y en ella se puede ver claramente la fuerte relación genética entre los toros que dan origen a las distintas familias.

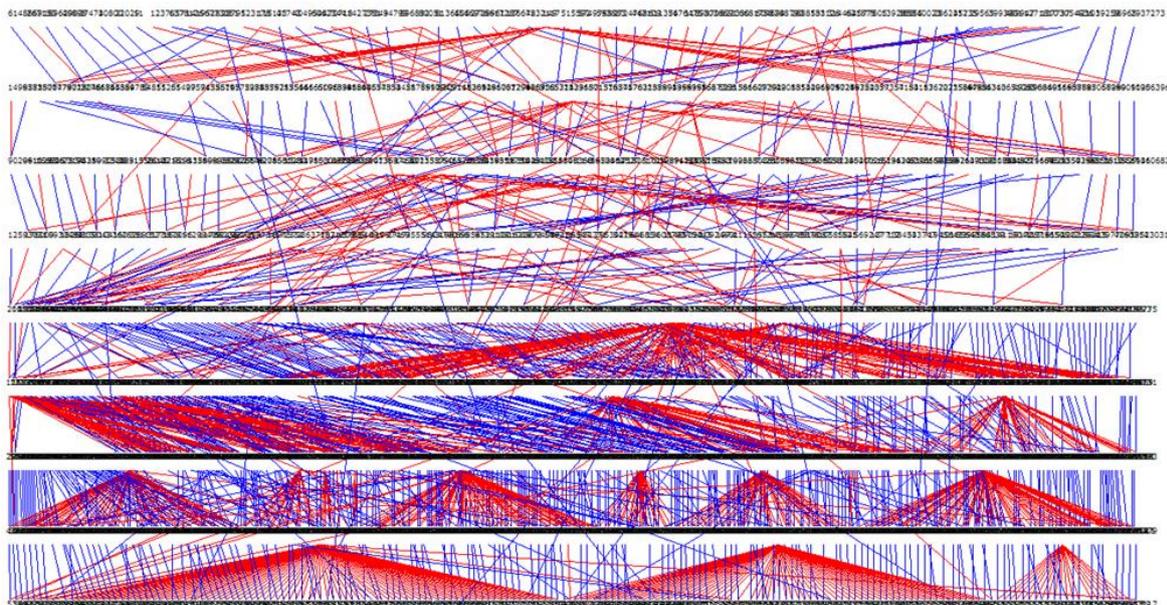


Figura 5.1. Pedigrí de la población en estudio. Líneas rojas conectan al individuo con su padre. Líneas azules conectan al individuo con su madre. Adaptado de Carignano, 2016.

Para explicar la estratificación poblacional se construyó una matriz de distancias genéticas de los 925 x 925 individuos utilizando la información genotípica correspondiente a los 44.174 SNPs seleccionados (Patterson y col., 2006) basadas en el número de marcadores que comparten 0, 1 o 2 alelos en común (identidad por estado) (Purcell y col., 2007). Luego se realizó un análisis de componentes principales para reducir la dimensionalidad de la matriz de distancias (Price y col., 2006), capturando la mayor parte de la variación entre individuos, a 8 componentes principales (Carignano, 2016). La Figura 5.2 muestra un gráfico de dispersión de los dos primeros componentes principales (PC1 Y PC2) y representa en forma reducida las relaciones genéticas entre los individuos.

A partir de dicho gráfico es posible diferenciar el origen racial de los individuos donde se ve claramente tres grupos raciales, el grupo racial que corresponde a los animales 100% Holando, el grupo racial que corresponde a los animales con 75% Holando y el grupo racial que corresponde a los animales con un 50%, 25%, 12,5% de Holando. Los puntos azules corresponden a los cinco toros Jersey.

Estos grupos raciales son similares a los mismos detectados en los análisis del capítulo 3 y 4 donde se encontró que los fenotipos evaluados presentaron un comportamiento diferencial entre dichos grupos.

Por lo tanto es probable que los componentes principales y los grupos raciales (basados en la proporción de la raza Holando, calculada a través del pedigrí) permiten corregir por estructura poblacional en los modelos de asociación genética de manera similar.

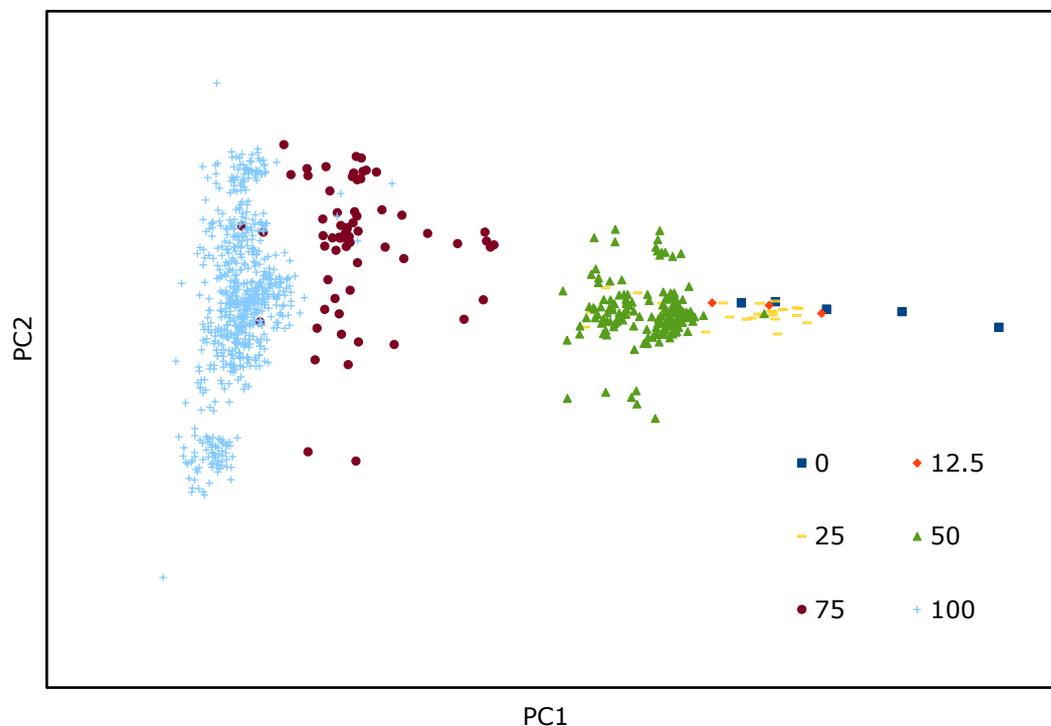


Figura 5.2. Estructura poblacional detectada por los dos primeros componentes principales (PC1 y PC2). Los diferentes colores muestran las diferencias en la composición racial medida mediante el porcentaje de Holando. Adaptado de Carignano, 2016.

5.4.2. Heredabilidad

La heredabilidad de un rasgo es la proporción de la varianza explicada por factores genéticos. La Tabla 5.2 muestra las estimaciones de los componentes de varianza y la heredabilidad para los rasgos evaluados según el modelo 1, el cual incluye en el ajuste del fenotipo el efecto del grupo racial (mlmi-CGR) y según el modelo 3 el cual no corrige por grupo racial (mlmi-SGR), siendo que ambos modelos consideran todos los cromosomas en el cálculo de la matriz de relaciones genómicas.

Se puede observar que cuando no se corrige el fenotipo por grupo racial la varianza residual es mayor, la varianza genética es menor y la heredabilidad resultante es menor para PL305, ProdG305, ProdP305 y PGm. En el caso del porcentaje de proteína ambos modelos arrojaron estimadores similares tanto para la varianza genética como para la varianza del error y, consecuentemente, la heredabilidad no se modificó.

Tabla 5.2. Estimadores de componente de varianza genética, varianza residual y heredabilidad para los rasgos productivos obtenidos con el modelo 1 y el modelo 3, incluyendo y excluyendo el efecto del grupo racial, respectivamente.

Rasgo ¹	Modelo ²	V(g) ³	V(e) ⁴	V(y)	h ²
PL305	Modelo1	67.290,98	345.610,65	412.901,63	0,163
	Modelo3	54.127,08	367.841,06	421.968,14	0,128
ProdG305	Modelo1	54,81	426,69	481,5	0,11
	Modelo3	49,15	443,45	492,6	0,10
ProdP305	Modelo1	70,64	382,31	452,95	0,16
	Modelo3	55,85	408,08	463,93	0,12
PGm	Modelo1	0,00169	0,06357	0,06526	0,03
	Modelo3	0,00156	0,06362	0,06518	0,02
PPm	Modelo1	0,00160	0,01663	0,01823	0,09
	Modelo3	0,00160	0,01664	0,01824	0,09

¹ PL305: Producción de leche acumulada a 305 días, PGm: porcentaje de grasa, ProdG305: Producción de grasa acumulada a 305 días, PPm: porcentaje de proteína, ProdP: Producción de proteína acumulada a 305 días.

² Modelo 1: modelo lineal mixto incluyendo el grupo racial en la corrección del fenotipo y calculado la matriz de relaciones genómicas incluyendo todos los cromosomas. Modelo 3: modelo lineal mixto excluyendo el grupo racial en la corrección del fenotipo y calculado la matriz de relaciones genómicas incluyendo todos los cromosomas.

³ Varianza Genética, ⁴ Varianza residual, h²: Heredabilidad.

5.4.3 Análisis de asociación

Una vez obtenidos las probabilidades asociadas (P) a los test de hipótesis que prueban la significancia de cada uno de los SNPs, se graficó el $-\log_{10}(P)$ en función de cada SNPs (Gráfico Manhattan) para cada uno de los cuatro modelos de los cinco rasgos evaluados PL305, ProdG305, ProdP305, PGm y PPm (Figura 5.3, 5.5, 5.7, 5.9, 5.11 respectivamente). En cada gráfica se pueden observar el nivel de significación a nivel de genoma (5.94) y los niveles mínimo y máximo entre los 29 niveles de significación a nivel de cromosoma.

Al considerar un nivel de significación genómico no se encontró ningún SNP asociado significativamente en todas las variables fenotípicas evaluadas. Sin embargo, al utilizar un nivel de significación menos conservativo (cromosómico) algunos SNPs resultaron significativos.

A continuación de los gráficos manhattan de cada rasgo se muestran los gráficos Cuantil-Cuantil y los factores de inflación para la PL305, ProdG305, ProdP305, PGmy PPm (Figura 5.4, 5.6, 5.8, 5.10 y 5.12 respectivamente). La inflación de la estadística de asociación de los rasgos fenotípicos considerados, medida a través de λ , varió de 0,97 a 1,05.

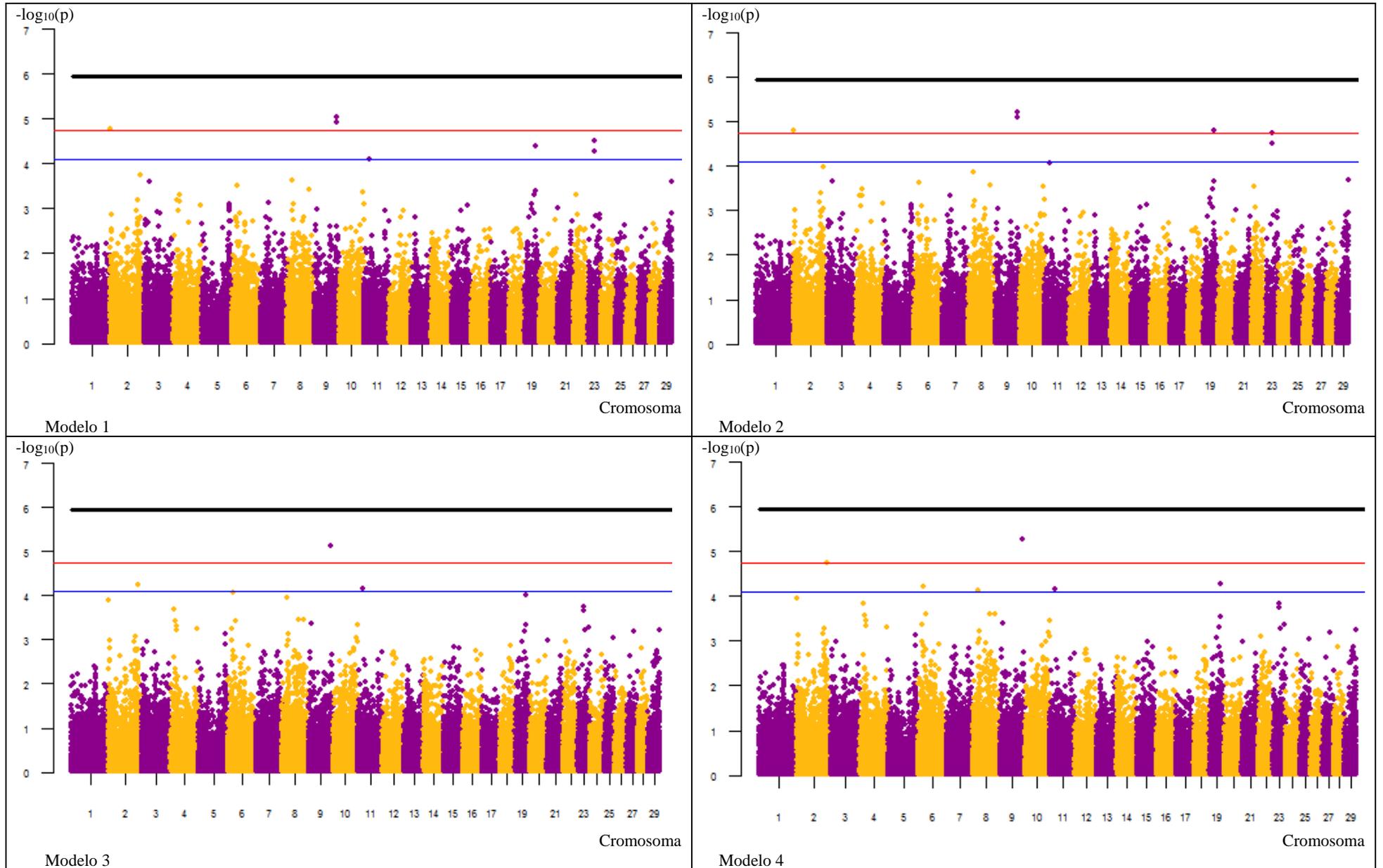


Figura 5.3. Gráficos Manhattan del análisis de asociación de genoma completo para la producción de leche acumulada a 305 días evaluado según los cuatro modelos. Modelo 1: mlmi-CGR, Modelo 2: mlme-CGR, Modelo 3: mlmi-SGR, Modelo 4: mlme-SGR.

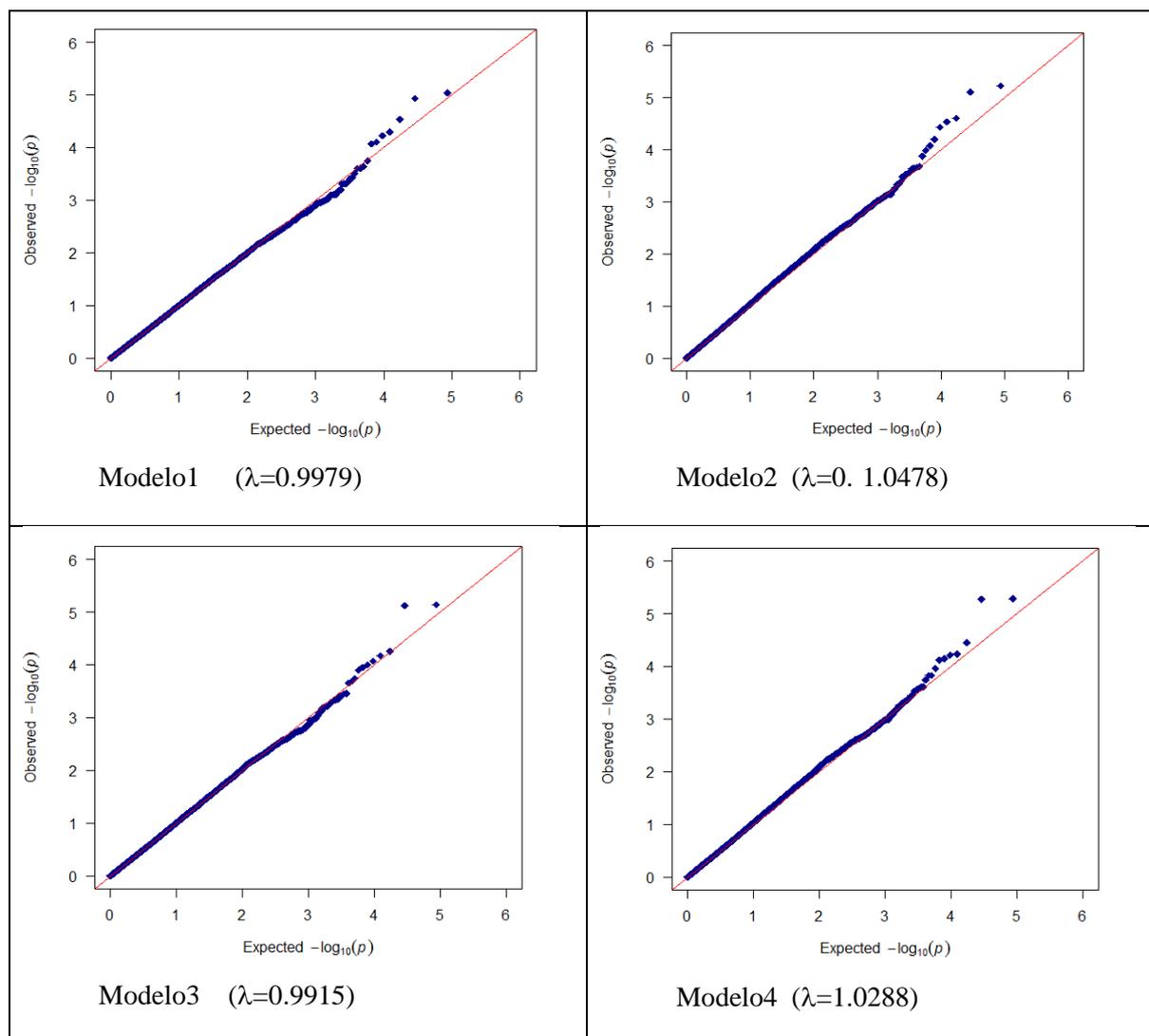


Figura 5.4. Gráficos Q-Q para leche. Modelo 1: mlmi-CGR, Modelo 2: mlme-CGR, Modelo 3: mlmi-SGR, Modelo 4: mlme-SGR.

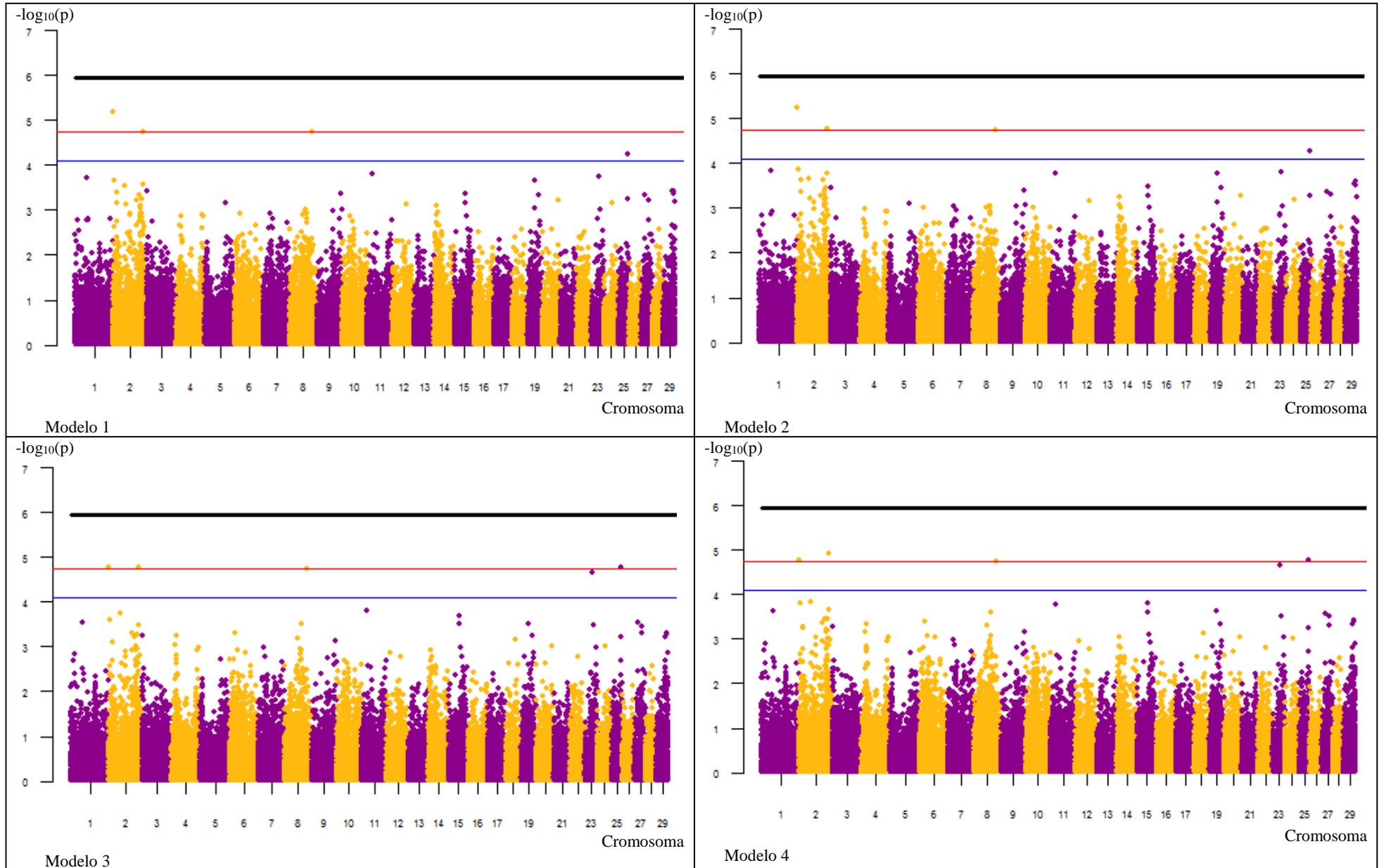


Figura 5.5. Gráficos Manhattan del análisis de asociación de genoma completo para la producción de grasa acumulada a 305 días evaluado según los cuatro modelos. Modelo 1: mlmi-CGR, Modelo 2: mlme-CGR, Modelo 3: mlmi-SGR, Modelo 4: mlme-SGR.

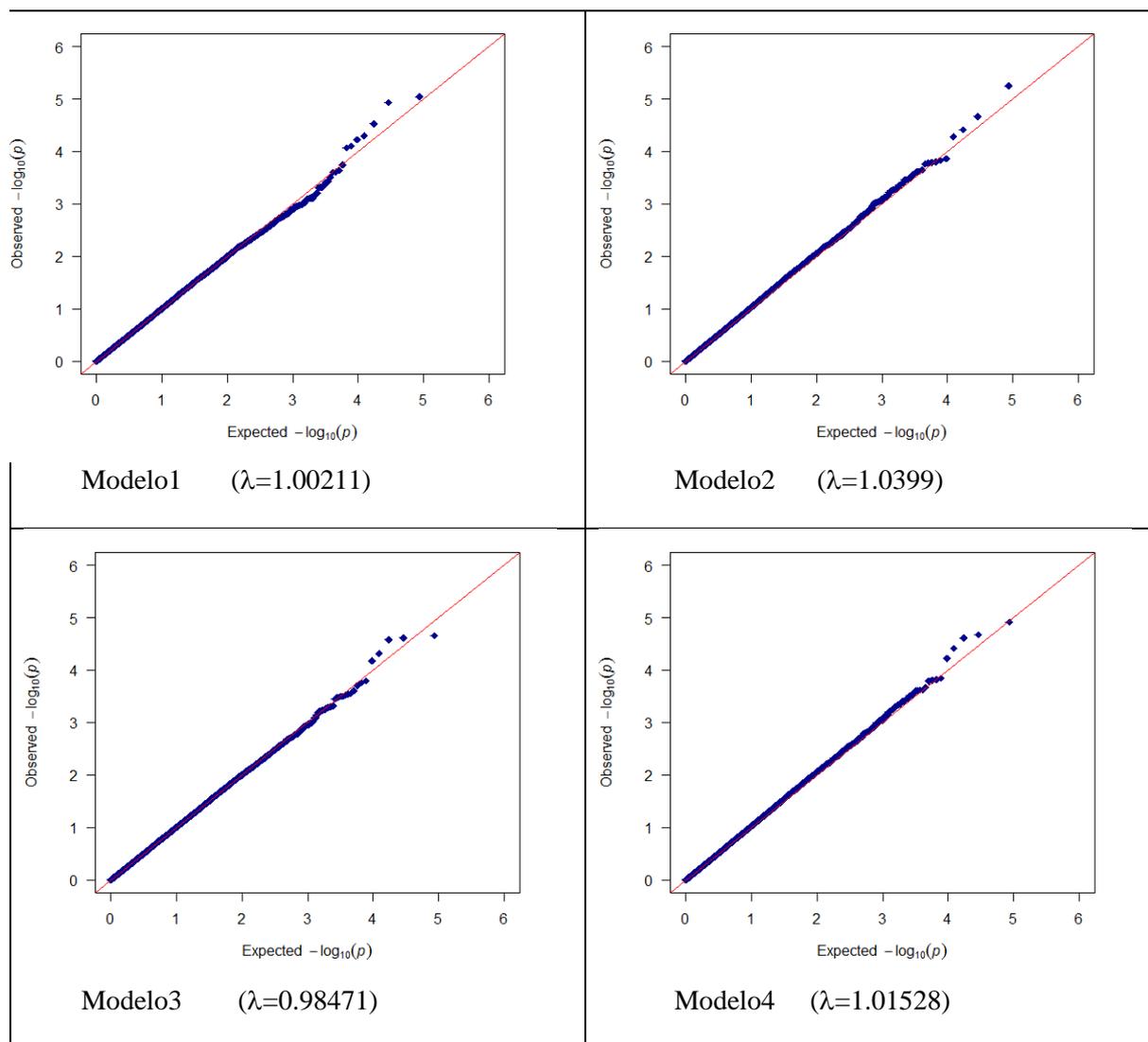


Figura 5.6. Gráficos Q-Q para producción de grasa. Modelo 1: mlmi-CGR, Modelo 2: mlme-CGR, Modelo 3: mlmi-SGR, Modelo 4: mlme-SGR.

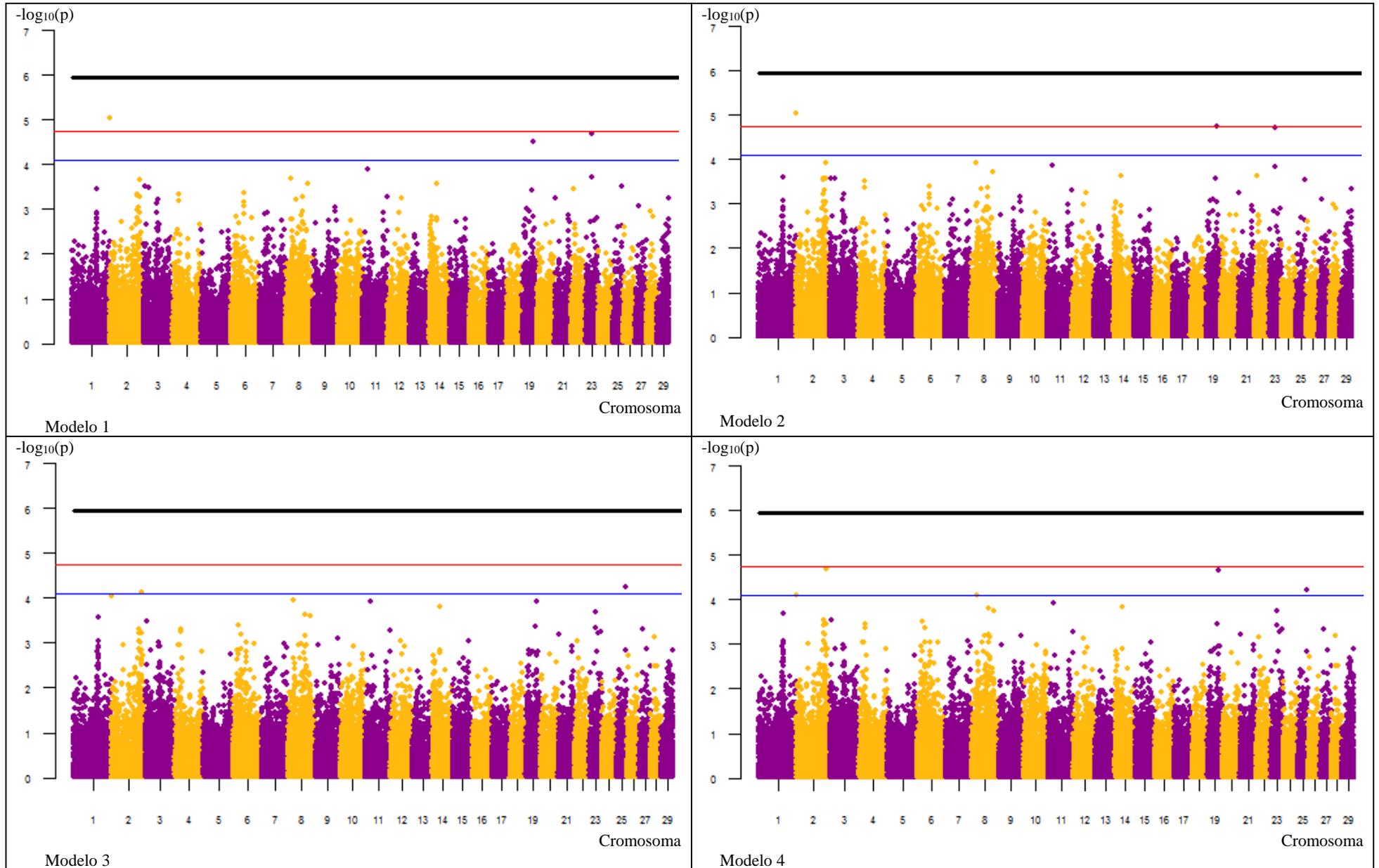


Figura 5.7. Gráficos Manhattan del análisis de asociación de genoma completo para la producción de proteína acumulada a 305 días evaluado según los cuatro modelos. Modelo 1: mlmi-CGR, Modelo 2: mlme-CGR, Modelo 3: mlmi-SGR, Modelo 4: mlme-SGR.

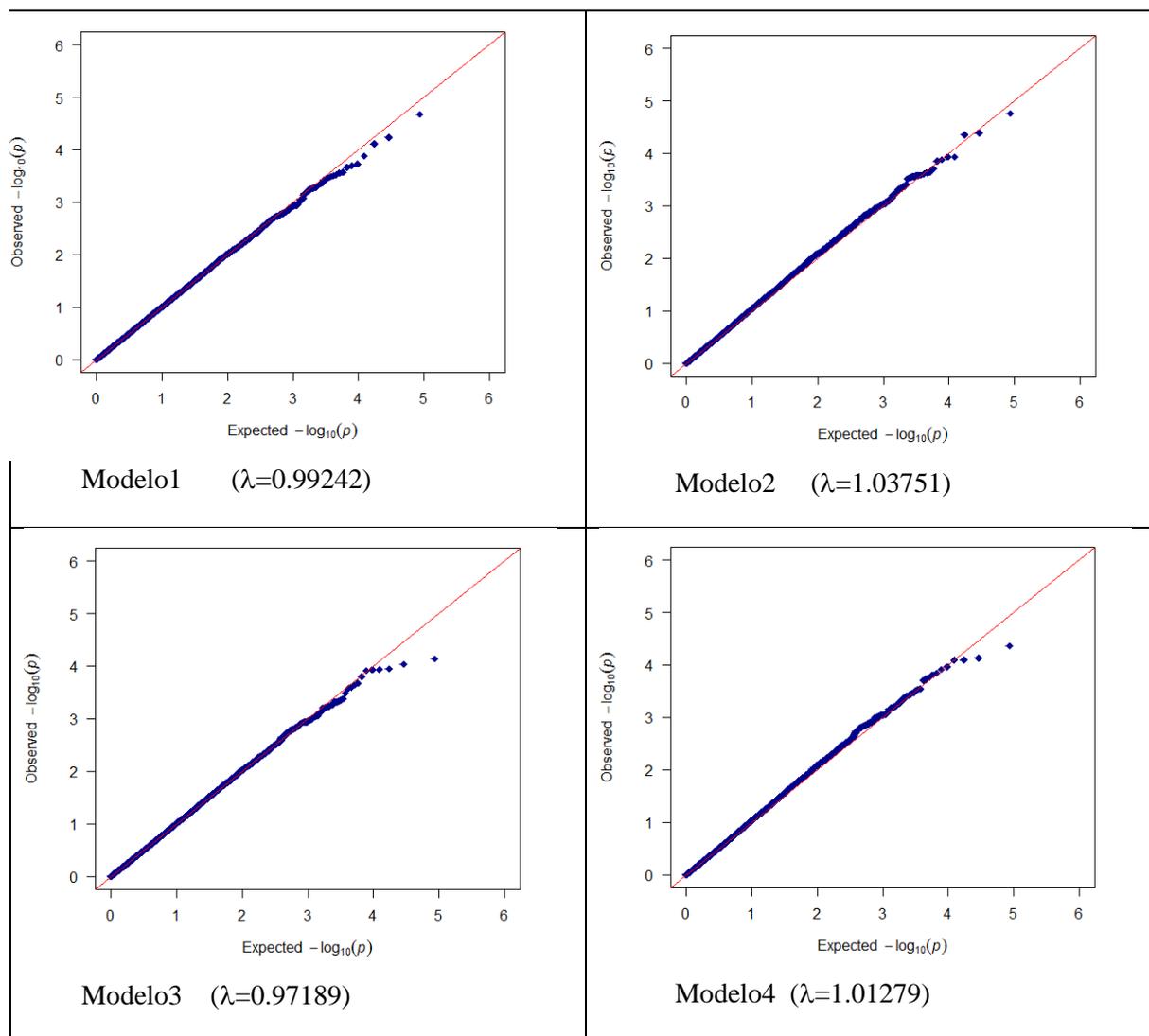


Figura 5.8. Gráficos Q-Q para producción de proteína. Modelo 1: mlmi-CGR, Modelo 2: mlme-CGR, Modelo 3: mlmi-SGR, Modelo 4: mlme-SGR.

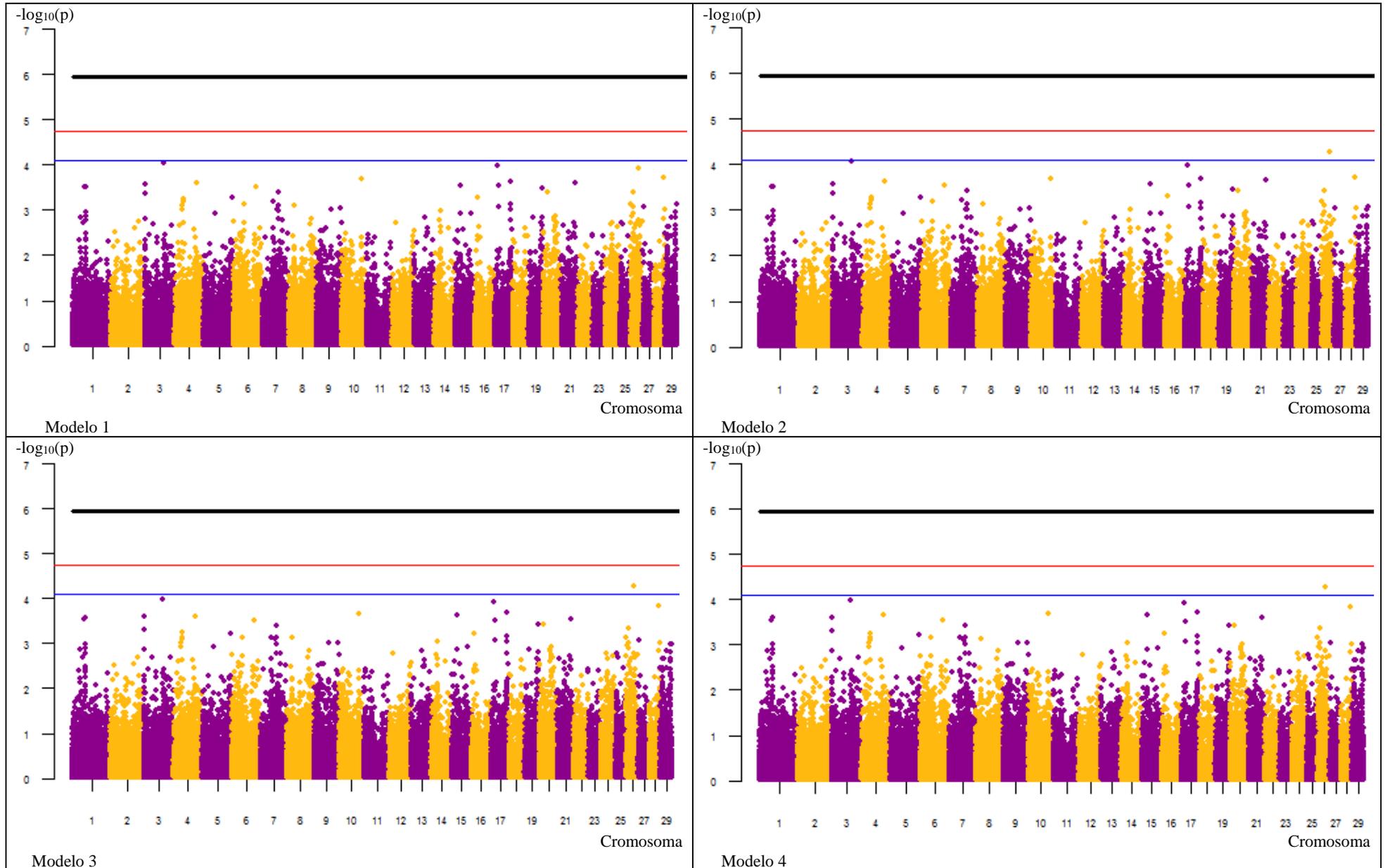


Figura 5.9. Gráficos Manhattan del análisis de asociación de genoma completo para el porcentaje de grasa evaluado según los cuatro modelos. Modelo 1: mlmi-CGR, Modelo 2: mlme-CGR, Modelo 3: mlmi-SGR, Modelo 4: mlme-SGR.

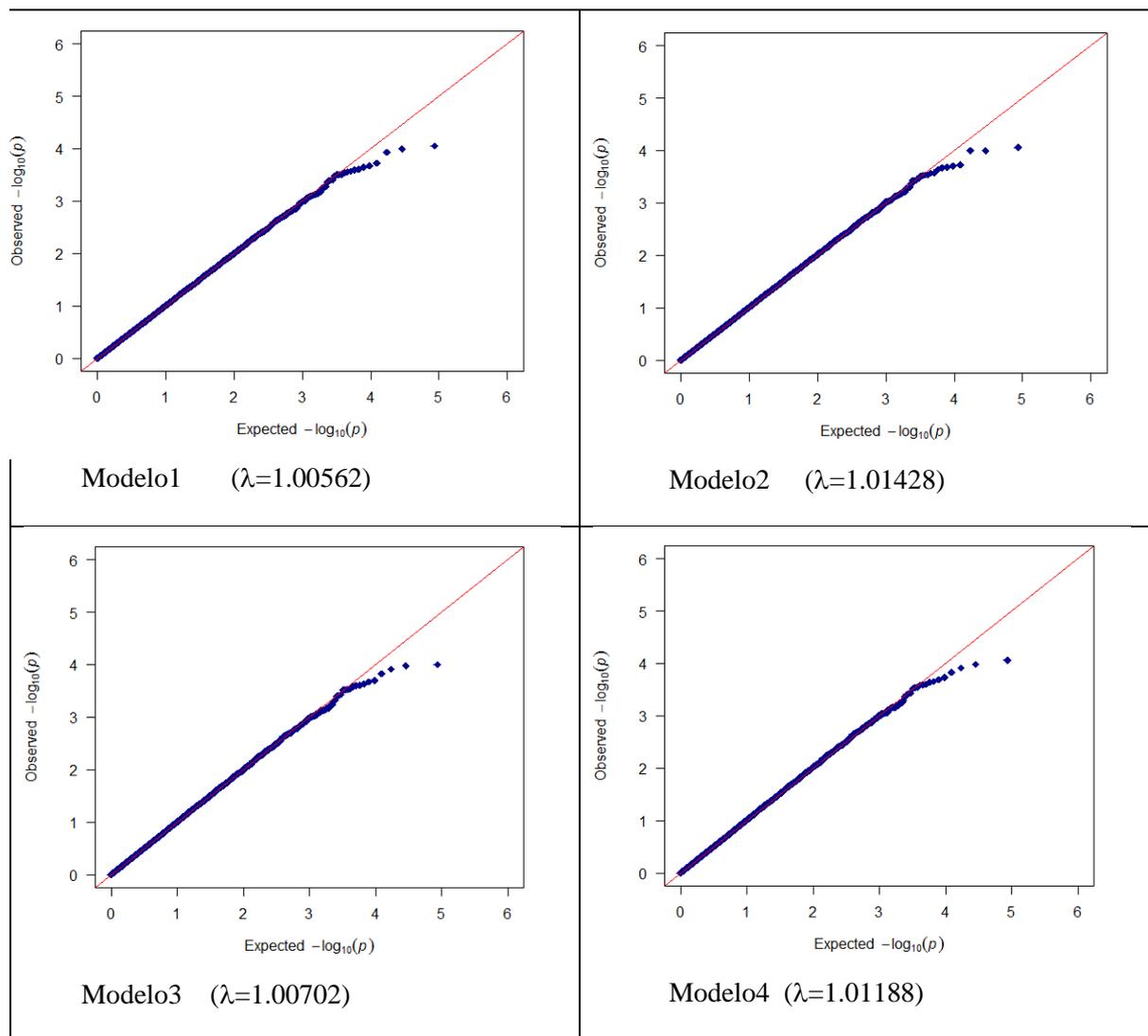


Figura 5.10. Gráficos Q-Q para porcentaje de grasa. Modelo 1: mlmi-CGR, Modelo 2: mlme-CGR, Modelo 3: mlmi-SGR, Modelo 4: mlme-SGR.

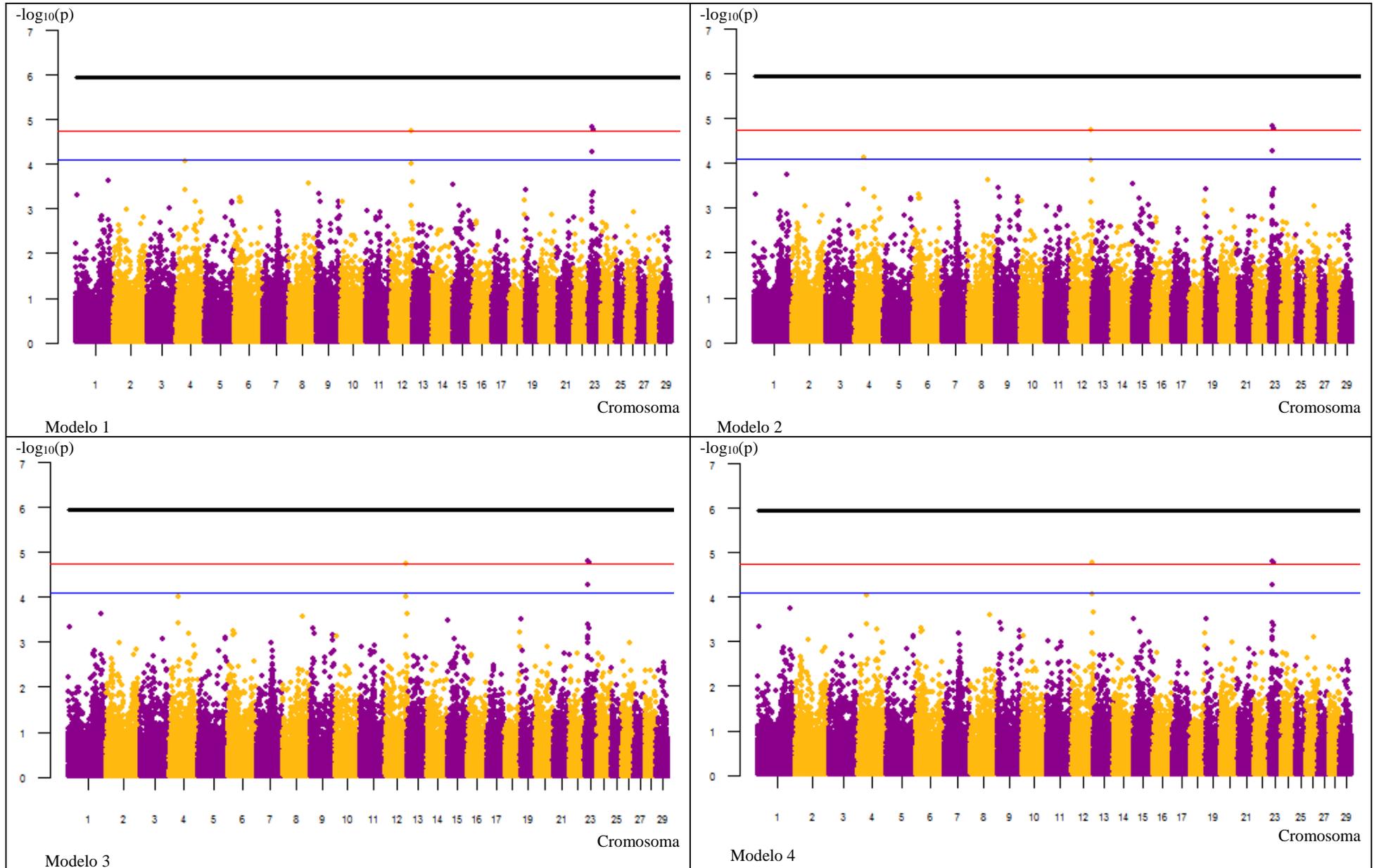


Figura 5.11. Gráficos Manhattan del análisis de asociación de genoma completo para el porcentaje de proteína evaluado según los cuatro modelos. Modelo 1: mlmi-CGR, Modelo 2: mlme-CGR, Modelo 3: mlmi-SGR, Modelo 4: mlme-SGR.

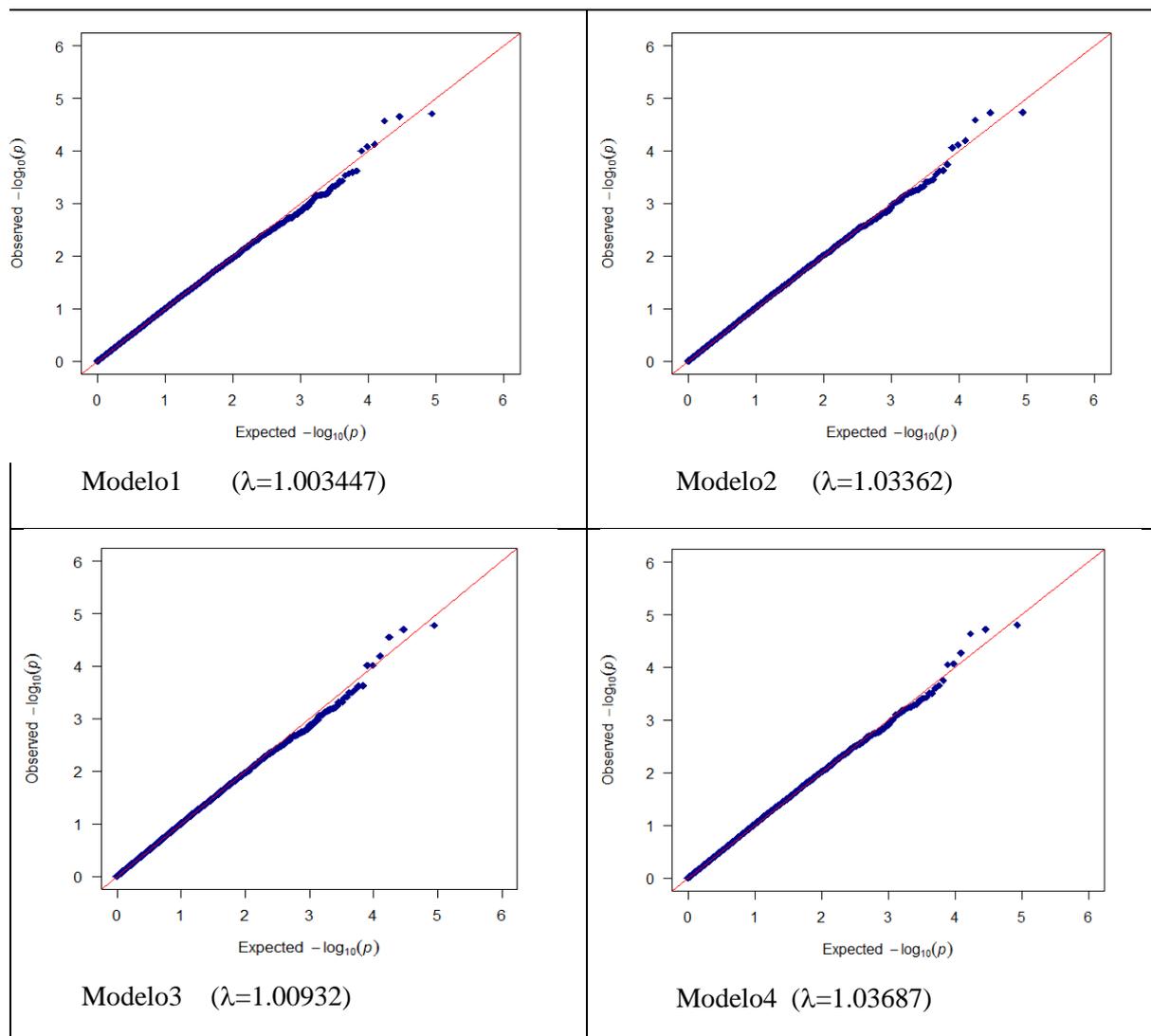


Figura 5.12. Gráficos Q-Q para porcentaje de proteína. Modelo 1: mlmi-CGR, Modelo 2: mlme-CGR, Modelo 3: mlmi-SGR, Modelo 4: mlme-SGR.

SNPs significativos

La Tabla 5.3 muestra los SNPs con un efecto estadísticamente significativo (a nivel cromosómico) en al menos uno de los modelos GWAS utilizados para cada uno de los rasgos evaluados. Las columnas muestran la identificación del SNP, el cromosoma al que pertenece, la posición del mismo según el ensamblado del genoma bovino UMD3.1 y el símbolo asterisco indica si el SNP resultó significativo en el modelo correspondiente.

Para la PL305 días, el GWAS reveló siete SNPs estadísticamente significativos en al menos uno de los 4 modelos. Dos SNPs se encontraron en el cromosoma 2 (rs42361465 y rs110115317), los cuales también resultaron significativos para la ProdG305 y ProdP305 (Tabla 5.3).

Como dato adicional, la heredabilidad para los tres rasgos, PL305, ProdG305 y ProdP305 estimada según el modelo 1 (utilizando todos los cromosomas en el cálculo de la matriz de relaciones genómicas (G)) fue de 0,16, 0,11 y 0,16 respectivamente (Tabla 5.2). Sin embargo la heredabilidad para los tres rasgos excluyendo el cromosoma 2 en el cálculo de G (modelo 2) fue de 0,15, 0,10 y 0,15 respectivamente (Tabla 5.4). Es decir el cromosoma 2 hace un aporte a la variabilidad genética de dichos rasgos.

En el cromosoma 8 se hallaron dos SNPs con efectos significativos sobre la ProdG305 (rs41579577, Tabla 5.3). La estimación de la heredabilidad no varió del modelo 1 al modelo 2.

En el cromosoma 9 se hallaron dos SNPs con efectos significativos sobre la PL305, (rs41588175 y rs110089293, Tabla 5.3). La estimación de la heredabilidad no varió del modelo 1 al modelo 2.

En el cromosoma 19, un SNP tuvo un efecto significativo sobre la PL305 y también sobre la ProdP305 (rs41916376, Tabla 5.3). A este dato se suma el hecho de que la estimación de la heredabilidad para PL305 disminuyó de 0,16 a 0,15 calculada a partir del modelo 1 y el modelo 2 respectivamente y disminuyó de 0,16 a 0,14 para la ProdG305, es decir que el cromosoma 19 hace un aporte a la variabilidad genética de dichos rasgos (Tabla 5.2 y Tabla 5.4).

En el cromosoma 12, un SNP tuvo un efecto significativo sobre el PPM (rs42757803, Tabla 5.3). Adicionalmente, la estimación de la heredabilidad para el PPM disminuyó de 0,09 a 0,08 al excluir dicho cromosoma del cálculo de G (Tabla 5.2 y Tabla 5.4).

En el cromosoma 23 se hallaron seis SNPs con efectos significativos, uno de ellos asociado a la PL305 (rs109187082, Tabla 5.3), uno asociado tanto a la PL305 como a la ProdP305 (rs41622396, Tabla 5.3), uno asociado a la ProdG305 (rs41643455, Tabla 5.3) y tres asociados al PPM, (rs41667512, rs110640814 y rs109274022, Tabla 5.3). Adicionalmente, la estimación de la heredabilidad para la ProdP305 disminuyó de 0,16 a 0,15 al excluir dicho cromosoma del cálculo de G (Tabla 5.2 y Tabla 5.4) y la estimación de la heredabilidad para el PPM disminuyó de 0,09 a 0,08. La estimación de la heredabilidad para los rasgos PL305 y ProdG305, no varió del modelo 1 al modelo 2.

En el cromosoma 25 se encontró un SNP con efecto significativo sobre la ProdG305 y también sobre la ProdP305 (rs110161645, Tabla 5.3). La estimación de la heredabilidad de ambos rasgos no varió del modelo 1 al modelo 2.

En el cromosoma 26 se encontró un SNP con efecto significativo sobre el PGm (Tabla 5.3) y la estimación de la heredabilidad disminuyó de 0,03 a 0,02 al excluir dicho cromosoma del cálculo de G (Tabla 5.2 y Tabla 5.4).

Tabla 5.3: SNPs que superaron el umbral de significancia establecido en al menos uno de los modelos de análisis de asociación de genoma completo realizado para cada carácter fenotípico estudiado.

PL305 ¹			Modelos ²			
SNP_ID ³	CHR ⁴	Posición ⁵	Modelo1	Modelo2	Modelo3	Modelo4
rs42361465	2	577898	*	*		
rs110115317	2	127309459				*
rs41588175	9	95759337	*	*	*	*
rs110089293	9	95789766	*	*	*	*
rs41916376	19	46552691	*	*		*
rs109187082	23	24157504	*	*		
rs41622396	23	25642674	*	*		
ProdG305¹						
rs42361465	2	577898	*	*	*	*
rs110115317	2	127309459	*	*	*	*
rs41579577	8	91443463	*	*	*	*
rs41643455	23	33151313			*	*
rs110161645	25	39424763	*	*	*	*
ProdP305¹						
rs42361465	2	577898	*	*		
rs110115317	2	127309459				*
rs41916376	19	46552691	*	*		*
rs41622396	23	25642674	*	*		
rs110161645	25	39424763			*	*
PGm¹						
rs109514716	26	33778915		*	*	*
PPm¹						
rs42757803	12	88586618	*	*	*	*
rs41667512	23	17358665	*	*	*	*
rs110640814	23	18081990	*	*	*	*
rs109274022	23	19349032	*	*	*	*

¹ PL305: Producción de leche acumulada a 305 días, PGm: porcentaje de grasa, ProdG305: Producción de grasa acumulada a 305 días, PPM: porcentaje de proteína, ProdP: Producción de proteína acumulada a 305 días.

² Modelo1: mlmi-CGR, Modelo2: mlme-CGR, Modelo3: mlmi-SGR, Modelo4: mlme-SGR.

³ SNP_ID: Identificación del SNP basada en dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>),

⁴ CHR: Número de cromosoma,

⁵ Ubicación del SNP según el ensamblado del genoma bovino UMD3.1 en pares de bases,

* Nivel de significación: el SNP resultó significativo cuando el Pvalue < α^* . $\alpha^* = \alpha / \text{número de SNPs dentro del cromosoma al que pertenece el SNP que se está testando (nivel de significación a nivel de cromosoma)}$.

Tabla 5.4. Estimadores de componentes de varianza genética, varianza residual y heredabilidad obtenidos con el modelo 2, modelo lineal mixto incluyendo el grupo racial en la corrección del fenotipo y calculado la matriz de relaciones genómicas excluyendo en cromosoma donde se ubica el SNP que se está testando.

Rasgo ¹	Cromosoma excluido	V(G) ²	V(e) ³	h ²
PL305	2	61.696,20	350.349,42	0,150
	9	64.278,96	348.132,34	0,156
	19	61.652,14	350.361,27	0,150
	23	65.609,08	347.001,69	0,159
ProdG305	2	48,53	432,46	0,101
	8	50,40	430,64	0,105
	23*	54,41	427,07	0,113
	25	54,41	427,08	0,113
ProdP305	2	65,68	386,64	0,145
	19	64,60	387,43	0,143
	23	67,81	384,72	0,150
	25*	71,14	381,88	0,157
PGm	26	0,00151	0,06375	0,023
PPm	12	0,00151	0,01671	0,083
	23	0,00143	0,01678	0,079

¹ PL305: Producción de leche acumulada a 305 días, PGm: porcentaje de grasa, ProdG305: Producción de grasa acumulada a 305 días, PPM: porcentaje de proteína, ProdP: Producción de proteína acumulada a 305 días.

² Varianza Genética, ³ Varianza del error, h²: Heredabilidad.

* El modelo 2 no encontró SNPs significativos en este cromosoma.

El QTL más reconocido en ganado lechero, situado en el cromosoma 14, contiene el gen *DGATI*, el cual se ha asociado con rasgos de producción y calidad de la leche, principalmente, con el porcentaje de grasa (Fontanesi y col., 2014; Wang y col., 2012; Grisart y col., 2002). Debido a que en el cromosoma 14 no se halló ninguna asociación significativa con el porcentaje de grasa, según los umbrales a nivel genómico y cromosómico utilizados en este estudio, se decidió investigar SNPs con asociación sugestiva a partir de considerar un menor nivel de significación ($\alpha = 0,01$). De esta manera, se pretendió identificar potenciales regiones genómicas de efectos pequeños sobre el carácter. La Tabla 5.5 muestra los SNPs con un efecto sugestivo sobre el porcentaje de grasa según cada modelo de GWAS empleado. Las columnas muestran la identificación del SNP, la posición del mismo según el ensamblado del genoma bovino UMD3.1 y el símbolo asterisco indica si el SNP resultó significativo en el modelo correspondiente.

Tabla 5.5. SNPs con un efecto sugestivo sobre el porcentaje de grasa, detectados en los modelos de análisis de asociación de genoma completo para el cromosoma 14.

Porcentaje de grasa		Modelos ¹			
SNP_ID ²	Posición ³	Modelo1	Modelo2	Modelo3	Modelo4
rs111011634	4606904	*	*	*	*
rs41720909	19030974	*	*	*	*
rs41722380	19250398	*	*	*	*
rs41722033	25425357	*	*	*	*
rs42839873	25731992	*	*	*	*
rs41665905	25771436	*	*	*	*
rs41665281	25857110	*	*	*	*
rs42404949	26949215	*	*	*	*
rs42403990	27115079	*	*	*	*
rs42893396	27296663	*	*	*	*
rs43736374	61848462	*	*	*	*

¹ Modelo1: mlmi-CGR, Modelo2: mlme-CGR, Modelo3: mlmi-SGR, Modelo4: mlme-SGR.

² SNP_ID: Identificación del SNP basada en dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>),

³ Ubicación del SNP según el ensamblado del genoma bovino UMD3.1 en pares de bases,

* Nivel de significación sugestivo: Pvalue < $\alpha=0,01$.

Genes asociados

La Tabla 5.6 muestra los SNPs que resultaron tener un efecto estadísticamente significativo sobre al menos uno de los rasgos estudiados y la anotación génica asociada. En la misma, se puede observar la identificación del SNP, el cromosoma al que pertenece, la posición, el tipo de variante que representa según su ubicación con relación a la anotación génica, el símbolo del gen potencialmente asociado, la descripción del mismo y el rasgo sobre el cual tuvo un efecto significativo.

La estrategia para asociar los genes fue la siguiente:

- 1) que la variante se encuentre dentro del gen, para los SNPs de este análisis en esta condición todos cayeron en intrones (Intrónica);
- 2) que la variante se ubique en una región regulatoria del gen (se considera 0-20 Kb corriente arriba y abajo del gen): en este caso el tipo de variante es Intergénica regulatoria y
- 3) que la variante se ubique entre 20-55Kb (relacionado con la distancia máxima hasta donde cae el desequilibrio de ligamiento según lo calculado para esta población) del gen más cercano, en este caso el tipo de variante es Intergénica.

Tabla 5.6. Genes potencialmente asociados a los caracteres productivos de leche.

SNP_ID ¹	CHR ²	Posición ³	Tipo de variante ⁴	Gen asociado (símbolo) ⁵	Símbolo	Rasgo ⁶
rs42361465	2	577898	Intrónica	<i>OCA2</i>	OCA2 melanosomal transmembrane protein	PL305 ProdG305 ProdP305
rs110115317	2	127309459	Intrónica	<i>LIN28A</i>	lin-28 homolog A	PL305 ProdG305 ProdP305
rs41579577	8	91443463	Intergénica	<i>CDK20</i>	cyclin dependent kinase 20	ProdG305
rs41588175	9	95759337	Intergénica regulatoria	<i>ZDHHC14</i>	zinc finger DHHC-type containing 14	PL305
rs110089293	9	95789766	Intergénica regulatoria	<i>RF00100</i>	small nuclear RNA	PL305
rs42757803	12	88586618	Intergénica	<i>IRS2</i>	insulin receptor substrate 2	PPm
rs41916376	19	46552691	Intrónica	<i>MAPT</i>	microtubule associated protein tau	PL305 ProdP305
rs41667512	23	17358665	Intergénica	<i>VEGFA</i>	vascular endothelial growth factor A	PPm
rs41643455	23	33151313	Intrónica	<i>DCDC2</i>	doublecortin domain containing 2	ProdG305
rs109274022	23	19349032	Intergénica regulatoria	<i>CLIC5</i>	chloride intracellular channel 5	PPm
rs109187082	23	24157504	Intrónica	<i>PKHD1</i>	PKHD1, fibrocystin/polyductin	PL305
rs110640814	23	18081990	Intergénica	<i>TMEM151B</i>	transmembrane protein 151B	PPm
rs41622396	23	25642674	Intrónica	<i>LOC525599</i>	butyrophilin family member	PL305 ProdP305
rs110161645	25	39424763	Intergénica regulatoria	<i>TNRC18</i>	trinucleotide repeat containing 18	ProdG305 ProdP305
rs109514716	26	33778915	Intrónica	<i>TCF7L2</i>	transcription factor 7 like 2	PGm

¹ SNP_ID: Identificación del SNP basada en dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>),

² CHR: Número de cromosoma

³ Ubicación del SNP según el ensamblado del genoma bovino UMD3.1 en pares de bases,

⁴ Intrónica: SNP posicionado dentro del gen; Intergénica regulatoria: SNP posicionado entre 0-20 Kb corriente arriba o abajo de un gen; Intergénica: SNP posicionado entre 20-55Kb del gen más cercano,

⁵ Símbolo del gen según UniprotKB (<http://www.uniprot.org/>),

⁶ PL305: Producción de leche acumulada a 305 días, PGm: porcentaje de grasa, ProdG305: Producción de grasa acumulada a 305 días, PPm: porcentaje de proteína, ProdP: Producción de proteína acumulada a 305 días.

El 47% de los SNP significativos se encuentra en regiones intrónicas según el criterio establecido, es decir dentro del gen, el 26,5% corresponde a variantes ubicadas en regiones intergénicas regulatorias, mientras que el 26,5% se adjudica a variantes en posiciones intergénicas.

La Tabla 5.7 muestra los SNPs que resultaron tener un efecto sugestivo sobre el porcentaje de grasa, la identificación del SNP, la posición del mismo (según el ensamblado del genoma bovino UMD3.1), el tipo de variante según la ubicación con relación al gen, el símbolo del gen potencialmente asociado y una breve descripción del mismo.

Tabla 5.7. Genes asociados al porcentaje de grasa resultado de niveles de significancia sugestivos.

SNP_ID ¹	Posición ²	Tipo de variante ³	Gen asociado (símbolo) ⁴	Símbolo
rs111011634	4606904	Intrónica	<i>TRAPPC9</i>	<i>trafficking protein particle complex 9</i>
rs41720909	19030974	Intergénica	-	<i>micro RNA</i>
rs41722380	19250398	Intergénica	-	<i>micro RNA</i>
rs41722033	25425357	Intergénica	<i>RF00026</i>	<i>U6 non-coding small nuclear RNA</i>
rs42839873	25731992	Intergénica	<i>IMPAD1</i>	<i>inositol monophosphatase domain containing 1</i>
rs41665905	25771436	Intergénica		
rs41665281	25857110	Intergénica	<i>FAM110B</i>	<i>FAM110B family with sequence similarity 110 member B</i>
rs42404949	26949215	Intergénica regulatoria	<i>TOX</i>	<i>thymocyte selection associated high mobility group box</i>
rs42403990	27115079	Intergénica		
rs42893396	27296663	Intergénica	<i>CA8</i>	<i>carbonic anhydrase 8</i>
rs43736374	61848462	Intergénica	<i>RF00619</i>	<i>U6atac minor spliceosomal RNA</i>

¹ SNP_ID: Identificación del SNP basada en dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>),

² Ubicación del SNP según el ensamblado del genoma bovino UMD3.1 en pares de bases,

³ Intrónica: SNP posicionado dentro del gen; Intergénica regulatoria: SNP posicionado entre 0-20 Kb corriente arriba o abajo de un gen; Intergénica: SNP posicionado entre 20-55Kb del gen más cercano,

⁴ Símbolo del gen según UniprotKB (<http://www.uniprot.org/>),

Estudio de ontología génica

Se realizó un estudio ontológico con todos los genes en las Tablas 5.6 y 5.7, con un posible efecto sobre los rasgos estudiados. La anotación funcional de cada uno de los genes identificados fue realizada mediante la utilización de la base de datos curada *PHANTER* (Thomas y col., 2003). *PHANTER* clasifica familias y subfamilias de proteínas en base a su función mediante la utilización de términos de Ontologías de genes (*Gene Ontology, GO*) (Ashburner y col., 2000).

Los genes representados por los SNP significativos fueron clasificados según el GO “Función Molecular” (MF) del sistema de clasificación de *PHANTER*. Un total de 5 MF “padres” fueron identificados. La Figura 5.13 muestra el porcentaje de genes asociados con características productivas según la función molecular. El 26 % de los genes estaban involucrados en actividades Unión y el 16% con una actividad catalítica. Es de notar que un mismo gen puede estar contenido en más de una clase.

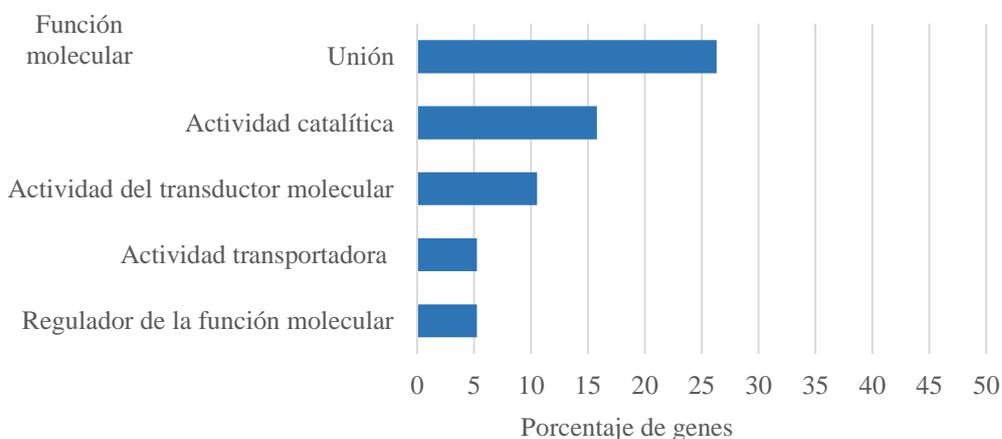


Figura 5.13. Distribución de la categoría de ontología génica “Función molecular” para los genes representados por los SNPs significativos en los GWAS para los rasgos productivos estudiados.

Posteriormente, se clasificaron los genes identificados bajo la categoría de ontología génica “Procesos Biológicos” (BP) en donde a cada gen se le asigna una identificación de acuerdo a su función dentro de una red de proteínas que en forma conjunta llevan adelante un determinado proceso dentro de la célula. Se hallaron 9 clases de términos “padres” según *PANTHER GO Slim* para BP, estos representan procesos celulares generales como, por ejemplo, los encontrados en el *set* de genes analizados, “Proceso celular” (32%) y/o “Localización” (21%). La distribución total de términos puede observarse en la Figura 5.14. Al igual que para la categoría MF, un mismo gen puede estar implicado con más de un término “padre”.

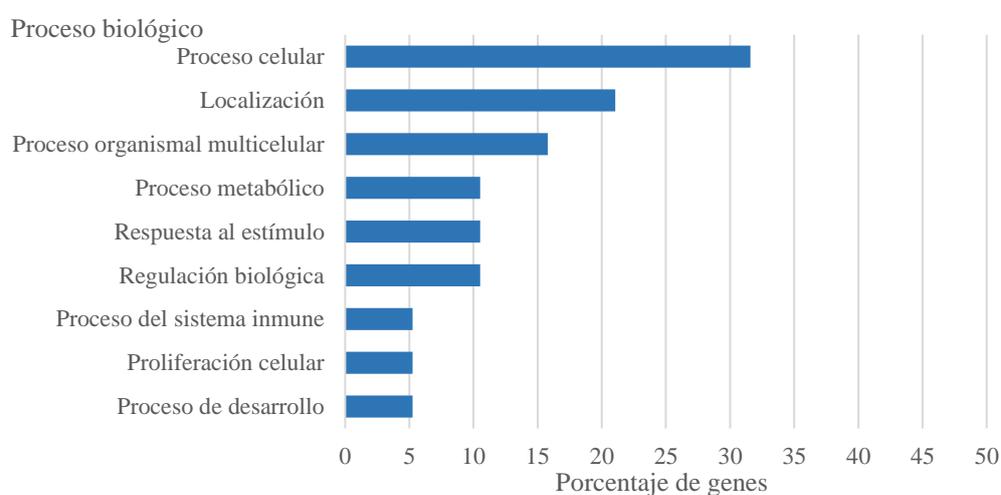


Figura 5.14. Distribución de la categoría de ontología génica “Procesos Biológicos” (BP) para los genes representados por los SNPs significativos en los GWAS para los rasgos productivos estudiados.

Los genes representados por los SNP significativos fueron clasificados según el GO “Componente celular” (CC) del sistema de clasificación de *PHANTER*. Un total de 5 CC “padres” fueron identificados (Figura 5.13). La categoría Célula es el término más representado (42%) dentro del *set* de genes analizados. En la Figura 5.13 se muestra la distribución los genes según CC. Es de notar que un mismo gen puede estar contenido en más de una clase. Al igual que para la categoría MF, un mismo gen puede estar implicado con más de un término “padre”.

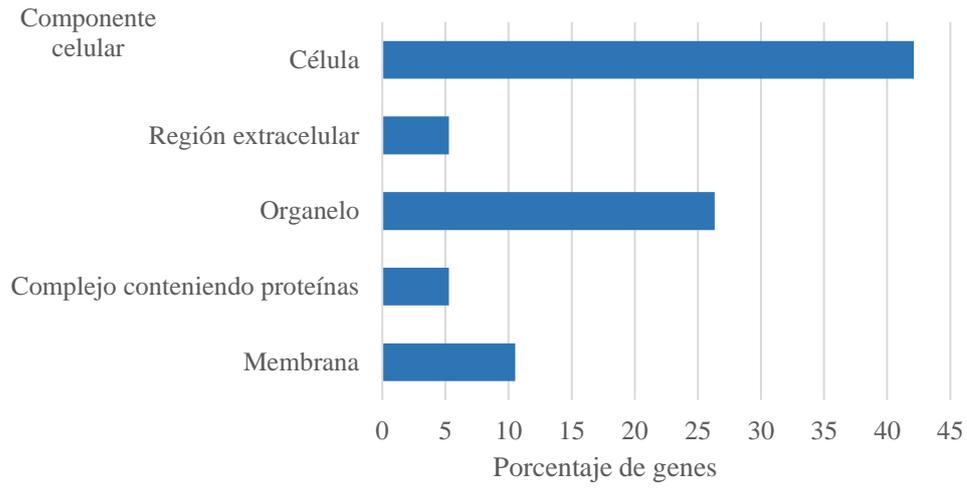


Figura 5.13. Distribución de la categoría de ontología génica “Componente celular” (CC) para los genes representados por los SNPs significativos en los GWAS para los rasgos productivos estudiados.

5.5 Discusión

El objetivo de este estudio fue realizar un análisis de asociación de genoma completo para características de producción de leche en ganado de Argentina bajo condiciones pastoriles.

Estudios previos sobre esta misma base de datos han sido reportados por Raschia (2015) cuyo objetivo fue identificar variantes alélicas asociadas a la producción de leche en bloques de genes candidatos y por Beribe y col. (2014) cuyo objetivo fue identificar regiones asociadas a la producción de grasa en el cromosoma 14 mediante análisis de asociación y el análisis combinado de ligamiento y desequilibrio de ligamiento. No se ha encontrado en la bibliografía otros estudios realizados con rasgos de producción en ganado lechero de la Argentina.

En este estudio, se evaluaron diferentes modelos de GWAS, considerando los distintos factores que afectan a los rasgos estudiados. A su vez, también se consideró la estructura poblacional debida a los diferentes grupos raciales presentes en la población considerando la inclusión o exclusión del efecto del grupo racial. Por último, se tuvieron en cuenta las relaciones de parentesco entre los animales evaluados mediante la incorporación de la matriz de relaciones genómicas calculada de dos maneras diferentes: teniendo en cuenta todos los cromosomas en la construcción de dicha matriz o excluyendo el cromosoma en el cual se encuentra el SNP que se está testando.

Al comparar dichos modelos mediante el factor de inflación genómico y al considerar valores inferiores a 1.05 como aceptables (Price y col., 2010), se observa que la inclusión de los distintos factores de acuerdo a los modelos empleados fueron efectivos para reducir la inflación del estadístico de prueba (Figuras 5.4, 5.6, 5.8, 5.10, 5.12).

Adicionalmente, para todos los rasgos fenotípicos evaluados, los factores de inflación genómica más bajos se corresponden con los modelos 1 y 3. En dichos modelos, el SNP probado está contenido en la matriz de relaciones genómicas. Por lo tanto, dicho SNP no solo contribuye a su efecto fijo de marcador único β , sino también al término de corrección aleatoria \mathbf{u} para la corrección de la posible estratificación de la población, asociada con las relaciones de parentesco entre los individuos. Si bien estos modelos serían los que mejor corrigen para los factores de confusión, la potencia para la detección de marcadores de SNP asociados significativamente estaría disminuida (Yang y col., 2014).

En este contexto estricto de corrección de modelos y utilizando el ajuste por comparaciones múltiples de Bonferroni a nivel de genoma, no se encontraron SNPs estadísticamente significativos asociados a ninguno de los caracteres productivos considerados. Sin embargo, utilizando un nivel de significancia menos conservativo e inspeccionando los gráficos QQs (desviación de los Pvalue de la distribución chi cuadrado), se identificaron un número de SNPs que estarían asociados con los caracteres productivos evaluados.

Las estimaciones de los componentes de varianza y de la heredabilidad correspondientes a la PL305, ProdG305, ProdP305 y PGM se vieron afectadas por la inclusión del efecto del grupo racial.

Analizando los modelos 1 y 3 (ambos considerando todos los cromosomas para el cálculo de matriz de relaciones genómicas) se encontró que el modelo 1 estima una varianza residual menor, al mismo tiempo que estima una mayor varianza genética y una heredabilidad mayor que el modelo 3.

Dicha diferencia es debida al hecho de que en el modelo 1, el fenotipo fue ajustado para la parte de la variabilidad debida a las diferencias raciales y al tener en cuenta dicho efecto la descomposición de la variabilidad en los componentes del error y genético se redistribuyen de manera que la estimación de la proporción de la variabilidad debida a la acción génica aditiva con relación a la variabilidad total es mayor que en el modelo 3.

Las estimaciones de heredabilidad obtenidas por el modelo 1 para los rasgos PL305, ProdG305, PGm, ProdP305 y PPM fueron de 0,16, 0,11, 0,16, 0,03 y 0,09 respectivamente.

La estimación para los rendimientos de leche, grasa y proteína fueron similares a las informadas por Lembeye y col. (2016a) para vacas de Nueva Zelanda de baja producción ordeñadas una vez al día (0,18, 0,15 y 0,11 respectivamente) y las informadas por Zaabza y col. (2017) para vacas tunecinas (0,15, 0,11, 0,13 respectivamente). Adicionalmente, Sneddon y col. (2015) analizando controles lecheros de vacas neozelandesas nacidas en 2009 reportaron una estimación de heredabilidad de 0,19, 0,12 y 0,13 cercana a la reportada en este estudio para los tres rasgos mencionados. Estimaciones más altas de heredabilidad, para el rendimiento de la leche, fueron encontradas por Lembeye y col. (2016b) con valores de 0,33 y 0,36 para vacas lecheras de una y dos ordeños al día, respectivamente.

Las heredabilidades estimadas para el porcentaje de grasa y proteína (0,03 y 0,09 respectivamente) fueron menores que la encontrada en la literatura, por ejemplo por Sabedot y col. (2018) (0,55 y 0,61, respectivamente) en el cual evaluaron la producción de vacas Jersey de primera lactancia en tambos con un sistema de alimentación en confinamiento en Brasil o por Montaldo y col. (2015) los cuales al evaluar la composición de grasa y proteína en vacas chilenas estimaron las heredabilidades en 0,55 para ambos rasgos. Para vacas lecheras Holstein iraníes se estimó la heredabilidad utilizando un modelo de regresión aleatoria mediante funciones polinómicas de Legendre para diferentes intervalos de los días en lactancia y obtuvieron estimaciones entre 0,053 y 0,232 para el porcentaje de grasa y entre 0,111 y 0,259 para el porcentaje de proteína (Khanzadeh y col., 2013).

Las estimaciones de heredabilidad varían entre los estudios y entre países debido a varias razones, siendo la más importante el tipo de datos y el modelo estadístico como se puede apreciar en Sneddon y col., 2015 donde comparan las estimaciones de heredabilidad mediante dos modelos, uno univariado y otro bi-variado. Existe una variación considerable entre países para las estimaciones de parámetros genéticos relacionados con los sistemas de gestión de tambos (Ojango y col., 2002).

A continuación, se realizó la búsqueda de genes cercanos a los SNPs significativos, los cuales podrían influir sobre algunos de los rasgos productivos evaluados o características relacionadas a los rasgos productivos lecheros. Para ello, se definieron diferentes regiones según la localización del SNP con respecto a la de los genes. Además, se tuvo en cuenta el desequilibrio de ligamiento calculado para este conjunto de animales. Como resultado, el 47% de los SNP se encontraron en regiones génicas, 26,5%

se ubicaron entre 0-20 Kb corriente arriba o abajo de un gen y el 26,5% restante entre 20-55 Kb corriente arriba o corriente abajo del gen más cercano.

Luego, se realizó una revisión bibliográfica para determinar la implicancia de los genes identificados en este estudio en relación a los rasgos productivos evaluados. En este sentido, se encontró que muchos de estos genes fueron asociados en estudios previos con rasgos productivos lecheros; ya sea de manera directa, o indirectamente a través de otras características relacionadas con las glándulas mamarias, la mastitis (clínica y/o el recuento de células somáticas) y ciertas enfermedades en bovinos.

Glándula mamaria:

En este estudio se observó que el SNP rs42757803, ubicado en la zona intergénica con respecto al gen *IRS2*, estaba asociado al porcentaje de proteína (Tabla 5.6). Resultados similares fueron reportados por Raven y col. (2014) al evaluar los genes implicados durante el desarrollo de la glándula mamaria. En dicho estudio, se analizaron los genes contenidos en ventanas de aproximadamente 200Kb alrededor de SNPs asociados con rasgos de producción de leche en ganado Holstein y Jersey Australiano (rendimiento de leche, grasa y proteína, porcentaje de grasa y porcentaje de proteína). Una alta cantidad de SNPs cercanos a *IRS2* resultaron asociados significativamente con el porcentaje de proteína y la producción de leche.

Ahora bien, el establecimiento de una lactancia normal es el resultado de una serie de procesos que ocurren tanto durante el embarazo como durante los primeros días del período posparto. Este proceso, denominado lactogénesis, es un programa de desarrollo durante el cual la célula secretora mamaria se prepara para el proceso de secreción de la leche. Entre las distintas hormonas que regulan el metabolismo de la glándula mamaria, la insulina tiene gran importancia debido a su estrecha relación con el metabolismo energético y proteico de los animales (Bauman, 2000; Kaneko, 1997) y un efecto sobre la producción y concentración de proteínas lácteas (Mackle y col., 1999; Griinari y col., 1997; McGuire y col., 1995).

El mecanismo a través del cual la insulina actúa dentro de las células y los tejidos se ha definido en gran medida en términos de efectos mediados por las proteínas sustrato del receptor de insulina (IRS) - 1 y -2 (Thirone y col., 2006). Lee y col. (2003) utilizando un modelo ratón, demostraron una elevada expresión de las proteínas IRS-1 e IRS-2 dentro de la glándula mamaria durante la lactancia.

Por su parte, Hadsell y col. (2007) reportaron que la expresión de *IRS1* e *IRS2* dentro de la glándula mamaria disminuía drásticamente con la involución mamaria. Esta evidencia, favorece la hipótesis de que estas proteínas serían inducidas en la glándula mamaria durante la lactogénesis.

Adicionalmente, en el presente estudio se asoció un SNP (rs110115317) localizado en el cromosoma 2 con la producción de leche, grasa y proteína acumulada a 305 (Tabla 5.6). Este SNP se encuentra ubicado dentro del gen *Lin28A*, el cual es un importante regulador de la sensibilidad a insulina y del metabolismo de la glucosa. El mecanismo de acción involucraría la des-represión de múltiples componentes de la vía de señalización insulina-PI3K-mTOR, entre los cuales se encuentra *IRS2* (Zhu y

col., 2011) y tal como se mencionó anteriormente, *IRS2* estaría involucrado en el metabolismo de la glándula mamaria.

Por otro lado, en este trabajo se encontró que un SNP (rs41667512) ubicado en el cromosoma 23 tuvo un efecto significativo sobre el porcentaje de proteína (Tabla 5.6). Este SNP se ubica dentro del gen *VEGFA*. *VEGFA* tiene un papel regulador esencial en las funciones secretora e inmunológica de la glándula mamaria (Alkafafy y col., 2012).

Cui y col. (2014) estudiaron la expresión diferencial global de genes entre vacas con valores fenotípicos extremos (altos vs bajos) de porcentaje de grasa y proteína. En dicho estudio, se identificaron genes que contribuyen a los rasgos de composición de la leche en el ganado lechero mediante el análisis de ontología génica y de las potenciales rutas metabólicas implicadas. Un total de 31 genes fueron involucrados en procesos biológicos específicos relacionados al metabolismo de las proteínas, el metabolismo de las grasas y el desarrollo de las glándulas mamarias. Entre ellos, 14 genes, dentro de los cuales se halla el gen *VEGFA*, no sólo se ubicaron dentro de las regiones QTL conocidas para PPM y PGM, sino que también estuvieron cerca de SNP significativos detectados para rasgos de producción de leche por estudios de GWAS previos (Cole y col., 2011; Kolbehdari y col., 2009).

El gen *TCF7L2* dentro del cual se ubica el SNP rs109514716 (cromosoma 26), que aquí se encontró asociado al porcentaje de grasa (Tabla 5.6), también fue hallado por Jiang y col. (2005) asociado con la producción de leche, grasa y proteína y porcentaje de grasa y proteína en vacas Holstein de Estados Unidos. Suchocki y col. (2016) encontraron que este gen estaba asociado a producción de leche. Adicionalmente ha sido asociado con el desarrollo de la glándula mamaria por Marete y col. (2018b).

En un estudio realizado por Zhou y col. (2014) se utilizó la tecnología RNA-Seq para examinar el transcriptoma de la glándula mamaria del ratón en el ciclo embarazo-lactancia-involución y definir los genes expresados diferencialmente durante las tres etapas de la mamogénesis. Durante el embarazo se identificó que, entre otros, el gen *TCF7L2* se encontraba altamente expresado.

Adicionalmente nosotros encontramos que el SNP rs41622396, ubicado en el cromosoma 23 dentro del gen *LOC525599* (Tabla 5.6), estaba asociado con la producción de leche y proteína acumulada a 305 días. *Loc525599* es un miembro de la familia de butirofilinas (BTN). La butirofilina es una glicoproteína ácida asociada con la membrana que rodea las partículas grasas en la leche bovina. La primera proteína descrita de dicha familia se expresó en las superficies apicales de las células secretoras en los tejidos mamaros en lactancia (Franke y col., 1981). Adicionalmente, Neira y Mather (1990) en un estudio de expresión génica en cerdos encontraron que la BTN se expresa al máximo en el tejido mamario lactante.

Otro resultado hallado en este estudio es que el SNP rs109187082 ubicado en el cromosoma 23 estaba asociado con la producción de leche (Tabla 5.6). Dicho SNP se encuentra ubicado dentro del gen *PKHD1*, el cual ha sido asociado al rasgo de ligamento central de la glándula mamaria (llamado también “soporte central” o “udder cleft” en inglés), en el ganado Holstein Canadiense (Kolbehdari y col., 2008). Este ligamento es uno de los componentes más importantes de la ubre, porque la mantiene unida al

abdomen del animal y, de esta manera, la misma es capaz de soportar altos rendimientos por varias lactaciones. Este hecho fue evidenciado en un estudio por Berry y col. (2004) donde se encontró que la correlación genética entre producción de leche y el ligamento central de la glándula mamaria es de 0,36. Esto indicaría que mientras mejor este posicionado el ligamento central mayor va a ser la producción de leche. Otros estudios hallaron una correlación genética de 0,06 en vacas Holstein Francés (Marete y col., 2018b) y de 0,15 en vacas Holstein Koreanas (Wasana y col., 2015).

Adicionalmente, es notable que *PKHDI* también fuera asociado con rasgos reproductivos y con determinadas patologías bovinas. Por un lado, Liu y col. (2017) encontraron este gen asociado a varios rasgos reproductivos, tales como edad a la primera inseminación, tasa de concepción a la primera inseminación, número de inseminaciones por concepción y tasa de no retorno.

Por otro, lado Carignano y col. (2018) encontraron que *PKHDI* estaba asociado a la infección por el virus de la leucemia bovina (BLV), en un subconjunto de vacas analizadas en este estudio.

El posible efecto del mismo gen *PKHDI* sobre la producción de leche y sobre el BLV, puede ser explicado por varios estudios que han mostrado un efecto negativo del BLV sobre la producción de leche y sobre la eficiencia reproductiva (Puentes y col., 2016). Por ejemplo, Norby y col. (2016) proporcionan evidencia de que la infección por BLV está asociada con una disminución en la producción de leche en vacas lecheras de Michigan al igual que Úsuga-Monroy y col. (2018) quienes hallaron que vacas lecheras Colombianas infectadas con el BLV tuvieron una menor producción por lactancia. Además, Brenner y col. (1989) encontraron que, en promedio, una vaca BLV negativa produce más leche, tiene una vida útil más larga y menos días abiertos por lactancia.

Con el objetivo de aumentar la producción de leche, la selección genética que se lleva adelante desde hace varias décadas, ha elevado la susceptibilidad del ganado lechero a las enfermedades y ha afectado negativamente a los rasgos de fertilidad (Windig y col., 2006; Pryce y col., 2004; Rauw y col., 1998; Pryce y col., 1997). Como consecuencia se ha hallado una correlación genética positiva moderada y desfavorable entre la producción de leche y la infección por BLV en ganado Holstein Estadounidense (Abdalla y col., 2016a; Abdalla y col., 2016b).

Paratuberculosis bovina. Dentro del cromosoma 9, se encontró que el SNP rs41588175, cercano al gen *ZDHHC14*, estaba asociado a la producción de leche (Tabla 5.6). Este gen fue asociado con la paratuberculosis bovina por MacGovern y col. (2019) en un estudio de GWAS en vacas Holstein-Friesian cuyo objetivo era identificar genes susceptibles a dicha infección.

Mastitis. El SNP rs110089293 ubicado en el cromosoma 9 fue asociado con la producción de leche (Tabla 5.6). Dicho SNP se encontraba en la región intergénica regulatoria con relación a *RF00100* (alias *7SK*), un ARN nuclear pequeño el cual presenta múltiple copias en el genoma.

Do y col. (2018) a través de un estudio de GWAS en ganado Holstein Canadiense, identificaron SNPs asociados con el contenido de colesterol y grasa de la leche. Estos autores, encontraron que

RF00100 es un gen anotado dentro de la región flanqueante de los SNPs significativos para ambos rasgos evaluados.

En otro estudio (Chen y col., 2015) se combinaron dos conjuntos de datos publicados de genes comunes expresados diferencialmente (DEG) con cambios similares en la expresión en el tejido mamario después de la provocación intramamaria con *E. coli* o *S. uberis* (las bacterias más comunes que causan inflamación de la glándula mamaria) con resultados de 7 estudios diferentes de GWAS de recuento de células somáticas de diferentes poblaciones lecheras. Se identificaron un total de 94 SNP significativos y se recuperaron los genes ubicados a 2 Mbp de los SNPs de la base de datos Ensembl, en base al ensamblaje UMD3.1. Entre dichos genes se encontró el gen *DCDC2* y *7SK* (este último hallado aquí en el cromosoma 7).

En este trabajo el gen *DCDC2* dentro del cual se ubicaba el SNP rs41643455 (cromosoma 23) fue asociado a la producción de grasa (Tabla 5.6). El mismo gen fue asociado con el recuento de células somáticas, la producción de proteína y la producción de leche (Ogorevc y col., 2009). Ogorevc y col. (2008) y Ogorevc y col. (2009) realizaron un mapa integrado de genes candidatos para la mastitis en ganado (mastitis clínica o número de células somáticas). Estos autores integraron datos de diferentes fuentes (con enfoque de estudio diferentes: QTL, estudios de asociación, experimentos de expresión, AFLP, miRNA y estudios epigenéticos) e identificaron regiones superpuestas presentando los resultados en forma de mapa genético. El gen *DCDC2* fue uno de los genes asociado con mastitis en un estudio de expresión y hallado dentro de una región QTL.

Rasgos reproductivos. Uno de los SNPs significativos en el cromosoma 2, dentro del gen *OCA2*, fue asociado con la producción de leche, grasa y proteína (Tabla 5.6).

En un estudio similar de GWAS en ganado Tailandés también encontraron que un SNP ubicado en la posición 487391 pb en el cromosoma 2 estaba asociado a la producción de leche a 305 días y reportaron que dentro de los 2500 pb se encontraba el gen *OCA2* (Laodim y col., 2017).

Por otro lado, Fortes y col. (2014) hallaron que *OCA2* probablemente influya en la reanudación de la ovulación después del parto (número de días desde el primer parto hasta la primera ovulación) en ganado de carne (vacas Australianas con un promedio de 2 años de edad, de dos poblaciones, Brahman y Compuesto Tropical), en un estudio que tuvo como objetivo identificar los genes, las vías y SNP asociados con el anoestro postparto, mediante análisis de asociación y estudio de expresión génica.

Cabe mencionar que *OCA2* es principalmente conocido por estar implicado en la melanogénesis, es uno de los genes más polimórficos involucrados en la síntesis de melanina (Visser y col., 2014; Brilliant y col., 2001). Los niveles de transcripción del gen *OCA2* están fuertemente correlacionados con las intensidades de pigmentación en varias especies como los humanos (Morice-Picard y col. 2014; Stefanaki y col., 2013; Sturm 2009), el ganado bovino (Dorshorst y col., 2015) y cerdos (Fernández y col., 2004).

El SNP rs41916376 ubicado en el cromosoma 19, dentro del gen *MAPT*, se asoció significativamente con la producción de leche y la producción de proteína (Tabla 5.6). Como antecedente, Moore y col. (2016) al identificar QTLs y variantes de secuencia asociadas con la fertilidad de las vacas lecheras Holstein Australianas hallaron que el gen *MAPT* se expresó diferencialmente entre dos grupos de vacas con fenotipos extremos para intervalo entre parto. Sin embargo, no hallaron SNPs significativos en la región de 1 Mb que rodea al gen.

Genes en el cromosoma 14

Con relación a los SNPs ubicados en el cromosoma 14, con un efecto con significancia sugestiva sobre el porcentaje de grasa, el SNP rs111011634 estaba ubicado dentro del gen *TRAPPC9* (Tabla 5.7), coincidente con los hallazgos de Buitenhuis y col. (2014) en ganado Holstein y Jersey Danés y de Wang y col. (2019) en ganado Holstein Chino. Ning y col. (2017) encontraron que *TRAPPC9* estaba asociado con porcentaje de grasa, porcentaje de proteína y con producción de leche en ganado Holstein Chino. En la revisión realizada por Nayeri y Stothard (2016) también encontraron que el gen *TRAPPC9* fue asociado con el porcentaje de grasa en vacas Holstein Canadienses (Ibeagha-Awemu y col., 2016) y con producción de leche, producción de grasa, producción de proteína y porcentaje de grasa en ganado Holstein Chino (Jiang y col., 2014).

En resumen, en este capítulo se han identificado un pequeño número de genes candidatos potenciales asociados a los rasgos productivos evaluados y complementando con la información publicada, hemos encontrado que dichos genes podrían estar implicados también en la expresión de otros rasgos (correlacionados con los rasgos productivos evaluados) tales como características de la glándula mamaria, mastitis, características reproductivas y enfermedades. Se podría profundizar sobre este tema realizando una análisis conjunto de los rasgos relacionados con mastitis, BLV, características reproductivas y productivas en un modelo multicausal con el objetivo de detectar QTLs que afecten a variables fenotípicas correlacionadas.

5.6 Conclusiones

Los resultados obtenidos aportan información adicional a los estudios de asociación previos y son el paso inicial en la construcción de una base de identificación de genes candidatos y variantes genéticas que subyacen los rasgos de producción de leche en la población estudiada.

El conocimiento de regiones genómicas relacionadas con la producción y composición de la leche en ganado de la Argentina, es un aporte inicial importante y pertinente a áreas como el mejoramiento genético animal en el cual se predice el mérito genético individual o valor de cría mediante la evaluación genómica. Más aún, considerando que la interacción genotipo por ambiente puede reducir la precisión de la predicción del mérito genético cuando los efectos de los segmentos cromosómicos (SNPs o QTLs) se estiman a partir de animales de otra población.

Capítulo 6

Discusión General

El objetivo general de esta tesis fue modelar curvas de lactancia y estimar rasgos de producción de leche para su aplicación en la identificación de regiones cromosómicas y genes asociados a dichos caracteres; en ganado Holando y cruza HolandoxJersey de la cuenca lechera central de la provincia de Santa Fe, Argentina. Esta tesis logró este objetivo general a través del desarrollo de los objetivos específicos planteados en cada capítulo. En el capítulo 3, entre los modelos de curva de lactancia analizados, el modelo de regresión aleatoria utilizando un polinomio ortogonal de Legendre fue el que presentó los mejores ajustes para los los cinco rasgos evaluados: la producción de leche, grasa y proteína, el porcentaje de grasa y proteína. En general los polinomios ortogonales de alto orden se caracterizan por una alta flexibilidad para ajustarse a la gran variabilidad de formas de las curvas de lactancia individuales (Bouallegue y col., 2015.). Sin embargo, queda pendiente analizar el potencial de las funciones *splines* (White y col., 1999) por su mayor flexibilidad en captar los cambios en las curvas y en la función de covarianza en la que se basan las estimaciones de correlaciones genéticas y ambientales. No obstante, debe ponerse especial énfasis en evaluar su capacidad de predicción debido a que por la gran flexibilidad que presenta puedes resultar deficiente cuando se presentan datos faltantes (Macciotta y col., 2010). Por otro lado, es perfectible el ajuste de la correlación entre medidas repetidas tanto de los controles lecheros dentro de la lactancia como entre lactancias del mismo individuo, evaluando diferentes estructuras para la matriz de varianza-covarianza de los errores que estime las correlaciones entre medidas repetidas tanto de los controles lecheros dentro de la lactancia como entre lactancias del mismo individuo.

Con el fin de determinar el mejor modelo para las curvas de producción, previamente en el Capítulo 2, se realizó la depuración de la base de datos de controles lecheros correspondientes a 41 tambos comerciales pertenecientes a una empresa láctea. En el proceso, se obtuvieron estadísticas descriptivas de parámetros reproductivos proveyendo, de esta manera, una caracterización del estado del sistema reproductivo de la unidad productiva. En el mismo capítulo se discutió que las medidas de tendencia central de los parámetros reproductivos se mantuvieron dentro de los valores esperables para el manejo planteado, sin embargo, se observó también una alta variabilidad.

En el Capítulo 4, se obtuvieron las estimaciones para la ProdL305, ProdG305 y ProdP305 y el PG305 y PP305. También, se evaluaron factores que influyen y determinan parte de la variabilidad de los rasgos estudiados, encontrándose que existen diferencias entre las producciones promedio de las lactancias de diferentes grupos raciales, lactaciones, estaciones y años de parto.

En el Capítulo 5, para los estudios de GWAS realizados se utilizaron modelos lineales mixtos corrigiendo el fenotipo por los efectos de los factores evaluados en los análisis previos tales como número de lactación, estación de parto y grupo de contemporáneo. También, se consideró la inclusión o no de la estructura poblacional debida a los diferentes grupos raciales presentes en la población estudiada.

Con relación a la estructura poblacional, Carignano (2016) encontró una diferenciación de la misma según el origen racial, a partir del análisis de componentes principales sobre la matriz de distancias

genéticas entre individuos (obtenida a partir de los SNPs). En este estudio los grupos raciales fueron definidos según la proporción de Holando calculada a partir del pedigree y los análisis de los efectos de la proporción de Holando sobre las curvas de lactancia en el Capítulo 3 y sobre las estimaciones de los rasgos por lactancia, en el Capítulo 4. Estos grupos raciales son similares a los observados por Carignano (2016).

En los modelos de GWAS también se tuvieron en cuenta las relaciones de parentesco entre los animales evaluados mediante la incorporación de la matriz de relaciones genómicas considerando dos escenarios: 1) incorporando todos los cromosomas en la construcción de dicha matriz (mlmi) y 2) excluyendo el cromosoma en el cual se encuentra el SNP que se está testando (mlme). Mejorar la potencia estadística ha sido uno de los puntos críticos de investigación de los métodos GWAS basados en MLM. Trabajos previos han demostrado que la inclusión del marcador candidato en el cálculo de la GRM puede conducir a la pérdida de dicha potencia (Listgarten y col., 2012; Lippert y col., 2011). Esta disminución de potencia se debe al doble ajuste del marcador candidato en el modelo, tanto como un efecto fijo probado para la asociación y como un efecto aleatorio como parte de la matriz de relaciones genómicas. Listgarten y col. (2012) se refirieron a este fenómeno como "contaminación proximal", demostrando que un modelo lineal mixto con el cromosoma en el cual se encuentra el SNP que se está testando excluido de la matriz de relaciones genómicas, es el enfoque matemáticamente correcto en el sentido de que arroja factores de inflación disminuidos. Chang y col. (2019) mostraron que excluir los SNPs flanqueantes en una ventana de 1 Mb alrededor del SNPs que se está testando aumenta el poder estadístico. En nuestro caso, se observaron factores de inflación aceptables (menores a 1,05, Price y col., 2010) para los 4 modelos planteados en cada rasgo estudiado. Por lo tanto, las desviaciones de los test estadísticos a lo largo del genoma pueden ser atribuidas a verdaderas asociaciones. En este contexto estricto de corrección de modelos y utilizando el ajuste por comparaciones múltiples de Bonferroni a nivel de cromosoma se hallaron 15 SNPs significativos.

Posteriormente, se identificaron una serie de genes según su localización en relación a los SNPs significativamente asociados a los caracteres evaluados, teniendo en cuenta el desequilibrio de ligamiento calculado para este conjunto de animales. Mediante la anotación funcional y revisión bibliográfica dichos genes fueron potencialmente asociados con los rasgos productivos lecheros; ya sea de manera directa, o indirectamente a través de otras características relacionadas con el desarrollo de las glándulas mamarias, la mastitis (clínica y/o el recuento de células somáticas) y ciertas enfermedades en bovinos. De los 15 genes identificados, 11 se encontraron asociados, en estudios previos, con rasgos productivos lecheros (*IRS2*, *VEGFA*, *TCF7L2*, *RF00100*, *DCDC2* Y *OCA2*) y/o con rasgos relacionados con los productivos, como ser diferentes aspectos de la glándula mamaria tales como el metabolismo (*IRS2*, *LIN28A*), el desarrollo de la glándula mamaria (*VEGFA*, *TCF7L2*), el tejido mamario (*Loc525599*) y el ligamento central de la glándula mamaria (*PKHD1*). Otros, fueron hallados asociados con el recuento de células somáticas (*DCDC2*), la mastitis (*RF00100*), parámetros reproductivos como la reanudación de la ovulación después del parto (*OCA2*) e intervalo entre partos (*MAPT*), edad a la

primera inseminación (PKHD1) y enfermedades bovinas tales como la paratuberculosis (*ZDHHC14*) y el virus de la leucosis bovina (*PKHDI*).

El éxito de la actividad productiva lechera depende de la orientación que se dé a cada uno de los distintos eslabones que componen el sistema de producción, por lo cual, obtener información relacionada con el manejo reproductivo, sanitario, nutricional, económico, financiero, administrativo y genético es vital para determinar objetivos de mejora. El conocimiento, como un proceso dinámico, se va construyendo por la experiencia previa, la actualización continua y la interpretación de la información que surja de la propia actividad.

La información generada en los tres primeros capítulos hace una contribución en la caracterización del sistema reproductivo y productivo, información necesaria a la hora de evaluar diferentes alternativas de manejo en la toma de decisiones tendientes a mejorar la eficiencia de los sistemas lecheros en rodeos de Argentina. Se destaca sobre otros estudios realizados (Vallone y col., 2014; Vera y col., 2009, Cuatrín y col., 2009) por tratarse de animales de 37 tambos comerciales de una de las cuencas más importantes de la Argentina, lo que garantiza la generación de conocimiento sobre el sistema reproductivo y productivo de animales sometidos al manejo y al ambiente de tambos tal como se dan en un contexto de producción y no en un contexto experimental donde generalmente las condiciones de manejo son aproximadas a las óptimas. Cabe resaltar además, que se trata información referida a animales de raza Holando y cruza HolandoxJersey en sistemas de Argentina para los que, a nuestro conocimiento, no se cuenta con información bibliográfica previa de calidad. Esta información es sumamente útil para futuros estudios de simulación que evalúen la rentabilidad de los sistemas de cruzamiento para la toma de decisiones referente a razas o grados de cruza óptimas destinadas a la producción de queso o leche en polvo, dadas las demandas del mercado interno de Argentina o para oportunidades futuras de exportación.

En los últimos años, la posibilidad de recopilar electrónicamente los registros de los eventos productivos y reproductivos para cada vaca, sumado a herramientas de análisis de datos como los algoritmos de aprendizaje automático (*Machine Learning* en inglés; Mitchell, 1997), permiten brindar información actualizada posibilitando monitorear la actividad y planificar acciones de impacto en el éxito del negocio lechero.

Una futura línea de investigación surgida de este trabajo de tesis podría estar orientada a utilizar de manera integral la información generada sobre parámetros reproductivos, los modelos de curvas de lactancia que describen la producción diaria de los rasgos, la estimación de parámetros productivos por lactancia en conjunto con los factores que afectan y determinan parte de la variabilidad de los rasgos, para evaluar el potencial de los algoritmos de aprendizaje automático en tambos de Argentina. Esto permitiría generar herramientas para la toma de decisiones basadas en evidencia de manera sistematizada. La capacidad de los algoritmos de aprendizaje automático para manejar relaciones complejas en los datos e incluso resolver mediante imputaciones el llenado de valores faltantes en variables explicativas, hace que los mismos sean adecuados para la investigación del estado

reproductivo, sanitario y productivo en el ganado lechero. Entre los métodos de aprendizaje automático utilizados en ganado lechero, las redes neuronales (*Neural network*) artificiales se han aplicado para predecir la producción de leche (Grzesiak y col., 2006; Gianola y col., 2011), en la clasificación de casos de mastitis (Yang y col., 1999) o en la predicción en tiempo real de los valores de reproducción en ganado lechero (Shahinfar y col., 2012). Torres y col. (2005) evaluaron el potencial de una red neuronal junto con algoritmos genéticos, a manera de modelos de estimación computacional basados en el proceso de aprendizaje adaptativo (*Adaptive Learning Process*), para reconocer los parámetros que definen la curva de producción de leche de una oveja, utilizando únicamente los datos registrados en los primeros controles de los animales. Esto permitiría predecir la capacidad productiva del animal rápidamente y conduciría a un proceso de selección más rápido para determinar los mejores productores. Otro estudio es el de Shahinfar y col. (2014) donde aplicaron varios algoritmos diferentes de aprendizaje automático para predecir los resultados de inseminación de vacas individuales basados en todos los datos de salud, reproducción, producción y genotípicos disponibles para cada vaca en el momento del servicio. De esta manera se puede desarrollar una herramienta que permita ayudar a los productores a tomar decisiones de gestión de la producción y reproducción.

Retomando el concepto de que la mejora productiva lechera depende también del factor genético, el mejoramiento genético animal es una disciplina que surge de la oportunidad de elegir los animales que serán los padres del siguiente ciclo de producción. El productor lechero debe decidir qué terneras permanecerán en su establecimiento para producir y, por ende, dejar descendencia. Del mismo modo, seleccionar qué hembras adultas se descartarán. También, está la posibilidad de adquirir hembras por afuera del establecimiento, las cuales también aportarán genes a su futura población. Con relación a los machos, las posibilidades son dejar un ternero del establecimiento para futuro padre, adquirir un toro/semén de otro establecimiento o del exterior. Para poder utilizar adecuadamente todas éstas oportunidades es indispensable disponer de un plan nacional de evaluación genética.

Los programas de evaluación genética tienen por objetivo estimar el mérito genético de los candidatos a la selección con el fin de proveer una herramienta apropiada para tomar estas decisiones. Tradicionalmente los programas evalúan el desempeño de un gran número de animales simultáneamente y reportan estimaciones del mérito genético, (o Valor de Cría Estimado, EBV por sus siglas en inglés *Estimated Breeding Value*), basadas exclusivamente en la colecta de información fenotípica y genealógica en la población.

En Argentina el uso de la inseminación artificial está muy extendido y es común la introducción de semen de toros lecheros importados de otros países como Estados Unidos, Canadá y Nueva Zelanda. Dichos países cuentan con evaluaciones genéticas de sus reproductores. Las razas más utilizadas son la raza Holstein (FAO, 2011) y en menor medida la raza Jersey. Ya para el año 2015, el 3,5 % de las dosis de semen comercializadas fue de la raza Jersey y el 96% de la raza Holstein (Marcantonio, 2017). La interacción genotipo por ambiente trae como consecuencia que el mismo genotipo animal se exprese de manera diferencial en diferentes climas y sistemas de manejo. Si se suma el hecho de que en Argentina

las circunstancias son diferentes (a saber, sistema de pago, precios, costos de insumos y servicios, entornos de producción, disponibilidad de fenotipos, etc, lo que conlleva a diferentes objetivos de selección), es de esperar que se obtenga una reducción en las respuestas económicas esperadas (Lopez Villalobos y col., 2001). Surge entonces la necesidad de desarrollar conocimiento autóctono que permita producir material genético propio.

Con relación a las evaluaciones genéticas en Argentina a partir de 1998 las valoraciones genéticas son realizadas mediante el modelo animal (BLUP, mejor predicción lineal insesgada) por el Área de Mejora Genética Animal del Instituto Nacional de Investigaciones Agrarias (INIA)-España en un convenio realizado con la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires. Se realiza entonces las valoraciones genéticas de toros y vacas para caracteres de producción y tipo. Los caracteres productivos evaluados son producción de leche, grasa y proteína (en kg) y porcentaje de grasa y porcentaje de proteína. Los caracteres de tipo que se analizan son: estatura, angulosidad, pecho, lomo, declive de grupa, separación de isquiones, ángulo de pezuña, calidad de hueso, patas vistas de costado, textura de ubre, inserción anterior, altura inserción posterior, ligamento medio, colocación pezones anteriores, colocación pezones posteriores, puntaje final, grupa, sistema mamario, patas y pezuñas y fortaleza lechera.

Sin embargo, no existe en el país un programa de mejoramiento el cual tenga un objetivo de selección claramente definido. Tampoco existe en el país esquemas de selección basados en prueba de progenie o selección genómica (GS) que permitan la identificación de toros y vacas que sean superiores para el objetivo de selección.

Para poder proveer a los productores de todas las ventajas de la selección genética es importante disponer de un programa de mejoramiento nacional con objetivos de selección e índices de selección que incluyan características de producción, calidad de la leche, fertilidad, salud y sobrevivencia, cada una ponderada por su valor económico o importancia relativa en función de reducir los costos de producción. Es decir que las características a mejorar genéticamente en la población deben tener impacto económico, ya sea a través del incremento de los ingresos o de la disminución de los costos de producción. Adicionalmente, cada rasgo a considerar debe tener una variación genética y una heredabilidad suficiente para posibilitar la obtención de una ganancia genética por medio de la selección, debe además estar claramente definido, ser medible a bajo costo y debe registrarse de manera eficiente (Shook, 1989).

De esta manera, con una mayor comprensión de la fisiología del animal, incorporada a los objetivos de selección, se lograría equilibrar el sistema para evitar los aumentos en problemas de salud y fertilidad que se han producido debido a enfoques de selección orientados puramente a aumentar la producción (Miglior y col., 2005). En la actualidad la investigación en mejoramiento genético animal se centra en el estado físico, la salud, el bienestar, la calidad de la leche y la sostenibilidad ambiental, poniendo énfasis de esta manera en un objetivo de mejoramiento más integral (Miglior y col., 2017).

Para llegar a desarrollar un programa de mejoramiento nacional es necesario contar con una base de datos de fenotipos, pedigree y genotipos nacional integrada con un sistema de evaluación genética basado en fenotipos y pedigree (BLUP) obteniendo los valores de cría estimados (EBVs) o basado en fenotipos, pedigree y marcadores genéticos (GS) obteniendo los valores de cría genómicos (GEBVs). Se ha demostrado los beneficios de contar con esquemas de selección que permiten la identificación de animales superiores para el índice de selección a una edad temprana basados en una prueba de progenie como se ha hecho por cerca de 70 años (Robertson y Rendel, 1950) en países como Estados Unidos de América, Canadá, Australia, Alemania, Holanda y Nueva Zelanda (Weigel y col., 2017), o más recientemente basados en selección genómica planteado por Meuwissen y col. (2001) y Schaeffer (2006) entre otros e implementado en Estados Unidos (Wiggans y col., 2017; García-Ruiz y col., 2016; VanRaden y col., 2009), Nueva Zelanda (Winkelman y col., 2015; Harris y col., 2008), Australia (Pryce y col., 2018; Nieuwhof y col., 2010; Hayes y col., 2009), Irlanda (Spelman y col., 2013), Canada, Francia y Holanda (Weller y col., 2017)

En este contexto, en Argentina se hace indispensable la integración de los distintos sectores vinculados a la actividad lechera, los productores, la industria, el estado, las universidades e instituciones de investigación para que en un esfuerzo en común se logre establecer un programa de mejoramiento nacional, promoviendo un sistema de registro en los establecimientos, el desarrollo de las evaluaciones genéticas nacionales y organizando laboratorios y servicios orientados a facilitar y reducir los costos asociados al análisis de componentes de la leche, apostando a mejorar genéticamente éstas características que tienen un gran impacto sobre el precio de la leche.

En este sentido, este trabajo también hace un aporte al conocimiento de regiones genómicas y genes relacionados con la producción y composición de la leche en ganado de la Argentina, siendo una contribución inicial importante y pertinente al área del mejoramiento genético animal, sobre todo teniendo en cuenta que la detección de *loci* de rasgos cuantitativos (QTL) depende de la presencia de desequilibrio de ligamiento (DL) entre los marcadores genéticos y los QTL en la población bajo estudio. Debido a que diferentes poblaciones pueden tener diferentes frecuencias alélicas y cantidades de DL, es posible que marcadores asociados específicamente con un QTL con efecto sobre rasgos cuantitativos en alguna población, puedan no tener la misma asociación con el mismo QTL en otra población; más aún, el QTL puede tener un efecto diferente o puede no existir; de tal modo que independiente del potencial éxito en la detección de QTL en otros países, el mapeo de QTL en animales domésticos es una actividad que debe realizarse dentro del país. Más aún, considerando que la interacción genotipo por ambiente puede reducir la precisión de la predicción del mérito genético cuando los efectos de los segmentos cromosómicos (SNPs o QTLs) se estiman a partir de animales de otra población.

Sumando los trabajos de Carignano (2016), Nani (2016) y Raschia (2015) los cuales van enfocados en el mismo sentido, brindan la posibilidad de integrar información de regiones cromosómicas relacionadas con el virus de la leucosis bovina, la mastitis y la producción de leche en genes candidatos, respectivamente, todos ellos rasgos que determinan el éxito de la producción lechera.

Las conclusiones finales de esta tesis son las siguientes,

- Esta tesis hace un aporte relevante al conocimiento nacional e internacional sobre el comportamiento reproductivo, productivo y de sobrevivencia del ganado puro Holando y cruza HolandoxJersey en condiciones comerciales.
- Esta tesis muestra que las curvas de lactation de producción diaria de leche, grasa y proteína pueden ser modeladas usando la metodología de regresión aleatoria con un polinomio de Legendre de sexto grado, y que la producción acumulada a 305 días de leche, grasa y proteína puede ser estimadas con confiabilidad.
- Esta tesis hace un aporte importante al conocimiento sobre estimados de heredabilidad y de regiones genómicas y genes relacionados con la producción y composición de la leche en el ganado puro Holando y cruza HolandoxJersey de la Argentina.
- La información generada en esta tesis y la base de datos depurada podría ser considerada en el diseño sistemático de un programa de mejoramiento para el ganado productor de leche de la Argentina que tenga un claro objetivo de selección (producción, reproducción, calidad de leche y sobrevivencia) y que considere el uso de la selección genómica en lugar de la costosa prueba de prole.

Anexo A
Base de datos fenotípicos

A.1 Descripción de las siete tablas que conforman la base de datos fenotípica.

A.1.1 Descripción de la Tabla Hijas.

La Tabla A.1.1 muestra la descripción de las variables registradas a cada hembra al momento de nacer, la tabla Hijas contiene 31.283 registros a julio de 2012.

Tabla A.1.1. Descripción de los campos de la tabla Hijas.

CAMPOS	NOMBRE DEL CAMPO	DESCRIPCIÓN	CODIFICACIÓN	COMENTARIOS
1	RP	Identificación del animal.	Número entero	31.283 vacas
2	FECHANACIMIENTO	Fecha de nacimiento del animal.	dd/mm/aa	Desde 19/07/1994 al 10/07/2012.
3	TAMBONAC	Código de tambo donde el animal ha nacido.	Número entero	Ver códigos en TAMBO Tabla A.1.1.1
4	RPTORO	Identificación del padre.	Número entero	30 toros Ver códigos en Tabla A.1.1.2
5	RAZAHIJA	Código de la raza del animal.	Texto	Ver códigos RAZA o CRUZA Tabla A.1.1.4 Sección A.1.1.1 Figura A.1.1.1
6	FECHARECHAZO	Fecha de rechazo del animal.	dd/mm/aa	12/11/1996 al 10/07/2012.
7	FECHABAJA	Fecha de baja del animal.	dd/mm/aa	02/08/1994 al 09/07/2012.
8	RPMADRE	Identificación de la madre.	Número entero	22.591 vacas (RPs387 – 90004)
9	RAZAMADRE	Código de la raza de la madre.	Texto	Ver códigos RAZA o CRUZA Tabla A.1.1.4

Tabla A.1.1.1. Descripción de los códigos del campo TAMBO.

TAMBO	EVENTOS	ZONA EN LA QUE ESTA UBICADO	AÑO
0	1-6	Unidad de recría para para animales en tránsito.	1994-2009
1	1-4-6	El Trébol.	1995-2004
2	1-4-6	El Trébol Medio.	1997-2012
3	1	Nacimientos de animales de transferencia embrionaria.	2000-2004
4	1-4-6	El Trébol Medio.	1992-2012
5	1-4-6	El Trébol.	1995-2012
6	1-4-6	El Trébol Medio.	1996-2012
7	1-4-6	El Trébol Medio.	1995-2012
8	1-4-6	El Trébol Sur.	1995-2012
9	1-4-6	El trébol.	1995-2001
10	1-4-6	El Trébol Norte.	1995-2012
11	1-4-6	El Trébol Sur.	1995-2012
12	1-4-6	El Trébol Norte.	1995-2012
13	1-4-6	El trébol.	1995-2004
14	1-4-6	El trébol.	1995-2004
15	1-4-6	El Trébol Norte.	1995-2012
16	1-4-6	El Trébol Medio.	1995-2012
17	1-4-6	El Trébol Norte.	1995-2011
18	1-4-6	El Trébol Sur.	1995-2012
19	1-4-6	El trébol.	1995-2004
20	1-4-6	El Trébol Sur.	1995-2012
21	1-4-6	El Trébol Norte.	1995-2012
22	1-4-6	El Trébol Sur.	1995-2011
23	1-4-6	El Trébol Norte.	1995-2012
41	6		1996-2010
43	6		2003-2009
44	6		1998-2007
45	6	Unidades de Recrías.	1997-2010
46	6		2002-2003
47	6		2002-2010
50	1		1998-2002
51	1-4	Rafaela-Lehmann.	2003-2012
52	1-4-6	Rafaela- Susana.	2000-2009
53	1-4-6	Rafaela-Bella Italia.	2000-2012
55	1-4	Rafaela.	2003-2007
56	6	Rafaela.	2005-2009
57	1-4-6	Rafaela-Bella Italia.	2000-2012
58	1-4	Rafaela-Lehmann.	2003-2011
60	1-4	Rafaela-Lehmann.	2000-2012
61	1-4	Rafaela- Susana.	2003-2012
62	1-4-6	Rafaela Nuevo Torino.	1998-2012
63	1-4-6	Rafaela Nuevo Torino.	2001-2012
64	1-4	Rafaela-Bella Italia.	2000-2012
67	1-4	Rafaela-Bella Italia.	2003-2012
68	1-4-6	Rafaela- Susana.	2000-2011
69	1-4-6	Rafaela- Susana.	2000-2012
70	1-4-6	Rafaela- Susana.	2002-2012
71	1-4	Rafaela-Bella Italia.	2000-2012
72	1-4-6	Rafaela-Bella Italia.	2000-2012
73	1-4	Rafaela.	2002-2007
74	4	Rafaela.	2011-2012
9000	6		2004-2005
10100	6	Rafaela.	2010
10101	6	Rafaela. Recría I.	1996-2011
56100	6	La Esmeralda. Recría II.	2001-2011
56200	6		2000-2002

Tabla A.1.1.2. Descripción de los códigos del campo RPTORO, padres de las vacas en producción.

Identificación del toro RPTORO	NOMBRE COMPLETO	APODO	HBA	RAZA
110	María loteria starbuck te	Lotería	196969	Holando
112	Hanover-hill starshine-et	Starshine	199758	Holando
114	Hanover-hill-r respect-et	Hanno.respect	199757	Holando
121	Nipponia prepack	Nipponia	204249	Holando
122	Hanover-hill-r supreme et	Supreme	204250	Holando
126	Hanover hill - paragon et	Paragon	207392	Holando
127	Hanoverhill matt dillon	Dillon	207391	Holando
128	Quality mascot franc	Mascot	207393	Holando
129	Dupasquier sheriff	Sheriff	207394	Holando
141	Hanoverhill amistad	Amistad	212145	Holando
144	Regancrest donovan e.t.	Donovan	219673	Holando
145	Olmар encore twister	Twister	219488	Holando
146	View-home sashea devin et	Devin	219487	Holando
147	Comestar legend lee	Legend	219489	Holando
148	Lacamp.beef danae encore	Danae	220852	Holando
149	Enrlo paris	París	228001	Holando
189	Mozuela benjamin pbell(j)	Benjamin	2672	Jersey Canadá
221	Mozuela sergio renaissanc	Sergio	2831	Jersey Canadá
222	Taperitas elegant t/e	Elegant	223667	Holando
223	Taperitas mason t/e	Mason	224593	Holando
236	Jerian mason scotty	Scotty	228003	Holando
237	Miley inquirer sw gear	Miley	228004	Holando
238	Dirigo contant ringo	Ringo	228002	Holando
239	Mozuela donatello jade do	Donatello	3204	Jersey Canadá
240	Mozuela spacio pereniter	Spacio	3266	Jersey Canadá
244	Ricarm java II valiant	Java	229824	Holando
245	Ricarm justin outside	Outside	232278	Holando
260	Ricarm rocky connie	Rocky	236142	Holando
261	Ricarm conde tesk encore t.e.	Conde	229826	Holando
262	Pipa brando fusion brenda	Brando	3587	Jersey Canadá

Tabla A.1.1.3. Descripción de los códigos de las razas de los toros.

RAZA	DESCRIPCIÓN DE LA RAZA	
Jc	Jersey Canadá	Jersey
Jn	Jersey Nueva Zelandia	
Js	Jersey Americano	
J	Jersey	
An	Ayrshire N. Zelandia	Ayrshire
Ac	Ayrshire Canadá	
Nn	Holando neozelandés tipo frisio	Holando
H	Holando Argentino	

A.1.1.1 Razas y cruzamiento.

La raza **Holando Argentino** y Holstein es representada con el código H.

De acuerdo a su origen, la raza **Jersey** es representada con: Jc si es de origen Canadiense, Js si es de origen Americano y Jn si es de origen Neo zelandés.

El cruzamiento de razas se utiliza para obtener un mayor beneficio productivo, a través de la manifestación del vigor híbrido. Las cruza se leen desde la izquierda hacia la derecha y comienza con la hembra, hacia la derecha se agrega el macho. A modo descriptivo, se explica el esquema de cruzamiento dando como resultado la hembra **HJcHJn**:

La vaca **HJc** es el producto de la cruce de una vaca Holando con un toro Jersey Canadá obteniendo así una vaca media sangre, es decir que posee una proporción de 0,5 de raza Holando y 0,5 de raza Jersey. Luego esta vaca se cruza con un toro Holando (**HJcH**) dando origen a una hembra con una proporción de 0,75 de raza Holando y 0,25 de raza Jersey. Finalmente esta última hembra se cruza con un toro Jersey Nueva Zelanda produciéndose una vaca con una proporción de 0,625 de raza Holando y 0,375 de raza Jersey (**HJcHJn**).

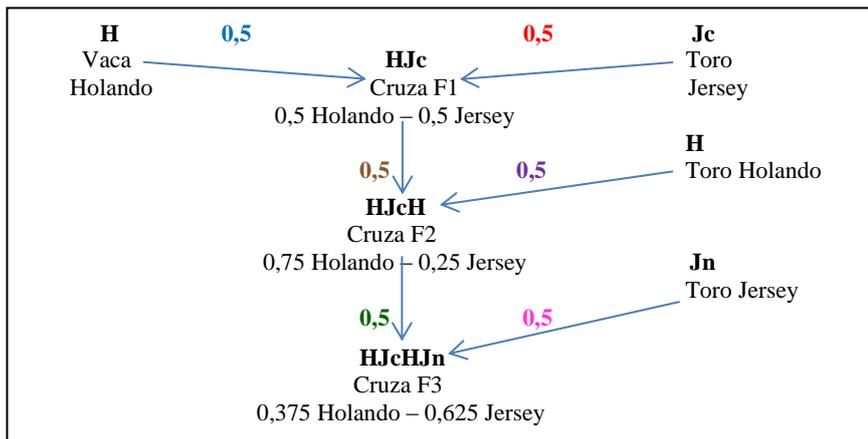


Figura A.1.1.1. Esquema de cruzamiento de una vaca HJcHJn.

Cálculo de la proporción de Holando (PHG) y Proporción de Jersey para la hembra HJcHJn:

Proporción de Holando: $0,5 * 0,5 * 0,5 + 0,5 * 0,5 = 0,375$

Proporción de Jersey: $0,5 * 0,5 * 0,5 + 0,5 = 0,625$

La Tabla A.1.1.4 se muestra la distribución de las vacas según la raza o cruce.

Tabla A.1.1.4. Distribución de las vacas según raza o cruce.

RAZA o CRUZA	NÚMERO DE VACAS	PORCENTAJE DE VACAS	RAZA o CRUZA	NÚMERO DE VACAS	PORCENTAJE DE VACAS
H	22.809	72,91	HJcJcJc	141	0,45
HAcH	6	0,02	HJcJcJcH	15	0,05
HAcHH	1	0	HJcJcJcJc	8	0,03
HAcHHH	1	0	HJcJnH	3	0,01
HAcHJc	2	0,01	HJcJnHH	2	0,01
HAcHJcH	1	0	HJcJnHJc	2	0,01
HAcJc	2	0,01	HJcJnHJcH	1	0
HAcJcH	1	0	HJcJnJc	9	0,03
HAcJcJc	1	0	HJcJnJcH	2	0,01
HAcJsH	1	0	HJcJnJcJc	5	0,02
HAcJsHH	1	0	HJcJsH	2	0,01
HAcJsJc	1	0	HJcJsHH	2	0,01
HAnH	27	0,09	HJcJsHHJc	1	0
HAnHH	12	0,04	HJcJsHJc	1	0
HAnHJc	8	0,03	HJcJsHJcJc	1	0
HAnHJcH	4	0,01	HJcJsJc	5	0,02
HAnJc	19	0,06	HJn	11	0,04
HAnJcH	5	0,02	HJnH	597	1,91
HAnJcHH	3	0,01	HJnHH	230	0,74
HAnJcHJc	1	0	HJnHHH	22	0,07
HAnJcJc	4	0,01	HJnHHJc	9	0,03
HAnJcJcH	4	0,01	HJnHJc	229	0,73
HAnJcJcHH	1	0	HJnHJcH	62	0,2
HAnJcJcJc	2	0,01	HJnHJcHH	2	0,01
HAnJnJc	2	0,01	HJnHJcJc	6	0,02
HAnJnJcJc	1	0	HJnJc	526	1,68
HAnJsH	6	0,02	HJnJcH	167	0,53
HAnJsHH	3	0,01	HJnJcHH	19	0,06
HAnJsJc	10	0,03	HJnJcHJc	5	0,02
HAnJsJcH	3	0,01	HJnJcHJcH	1	0
HAnJsJcJc	4	0,01	HJnJcJc	169	0,54
HJc	2.740	8,76	HJnJcJcH	29	0,09
HJcCnH	1	0	HJnJcJcHH	2	0,01
HJcH	1.368	4,37	HJnJcJcJc	11	0,04
HJcHH	337	1,08	HJnJnH	6	0,02
HJcHHH	30	0,1	HJnJnHH	1	0
HJcHHHH	1	0	HJnJnJc	3	0,01
HJcHHHJc	4	0,01	HJnJnJcH	1	0
HJcHJc	225	0,72	HJnJsHJc	1	0
HJcHJcH	48	0,15	HJnJsJc	6	0,02
HJcHJcJc	7	0,02	HJnJsJcH	1	0

Continuación Tabla A.1.1.4					
RAZA o CRUZA	NÚMERO DE VACAS	PORCENTAJE DE VACAS	RAZA o CRUZA	NÚMERO DE VACAS	PORCENTAJE DE VACAS
HJcJc	584	1,87	HJnJsJcJc	1	0
HJcJcH	142	0,45	HJsH	126	0,4
HJcJcHH	8	0,03	HJsHH	76	0,24
HJcJcHJc	6	0,02	HJsHHH	6	0,02
HJcJcHJcH	1	0	HJsHHJc	3	0,01
HJsHJc	65	0,21	HNnJc	13	0,04
HJsHJcH	18	0,06	HNnJcH	4	0,01
HJsHJcJc	3	0,01	HNnJcHJc	1	0
HJsJc	87	0,28	HNnJcHJcH	1	0
HJsJcH	30	0,1	HNnJcJc	11	0,04
HJsJcHH	1	0	HNnJcJcH	3	0,01
HJsJcJc	16	0,05	HNnJcJcJc	4	0,01
HNnH	21	0,07	HJn	1	0
HNnHH	11	0,04	J	1	0
HNnHJc	8	0,03	JH	1	0
HNnHJcH	5	0,02	JHH	2	0,01
			Total	31283	100

La Figura A.1.1.2 muestra la distribución de las vacas según raza Holando o cruce HolandoxJersey.

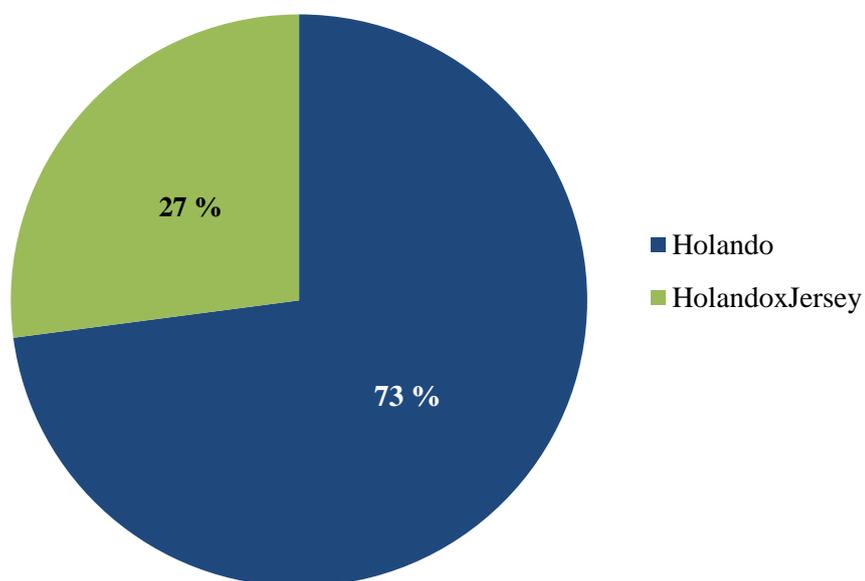


Figura A.1.1.2. Distribución de las vacas según raza Holando o cruce HolandoxJersey.

A.1.2 Descripción de la Tabla Servicios.

La Tabla A.1.2 muestra la descripción de las variables registradas a cada hembra al momento de nacer, la tabla Hijas contiene 31.283 registros a Julio de 2012.

Tabla A.1.2. Descripción de los campos en la tabla Servicios.

CAMPOS	NOMBRE DEL CAMPO	DESCRIPCIÓN	CODIFICACIÓN	COMENTARIOS
1	RP	Identificación del animal.	Número entero	29.265 vacas
2	RPTORO	Identificación del padre de la hembra que recibe el servicio.	Número	30 toros Ver códigos en Tabla A.1.1.2
3	FECHASERVICIO	Fecha en la que se dio servicio al animal.	dd/mm/aa	Servicios desde 21/02/1992 al 10/07/2012
4	DESCEVENTO	Descripción del evento: SERVICIOS	Texto	
5	CODIGOMACHO	Código del macho utilizado.	Número entero	Ver códigos del campo RPTORO en Tabla A.1.1.2
6	IDENTIFICACIONMACHO	Nombre del macho utilizado para el servicio.	Texto	Ver códigos del campo NOMBRE COMPLETO Tabla A.1.1.2
7	TIPOSERVICIO	Descripción del tipo de servicio.	Texto	Ver códigos del tipo de servicio en Tabla A.1.2.1

Tabla A.1.2.1. Códigos tipo de servicio.

COMPLEMENTO	DESCRIPCIÓN
21	Affirm
22	Bovatel
23	Doble Inseminación
24	Doble Pajuela
25	Normal
26	Pajuela
27	Sexado

Descripción:

Affirm: Inseminación artificial con semen congelado, con una tecnología que mejora la fertilidad del semen y aumenta las tasas de concepción, de la empresa Accelerated Genetics.

Bovatel: Inseminación artificial con semen congelado sexado, de la empresa Accelerated Genetics.

Doble inseminación: dos inseminaciones.

Doble pajuela: inseminación con doble dosis de semen.

Normal: servicio natural.

Pajuela: inseminación artificial con semen congelado.

Sexado: inseminación artificial con semen congelado sexado.

La Figura A.1.2.1 muestra la distribución de los servicios según el toro.

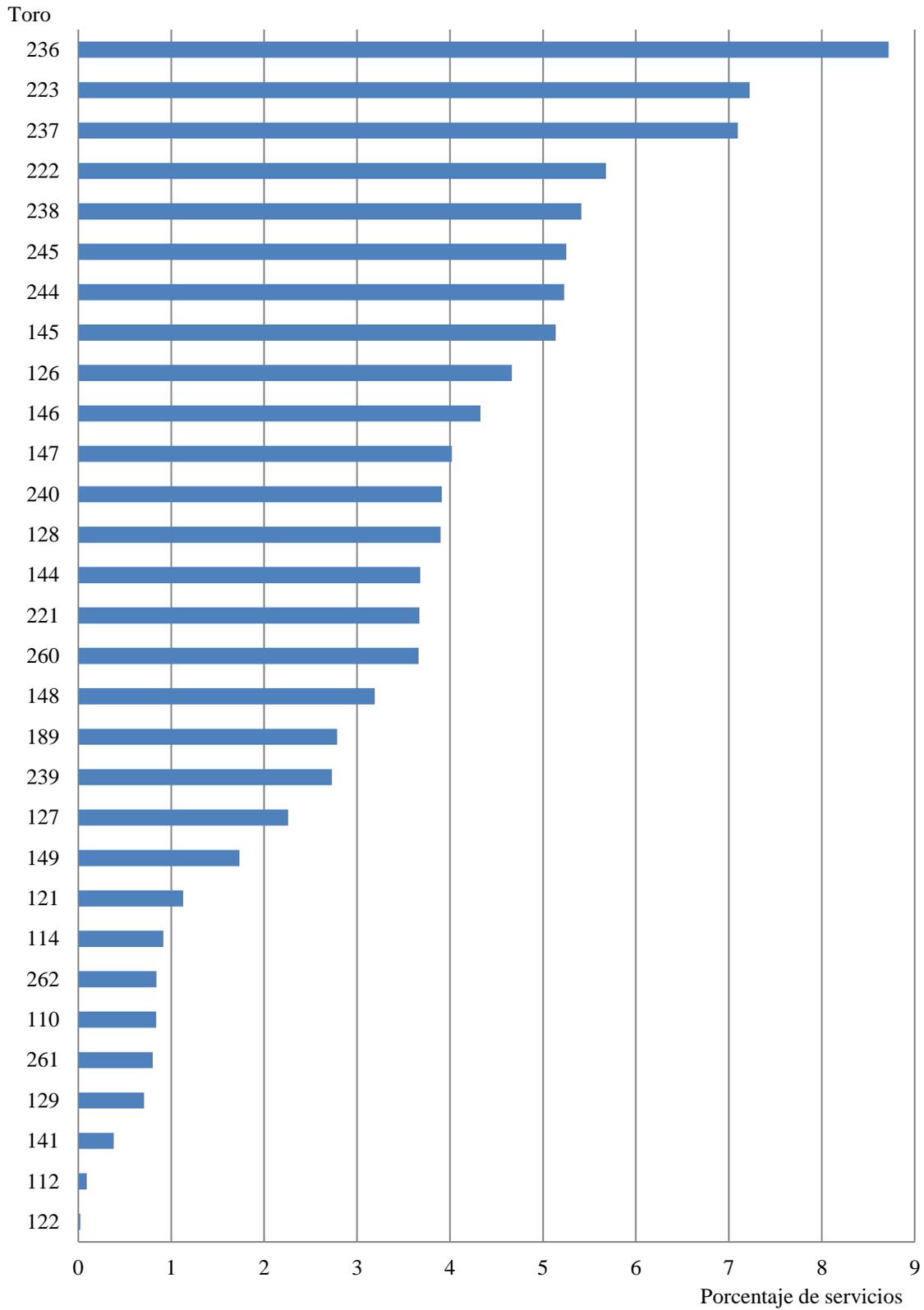


Figura A.1.2.1. Distribución de los servicios según toro.

A.1.3 Descripción de la Tabla Parición.

La Tabla A.1.3 muestra la descripción de las variables registradas en cada parto ocurrido, la tabla Parición contiene 81.111 registros a julio de 2012.

Tabla A.1.3. Descripción de los campos de la tabla Parición.

CAMPOS	NOMBRE DEL CAMPO	DESCRIPCIÓN	CODIFICACIÓN	COMENTARIOS
1	RP	Identificación del animal.	Número entero	28.418 vacas
2	RPTORO	Identificación del padre.	Número entero	30 toros Ver códigos en Tabla A.1.1.2
3	FECHAPARICION	Fecha en que el animal parió.	dd/mm/aa	Partos desde 19/07/1996 al 10/07/2012
4	DESCEVENTO	Nombre del evento: PARTOS	Texto	
5	CODDESC	Código de la descripción del nacimiento.	Número entero	Ver códigos Descripción Parto en Tabla A.1.3.1
6	DESCRIPCION	Descripción de CODDESC indicando el sexo, estado y tipo de nacimiento.	Texto	Ver códigos Descripción Parto en Tabla A.1.3.1
7	COMPLEMENTO	Información complementaria sobre el parto.	Texto	Ver códigos Complemento Parto en Tabla A.1.3.2

Tabla A.1.3.1. Códigos Descripción Parto.

CODDESC	DESCRIPCION
1	Macho
2	Hembra
3	Aborto
4	Dos machos
5	Dos hembras
6	Macho y hembra
7	Cría muerta
8	Macho muerto
9	Hembra muerta
10	Hembra y macho muertos
12	Hembra muerta macho vivo
13	Dos machos muertos

Tabla A.1.3.2. Complemento Parto.

Aborto c/lactancia
Ayuda leve
Ayuda severa
Muerte embrionaria
Normal

A.1.4 Descripción de la Tabla Producción.

La Tabla A.1.4 muestra la descripción de las variables registradas en cada control lechero realizado, la tabla Parición contiene 427.212 registros a Julio de 2012.

Tabla A.1.4. Descripción de los campos de la tabla Producción.

CAMPOS	NOMBRE DEL CAMPO	DESCRIPCIÓN	CODIFICACIÓN	COMENTARIOS
1	RP	Identificación del animal.	Número entero	25.542 vacas
2	RPTORO	Identificación del padre.	Número entero	30 toros Ver códigos en Tabla A.1.1.2
3	FECHACONTROL	Fecha del control lechero.	dd/mm/aa	Controles desde 14/08/1992 al 05/07/2012
4	TAMBO	Código de tambo.	Número	41 tambos Ver códigos TAMBO en Tabla A.1.1.1
5	LACTANCIA	Representa el número de la lactancia en la que se encuentra la vaca en cada CL.	Número entero LACTANCIA=1,..., 11	
6	DIASLAC	Número de días transcurridos desde el parto hasta el día del control.	Número entero	
7	PRODMAN	Volumen de leche producido en el ordeño de la mañana del día del control.	Número (kilogramos)	
8	PRODTARDE	Volumen de leche producido en el ordeño de la tarde del día del control.	Número (kilogramos)	
9	PRODTOTAL	Volumen de leche total producido el día del control (suma valores campo 7 y 8).	Número (kilogramos)	
10	GRASA	Contenido de grasa de la leche el día del control lechero.	Número (%)	
11	PROTEINA	Contenido de proteína de la leche el día del control lechero.	Número (%)	
12	CELSOMATICA	Número de células somáticas registrado el día del control lechero.	Número entero	

A.1.5 Descripción de la Tabla Secado.

La Tabla A.1.5 muestra la descripción de las variables registradas en el momento del secado de una vaca, la tabla Secado contiene 60.699 registros a julio de 2012.

Tabla A.1.5. Descripción de los campos de la tabla Secado.

CAMPOS	NOMBRE DEL CAMPO	DESCRIPCIÓN	CODIFICACIÓN	COMENTARIOS
1	RP	Identificación del animal.	Número entero	24.376 vacas
2	FECHASECADO	Fecha de secado. (*)	dd/mm/aa	27/11/1996 al 09/07/2012
3	LACTANCIA	Número lactancia.	Número entero	

(*) Fecha en que se realiza el secado de la vaca, consiste en suministrar un antibiótico de larga duración formulado específicamente dentro de cada cuarto de la ubre el último día de ordeño de la lactancia. El secado de la vaca ayuda a controlar la mastitis reduciendo el número de infecciones existentes ya presentes en la ubre al momento del secado y previniendo nuevas infecciones intramamarias que puedan ocurrir durante el período de secado.

A.1.6 Descripción de la Tabla Transfer.

La Tabla A.1.6 muestra la descripción de las variables registradas en el momento en que una vaca es transferida de un establecimiento a otro, la tabla Transfer contiene 122.384 registros a julio de 2012.

Tabla A.1.6. Descripción de los campos de la tabla Transfer.

CAMPOS	NOMBRE DEL CAMPO	DESCRIPCIÓN	CODIFICACIÓN	COMENTARIOS
1	RP	Identificación del animal.	Número entero	32.075 vacas
2	TAMBOULTIMO	Código del “último” tambo donde el animal ha estado.	Número entero	Ver códigos TAMBO en Tabla A.1.1.1
3	RPTORO	Identificación del padre.	Número entero	30 toros Ver códigos en Tabla A.1.1.2
4	FECHAINGRESO	Fecha en la que el animal, fue transferido al tambo nuevo.	dd/mm/aa	20/07/1994 al 10/07/2012
5	TAMBIINGRESO	Código del tambo o lote donde el animal ingresa.	Número entero	Ver códigos TAMBO en Tabla A.1.1.1

A.1.7 Descripción de la Tabla Rechazo.

La Tabla A.1.7 muestra la descripción de las variables registradas sobre los motivos de rechazo o baja de una vaca, la tabla Rechazo contiene 16.586 registros a julio de 2012.

Tabla A.1.7. Descripción de las variables observadas sobre los motivos de rechazo o baja de una vaca, registradas en la tabla Rechazo.

CAMPOS	NOMBRE DEL CAMPO	DESCRIPCIÓN	CODIFICACIÓN	COMENTARIOS
1	RP	Identificación del animal.	Número entero	16.296 vacas
2	RPTORO	Identificación del padre.	Número entero	Ver códigos en Tabla A.1.1.2
3	FECHA RECHAZO	Fecha en que el animal fue rechazado o dado de baja.	dd/mm/aa	Rechazos desde 12/11/1996 al 10/07/2012
4	DESCEVENTO	Nombre del evento.: DIAGNOSTICO		
5	CODEVENTO	Código de la descripción del evento.	Numérica entero	Ver Códigos en Tabla A.1.7.1
6	DESCCOD	Descripción de CODEVENTO , describe la causa por la que el animal fue dado de baja o rechazado.	Texto	Ver Códigos en Tabla A.1.7.1
7	COMPLEMENTO	Agrega información referida a la causa por la que el animal fue dado de baja.	Texto	Símbolo "*" si una única causa motiva el rechazo del animal. De lo contrario especifica la primera y segunda causa de la baja.

Tabla A.1.7.1. Descripción de los Códigos del campo DESCOD de la tabla rechazo.

Código del evento CODEVENTO	Descripción del evento DESCCOD
300	Vieja
301	Mastitis/gangrena
302	Ubre deformada
303	Repetidora
305	Cervicitis crónica
306	Subfertil
307	Tetánias reiteradas
308	Mala productora
309	Piometra
310	Abortos reiterados
311	Fístula ano-vaginal.
312	Actinomicosis
313	Pododermatitis cron.
314	Neumonía
316	Brucelosa
317	Otros refugos
319	Útero adherido
320	Mal carácter
321	Ninfomana
322	Leucosis
323	Fotosensibilidad
324	Dura
325	Urovagina crónica
326	Rinitis crónica
327	Anaplasmosis
329	Cesárea
330	Pezuñas deformadas
331	Endometriosis crónica
337	Adherencia de utero
338	Cáncer de ojo
340	Hipoplasia genital
347	Fístula ruminal
349	Otras causas
351	Cuartos perdidos
352	Ciega
353	Osteomalacia
354	Feto momificado
356	Cáncer de vulva
361	Timpanismo crónico

A.2 Descripción de las tablas unificadas.

Para lograr unificar las 7 tablas anteriores (solo de los animales con datos productivos) se generó una nueva tabla con una estructura común, como se puede ver en la tabla A.2.1, realizando los siguientes pasos:

PASO 1: Se agregó a cada una de las 7 tablas un campo, denominado EVENTO con la siguiente codificación:

En la tabla Nacimiento, EVENTO = 1

En la tabla Servicios, EVENTO =2

En la tabla Parición, EVENTO =3

En la tabla Producción, EVENTO =4

En la tabla Secado, EVENTO =5

En la tabla Transfer, EVENTO =6

En la tabla Rechazo, EVENTO =7

De esta manera RP, PADRE (RPTORO) y EVENTO son campos comunes a las 7 tablas.

PASO 2: En cada tabla la fecha del evento registrado se calcula en dos formatos:

- tres campos separados indicando día (DAY), mes (MONTH) y año (YEAR) en que se produce el evento y
- la fecha en el calendario gregoriano (JULIANA).

Previamente se eliminaron las fechas extremas que no tenían sentido en las tablas Hijas, Servicios y Rechazo.

PASO 3: En primer lugar se eliminaron los tambos: 42-48-65-105-160-10000-10054-10056-10059-10091-10093-10094-10099-60000, por tener muy pocos registros (1 a 12 registros). En segundo lugar, 20 tambos tenían 2 códigos diferentes los cuales fueron unificados en un solo código. Los tambos 100xx se unieron con los registros en los tambos xx. La tabla A.1.1.1 muestra la codificación de los tambos luego de realizar estos dos pasos. Los eventos 2, 3, 5 y 7 no tenían registrado el tambo por lo tanto el campo TAMBO en dichos eventos fue codificado con el código missing, -9.

Tabla A.2.1. Descripción de las variables observadas y unificadas en una tabla común denominada BASE COMPLETA.

CAMPOS	NOMBRE DEL CAMPO	DESCRIPCIÓN	CODIFICACIÓN.
1	RP	Identificación del animal.	Número entero.
2	PADRE	Identificación del padre.	Número entero.
3	EVENTO	Evento al que corresponde el registro.	Número entero. 1 – Nacimiento 2 – Servicios 3 – Partos 4 – Controles lecheros 5 – Secado 6 – Transferencias 7 – Rechazo o Baja
4	DAY	Fecha de:	Número entero.
5	MONTH	Nacimiento si el evento=1	Número entero.
6	YEAR	Servicio si el evento=2 Parto si el evento=3 Control lechero si el evento=4 Secado si el evento=5 Transferencia del animal si el evento=6 Rechazo o baja del animal si el evento=7	Número entero.
7	JULIANA	Fecha en el calendario juliano.	Número entero.
8	LACTANCIA	Número lactancia animal.	Número entero. Código Missing: -9
9	TAMBO	<ul style="list-style-type: none"> • Si evento=1 es el Tambo de Nacimiento. • Si evento=4 es el Tambo en donde se encuentra el animal al momento del control lechero. • Si evento=6 es el Tambo al que se transfiere el animal. 	Número entero. Ver códigos TAMBO. Tabla A.1.8 Código Missing: -9
10	COMPLEMENTO	<ul style="list-style-type: none"> • Si evento=2 se describe el tipo de servicio. • Si el evento=3 se describe el tipo de nacimiento indicando el sexo, estado y tipo de nacimiento. • Si el evento=7 se describe la causa por la que el animal fue dado de baja. 	Número entero. Ver descripción códigos Tabla A.1.2.1 si evento=2 Tabla A.2.2 si evento=3 Tabla A.1.13 si evento=7 Código Missing: -9
11	PRODMAN	Volumen de leche producido en el ordeño de la mañana del día del control.	Número real (kilogramos). Código Missing: -9.00
12	PRODTARDE	Volumen de leche producido en el ordeño de la tarde del día del control.	Número real (kilogramos). Código Missing: -9.00
13	PRODTOT	Volumen de leche total producido el día del control (suma valores campo 12 y 13).	Número real (kilogramos). Código Missing: -9.00
14	GRASA	Contenido de grasa de la leche el día del control lechero.	Número real (%). Código Missing: -9.00
15	PROTEINA	Contenido de proteína de la leche el día del control lechero.	Número real(%). Código Missing: -9.00
16	CELSOMATICA	Número de células somáticas registrado el día del control lechero.	Número entero. Código Missing: -9

PASO 4: En el caso de los eventos Servicios, Parición y Rechazo, se unificó bajo un campo común denominado COMPLEMENTO, la descripción del tipo de servicio, el tipo de parto y la razón del rechazo, respectivamente. La codificación de tipo de servicio y razón del rechazo se mantiene como en la codificación original (tabla A.1.2.1 y tabla A.1.7.1 respectivamente). La codificación del tipo de parto surge de la combinación de la información en los campos Descripción y Complemento de la tabla Parición, resultando una nueva codificación como figura en la tabla A.2.1.1.

Tabla A.2.1.1. Códigos Tipo de parto.

COMPLEMENTO	DESCRIPCIÓN
31	Aborto
32	Aborto con Lactancia
33	Cría Muerta
34	Normal

PASO 5: El evento rechazo o baja de un animal figuraban en la tabla Hijas y en la tabla Rechazo (Ver Tabla A.1.1 y Tabla A.1.7). Se agregaron a la tabla Rechazo 2874 registros de rechazos que figuraban en la tabla Hijas, pero no figuraban en la tabla Rechazos. Para los animales que tienen dos fechas, uno de baja y otra de rechazo (12991 de los cuales 2147 coinciden ambas fechas), se calculó los días entre ambas fechas (fecha de baja-fecha de rechazo) y se corrigieron 97 fechas observando todos los eventos del animal. Corrigiendo estas fechas se observó que los errores están en la fecha de rechazo. Luego para los 10747 registros restantes, se asignó la fecha de baja como única fecha de este evento.

PASO 6: Se unen las 7 tablas en una tabla llamada BASECOMPLETA.

A continuación se muestra un ejemplo de todos los registros de la vida de una vaca (cuya identificación es RP=34794) en la tabla UNIFICADA.

Tabla A.2.1.2. Registros de la vida reproductiva y productiva de la vaca RP=34794

RP	PADRE	DAY	MONTH	YEAR	JULIANA	EVENTO	LACTANCIA	TAMBO	COMPLEMENTO	PRODMAN	PRODTARDE	PRODTOTAL	GRASA	PROTEINA	CELSOMATICA
34794	127	28	1	1999	2451207	1		4	-9	-9	-9	-9	-9	-9	-9
34794	127	28	1	1999	2451207	6		6	-9	-9	-9	-9	-9	-9	-9
34794	127	7	11	2000	2451856	2		-9	26	-9	-9	-9	-9	-9	-9
34794	127	30	7	2001	2452122	6		8	-9	-9	-9	-9	-9	-9	-9
34794	127	12	8	2001	2452135	3	1	-9	34	-9	-9	-9	-9	-9	-9
34794	127	21	8	2001	2452144	4	1	8	-9	8	7	15	3.2	3.22	-9
34794	127	27	9	2001	2452180	4	1	8	-9	10.6	9.8	20.4	4.3	3.23	-9
34794	127	6	11	2001	2452220	4	1	8	-9	9	8	17	4.1	3.35	-9
34794	127	6	12	2001	2452251	2	1	-9	25	-9	-9	-9	-9	-9	-9
34794	127	18	12	2001	2452263	4	1	8	-9	8	8	16	3.3	3.63	-9
34794	127	28	12	2001	2452273	2	1	-9	25	-9	-9	-9	-9	-9	-9
34794	127	31	1	2002	2452306	4	1	8	-9	9	7	16	3.4	3.63	-9
34794	127	14	3	2002	2452350	4	1	8	-9	7	7	14	3.8	3.23	-9
34794	127	23	4	2002	2452389	4	1	8	-9	6	6	12	4.7	4.05	-9
34794	127	6	6	2002	2452433	5	1	-9	-9	-9	-9	-9	-9	-9	-9

Continuación tabla A.2.1.2															
RP	PADRE	DAY	MONTH	YEAR	JULIANA	EVENTO	LACTANCIA	TAMBO	COMPLEMENTO	PRODMAN	PRODTARDE	PRODTOTAL	GRASA	PROTEINA	CELSOMATICA
34794	127	2	10	2002	2452551	3	2	-9	34	-9	-9	-9	-9	-9	-9
34794	127	11	10	2002	2452560	4	2	8	-9	11	12	23	3.2	3.74	-9
34794	127	26	11	2002	2452605	4	2	8	-9	8	8	16	4.5	3.23	-9
34794	127	28	11	2002	2452607	2	2	-9	25	-9	-9	-9	-9	-9	-9
34794	127	17	1	2003	2452657	4	2	8	-9	10	8	18	3.6	3.48	-9
34794	127	24	2	2003	2452695	4	2	8	-9	6	10	16	4	3.52	-9
34794	127	7	4	2003	2452739	4	2	8	-9	5	12	17	3.5	3.18	-9
34794	127	23	5	2003	2452785	4	2	8	-9	5	9	14	3.7	3.98	-9
34794	127	1	7	2003	2452824	5	2	-9	-9	-9	-9	-9	-9	-9	-9
34794	127	6	9	2003	2452890	3	3	-9	34	-9	-9	-9	-9	-9	-9
34794	127	26	9	2003	2452910	4	3	8	-9	15	13	28	3.6	3.39	-9
34794	127	5	11	2003	2452950	4	3	8	-9	11	12	23	3	3.3	-9
34794	127	16	12	2003	2452991	4	3	8	-9	8	11	19	4.1	3.79	-9
34794	127	23	12	2003	2452998	2	3	-9	25	-9	-9	-9	-9	-9	-9
34794	127	22	1	2004	2453028	4	3	8	-9	11	10	21	3.8	3.12	-9
34794	127	2	2	2004	2453038	2	3	-9	25	-9	-9	-9	-9	-9	-9
34794	127	8	3	2004	2453074	4	3	8	-9	11	10	21	4.2	4.05	-9
34794	127	20	4	2004	2453117	4	3	8	-9	7	10.4	17.4	3.1	3.39	-9
34794	127	5	6	2004	2453163	4	3	8	-9	11	7	18	3.5	3.34	-9
34794	127	19	7	2004	2453207	4	3	8	-9	4	6	10	4.4	3.12	-9
34794	127	27	8	2004	2453246	5	3	-9	-9	-9	-9	-9	-9	-9	-9
34794	127	4	11	2004	2453314	3	4	-9	34	-9	-9	-9	-9	-9	-9
34794	127	16	11	2004	2453326	4	4	8	-9	8	7	15	4	3.07	-9
34794	127	21	12	2004	2453361	4	4	8	-9	5	5	10	2.8	2.78	-9
34794	127	26	1	2005	2453397	4	4	8	-9	4	10	14	2.9	3.02	-9
34794	127	11	2	2005	2453412	2	4	-9	25	-9	-9	-9	-9	-9	-9
34794	127	10	3	2005	2453442	4	4	8	-9	3	8	11	3.2	2.88	-9
34794	127	29	3	2005	2453461	2	4	-9	25	-9	-9	-9	-9	-9	-9
34794	127	25	4	2005	2453487	4	4	8	-9	8	8	16	4.4	4.95	-9
34794	127	7	6	2005	2453530	4	4	8	-9	4	11	15	2.6	2.84	-9
34794	127	21	7	2005	2453574	4	4	8	-9	7	9	16	4	4.28	-9
34794	127	25	8	2005	2453609	4	4	8	-9	9	8	17	4.4	3.58	-9
34794	127	4	10	2005	2453649	5	4	-9	-9	-9	-9	-9	-9	-9	-9
34794	127	30	12	2005	2453736	3	5	-9	34	-9	-9	-9	-9	-9	-9
34794	127	8	2	2006	2453774	4	5	8	-9	16	14	30	3.8	3.25	-9
34794	127	28	3	2006	2453825	4	5	8	-9	13	14	27	3.2	2.93	-9
34794	127	15	5	2006	2453873	4	5	8	-9	17	14	31	4.3	3.35	-9
34794	127	27	6	2006	2453915	4	5	8	-9	9	8	17	3.8	3.46	-9

34794	127	26	7	2006	2453945	7	5	-9	312	-9	-9	-9	-9	-9	-9
34794	127	7	8	2006	2453956	5	5	-9	-9	-9	-9	-9	-9	-9	-9

Anexo B
Tablas y Figuras Capítulo 3

Tabla 3.6. Distribución de las vacas según la identificación del padre.

RP toro ¹	Número de vacas	Porcentaje de vacas
127	1.552	7,74
126	1.449	7,23
128	1.334	6,65
112	1.280	6,40
114	1.211	6,10
189 ♀	1.041	5,19
122	944	4,72
141	908	4,53
221 ♀	813	4,05
240 ♀	798	3,98
147	789	3,93
222	755	3,76
237	713	3,56
223	657	3,28
236	638	3,19
239 ♀	637	3,18
144	562	2,80
146	540	2,69
238	478	2,38
110	468	2,37
145	465	2,32
121	423	2,12
245	304	1,52
244	292	1,46
148	255	1,27
149	246	1,23
261	146	0,73
262 ♀	125	0,62
129	114	0,57
260	68	0,34
Total	20.005	100

¹ Identificación del toro.

♀ Toros de raza Jersey. Los restantes son de raza Holando.

Tabla 3.8. Distribución de las lactancias según mes de parto.

Mes de parto	MESP	Frecuencia	Porcentaje
Enero	1	3.835	8
Febrero	2	6.137	13
Marzo	3	5.849	12
Abril	4	3.860	8
Mayo	5	3.958	8
Junio	6	3.890	8
Julio	7	5.110	11
Agosto	8	4.529	9
Septiembre	9	3.599	7
Octubre	10	2.520	5
Noviembre	11	2.446	5
Diciembre	12	2.705	6
Total		48.438	100

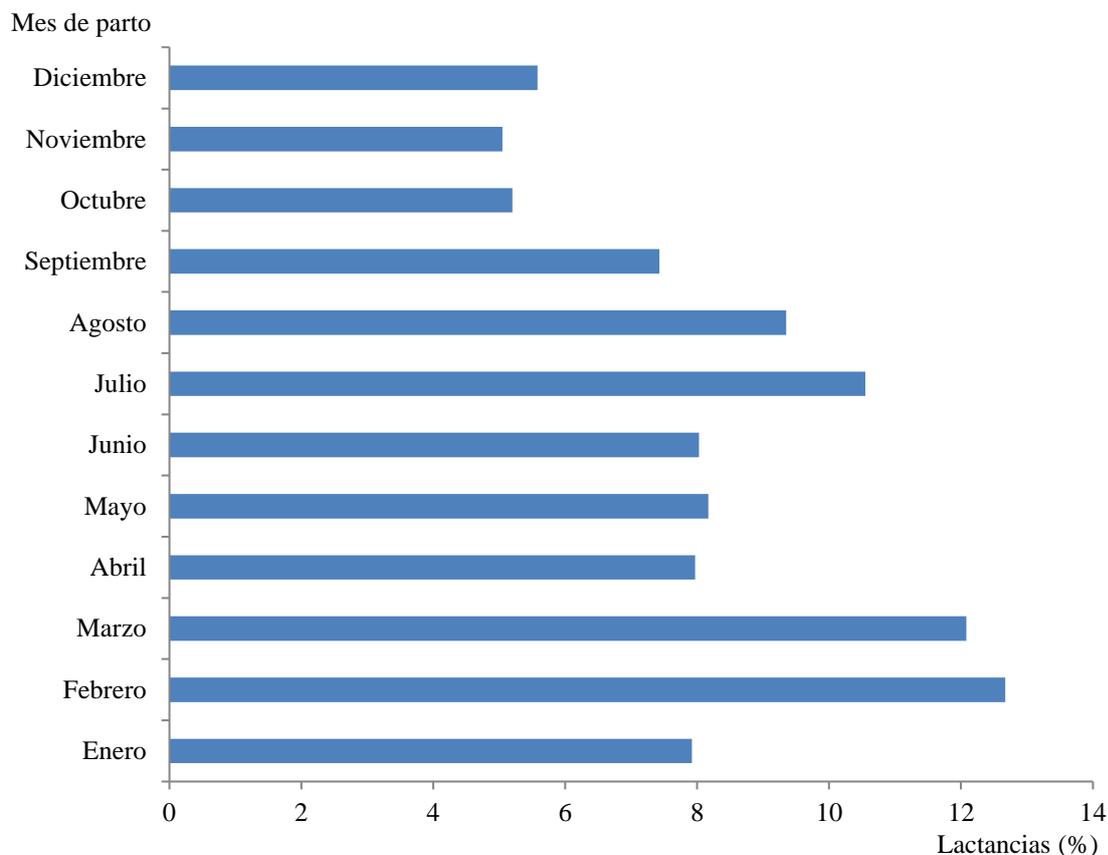


Figura 3.2. Distribución de las lactancias según mes de parto.

Tabla 3.9. Distribución de las lactancias según año de parto.

Año de parto	Frecuencia	Porcentaje
1997	31	0,06
1998	186	0,4
1999	363	0,75
2000	579	1,20
2001	1177	2,43
2002	1836	3,80
2003	1953	4,04
2004	3342	6,91
2005	3937	8,14
2006	4638	9,59
2007	4620	9,55
2008	5280	10,92
2009	5736	11,86
2010	5594	11,57
2011	6768	13,99
2012	2327	4,80
Total	48367	100

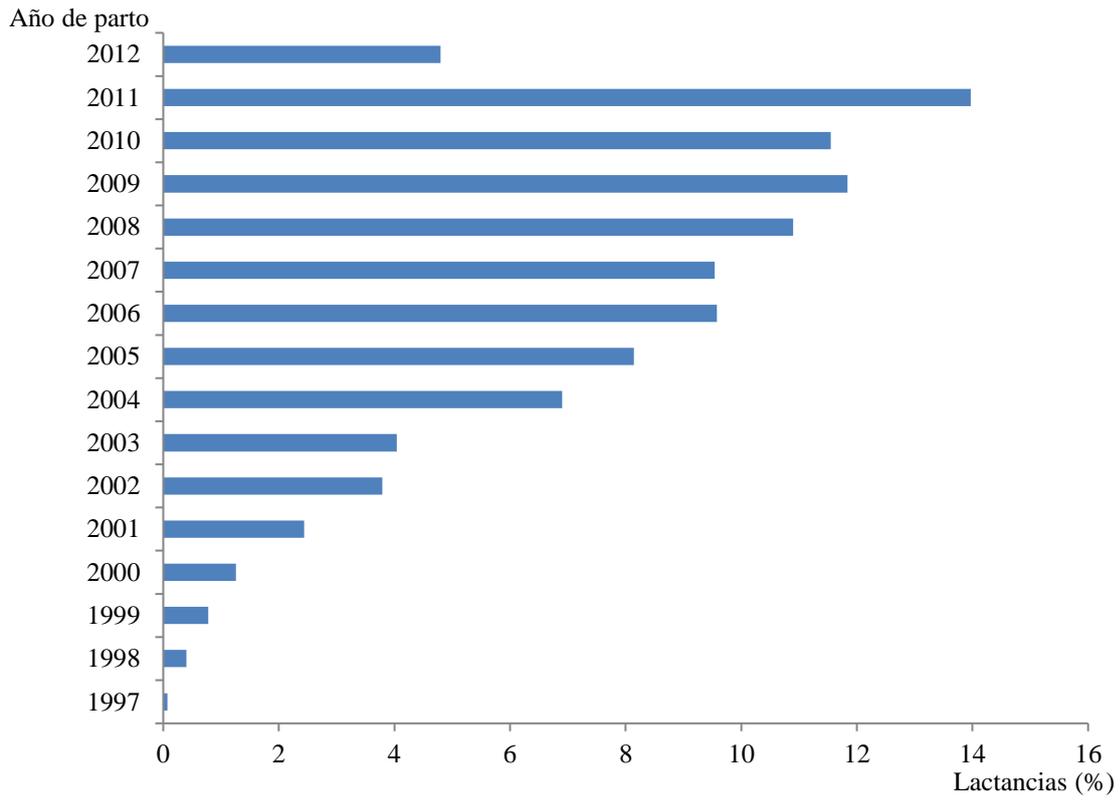


Figura 3.4. Distribución de las lactancias según año de parto.

Gráfico de probabilidad en papel normal

Producción de leche

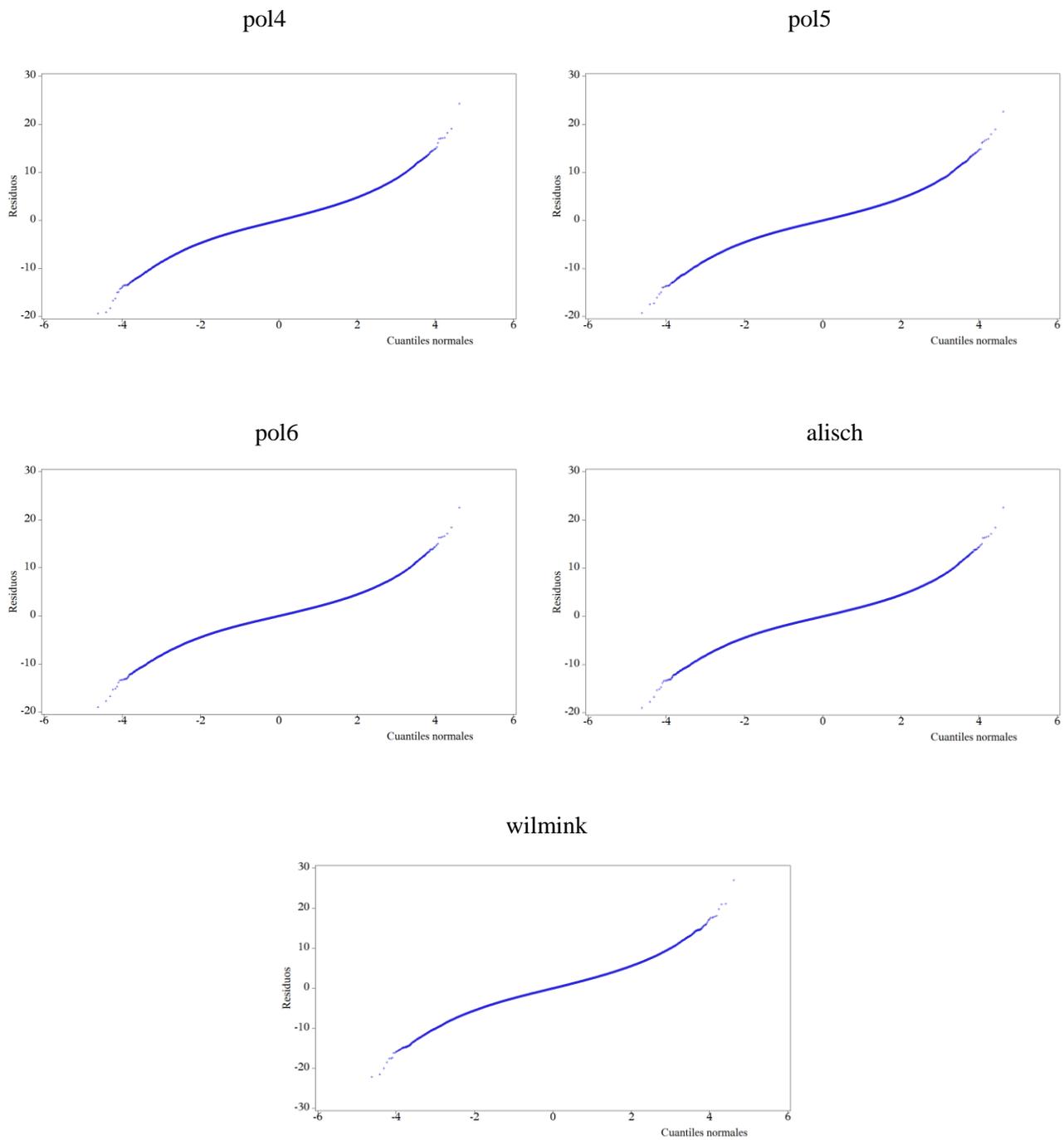


Figura 3.5. Gráfico de Probabilidad Normal del residuo de la variable producción de leche, para los modelos pol4, pol5 pol6, alisch y wilmink.

Porcentaje de grasa

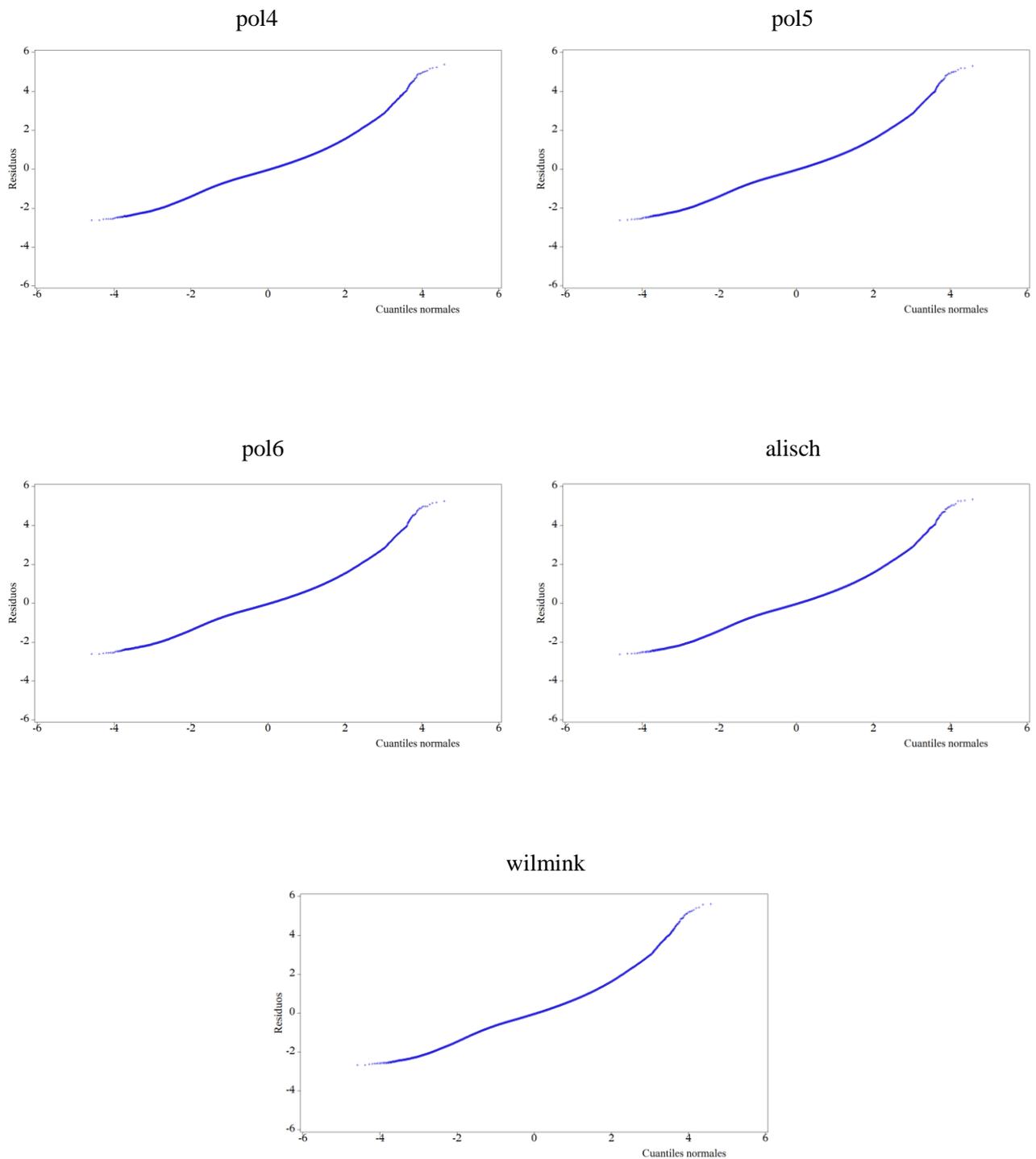


Figura 3.6. Gráfico de Probabilidad Normal del residuo de la variable porcentaje de grasa en leche, para los modelos pol4, pol5 pol6, alisch y wilmink.

Porcentaje de proteína

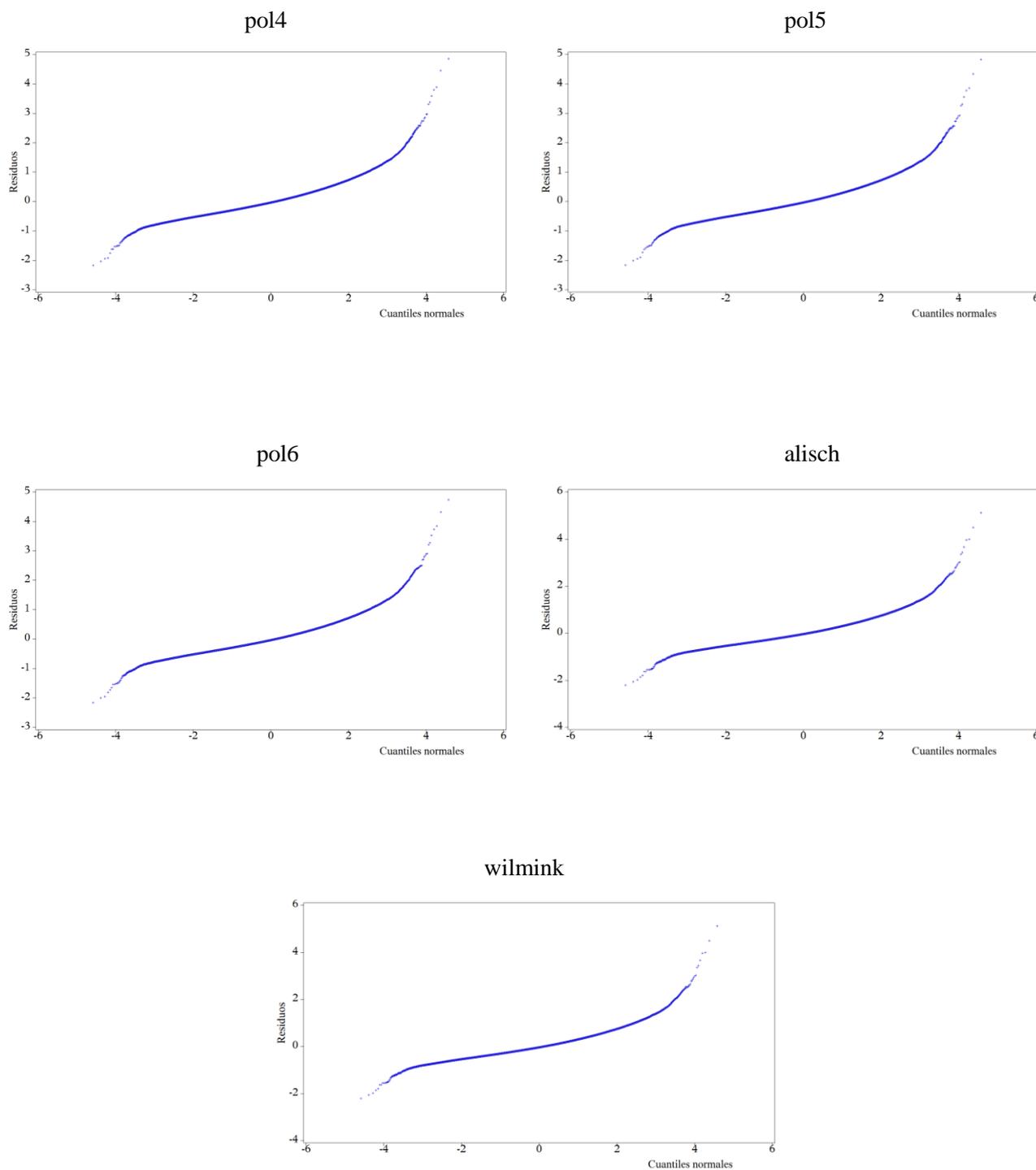


Figura 3.7. Gráfico de Probabilidad Normal del residuo de la variable porcentaje de proteína en leche, para los modelos pol4, pol5 pol6, alisch y wilmink.

Producción de grasa

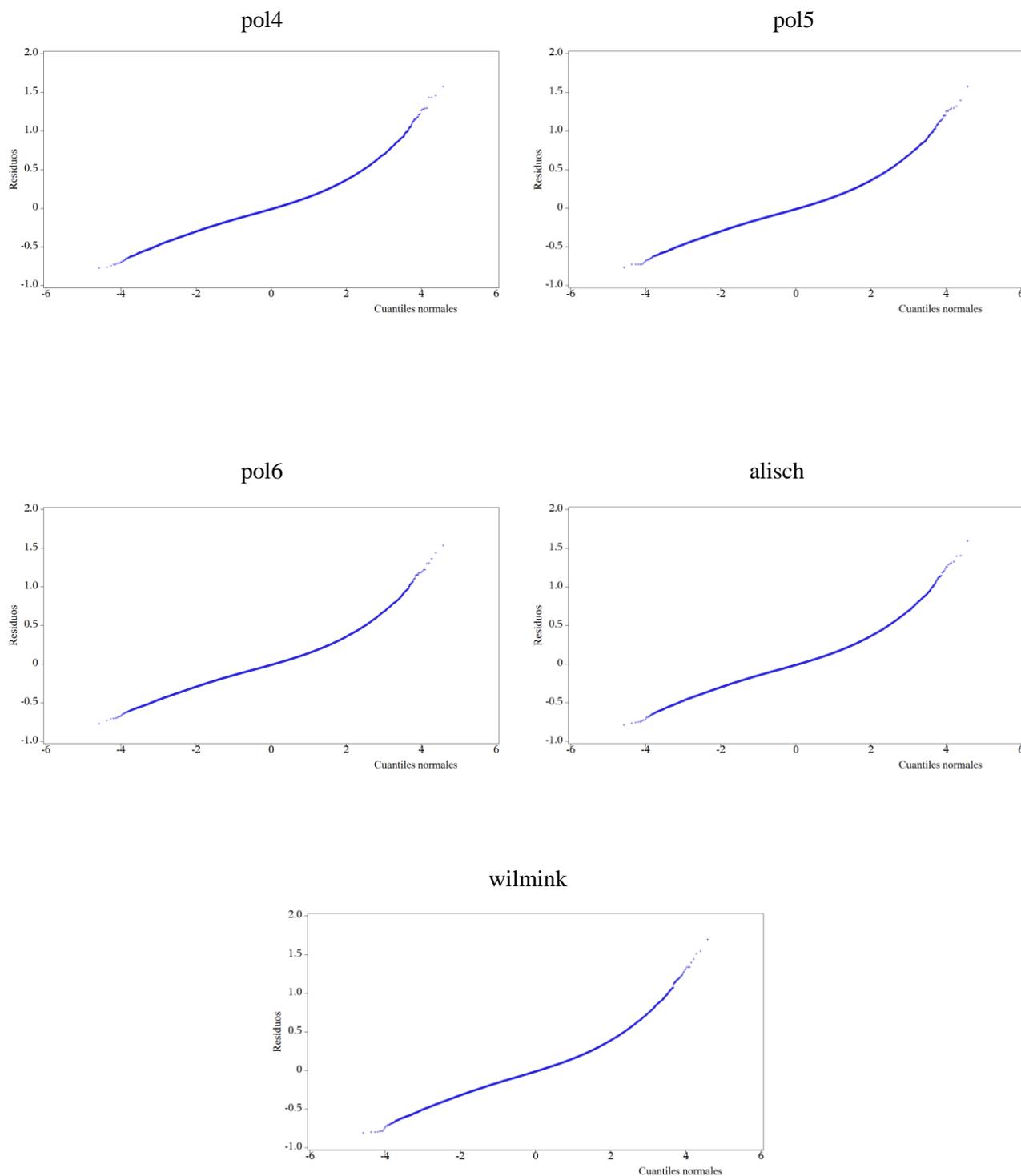


Figura 3.8. Gráfico de Probabilidad Normal del residuo de la variable producción de grasa, para los modelos pol4, pol5 pol6, alisch y wilmink.

Producción de proteína

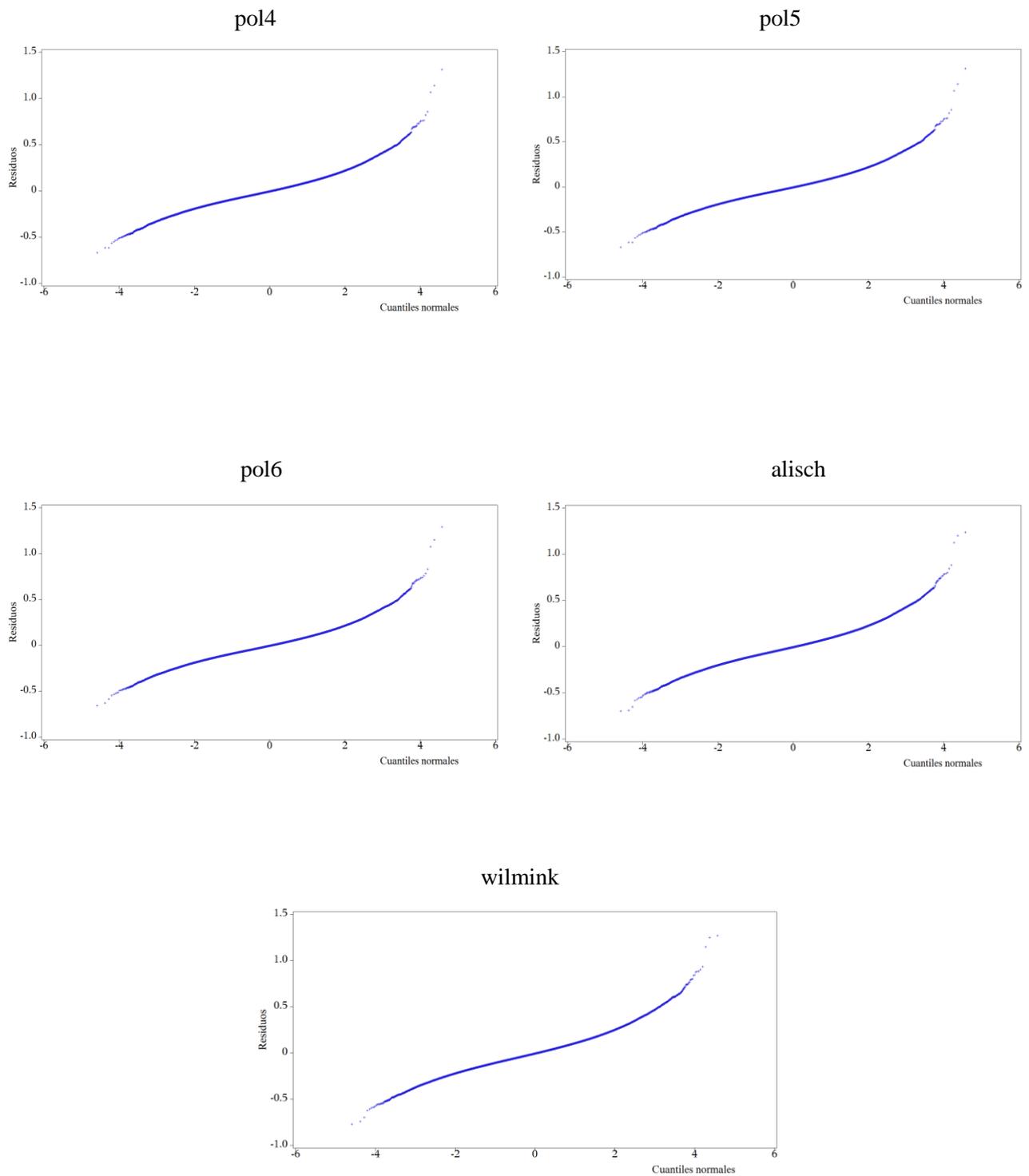


Figura 3.9. Gráfico de Probabilidad Normal del residuo de la variable producción de proteína, para los modelos pol4, pol5 pol6, alisch y wilmink.

Gráfico de residuos vs días en lactancia

Producción de leche

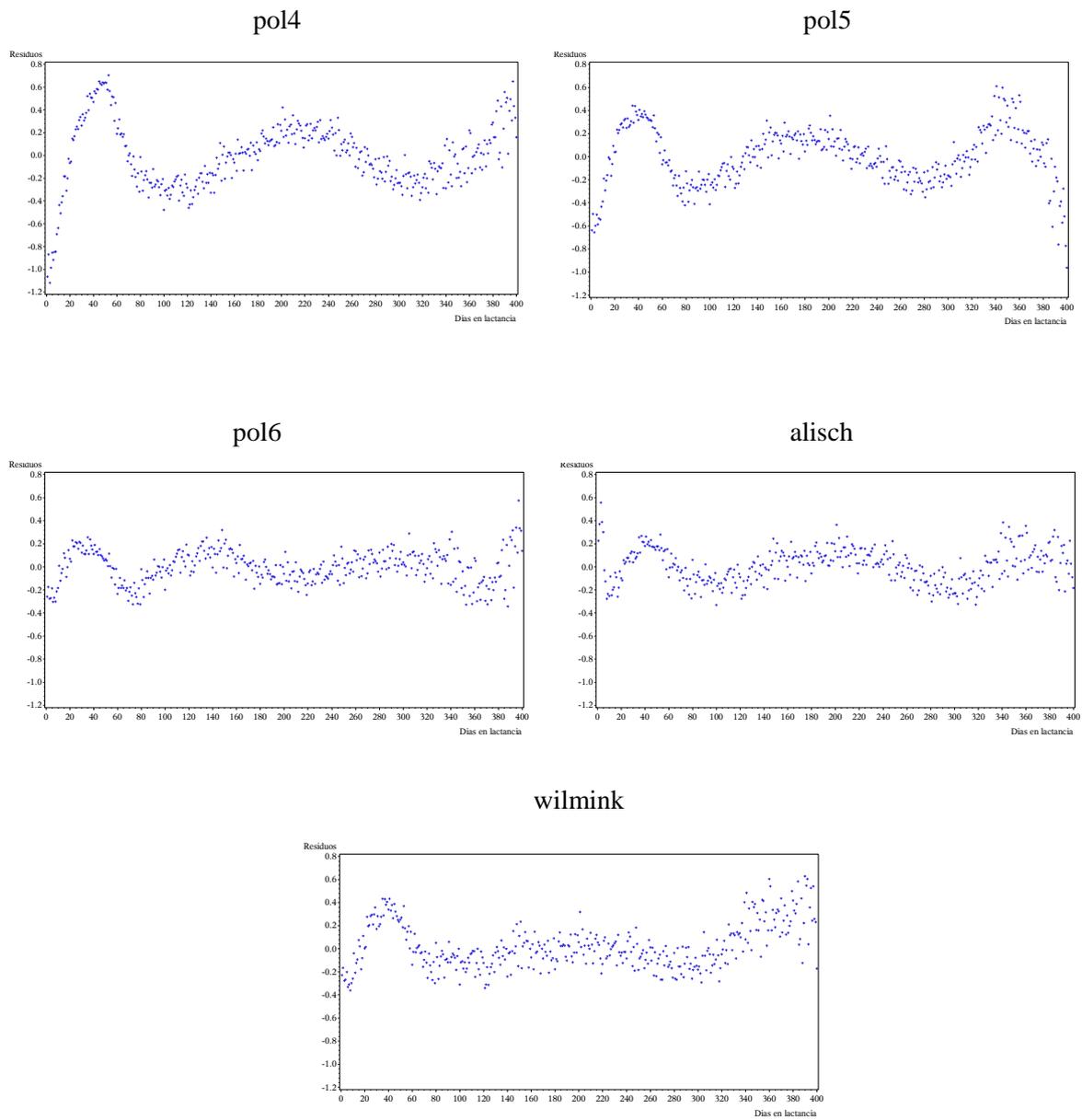


Figura 3.10. Distribución del residuo promedio (kg/día) para los días en lactancia de la variable producción de leche y para los modelos pol4, pol5 pol6, alisch y wilmink.

Porcentaje de grasa

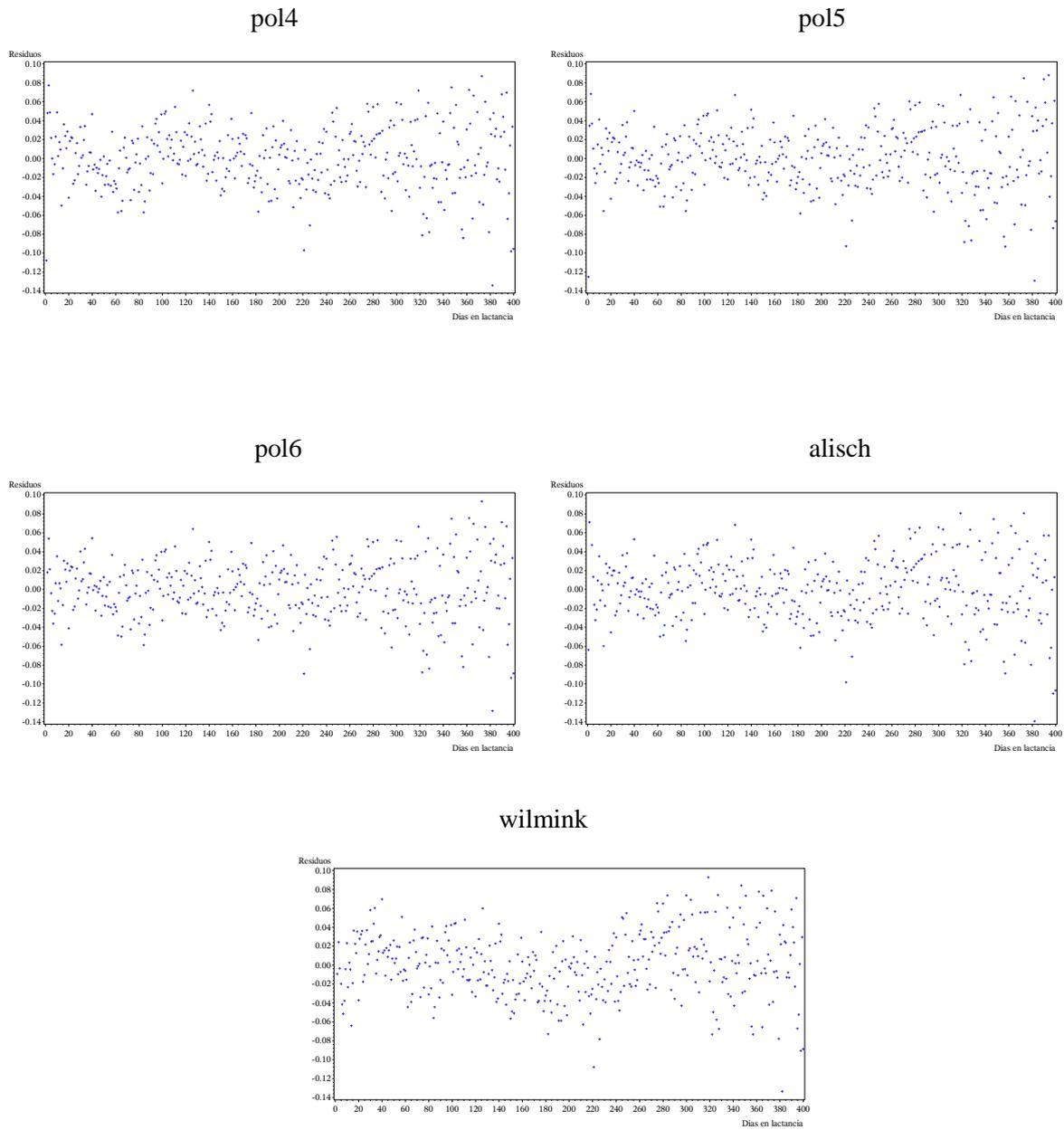


Figura 3.11. Distribución del residuo promedio (%/día) para los días en lactancia de la variable porcentaje grasa en leche y para los modelos pol4, pol5 pol6, alisch y wilmink.

Porcentaje de proteína

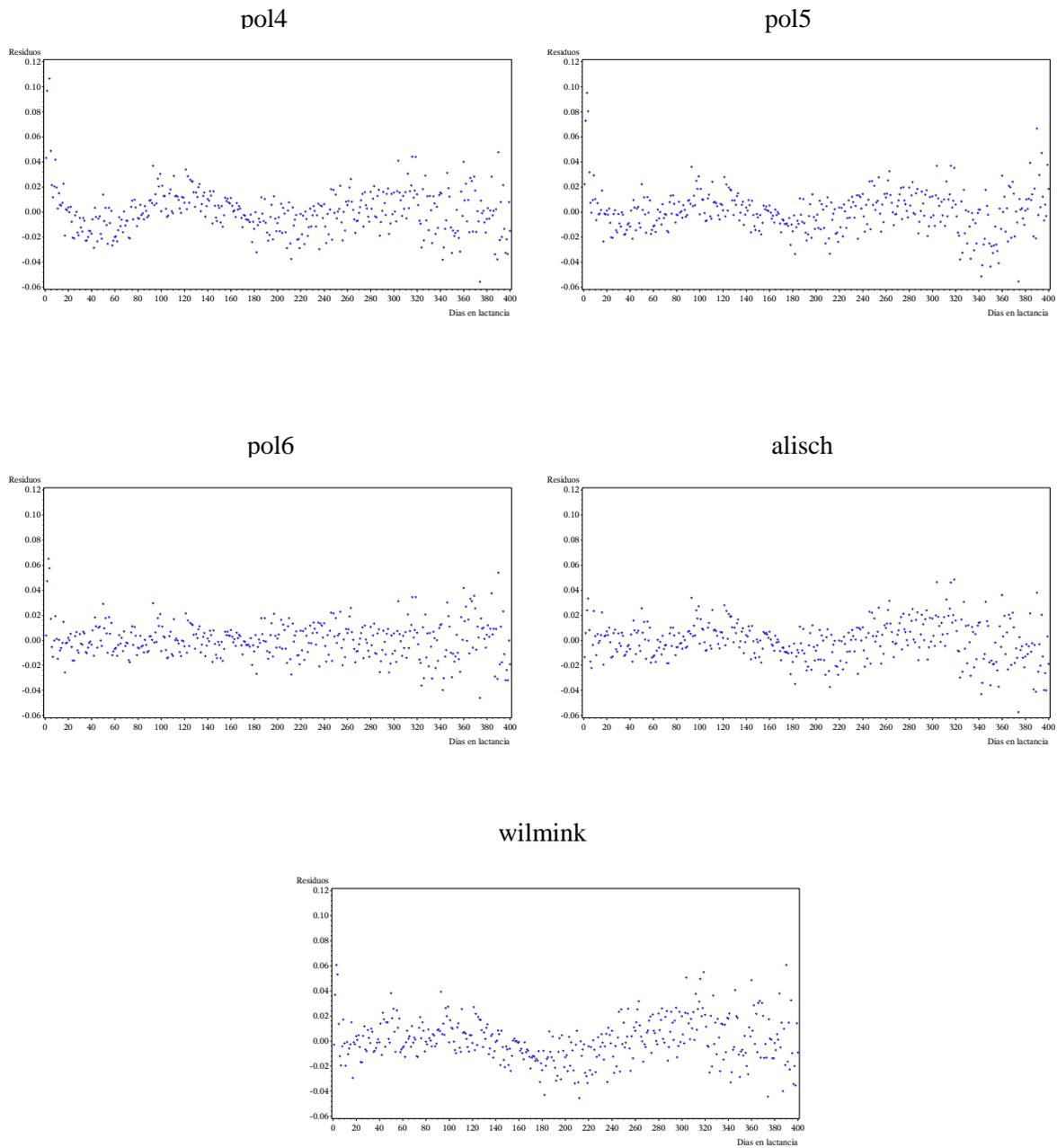


Figura 3.12. Distribución del residuo promedio (kg/día) para los días en lactancia de la variable porcentaje de proteína en leche y para los modelos pol4, pol5 pol6, alisch y wilmink.

Producción de grasa

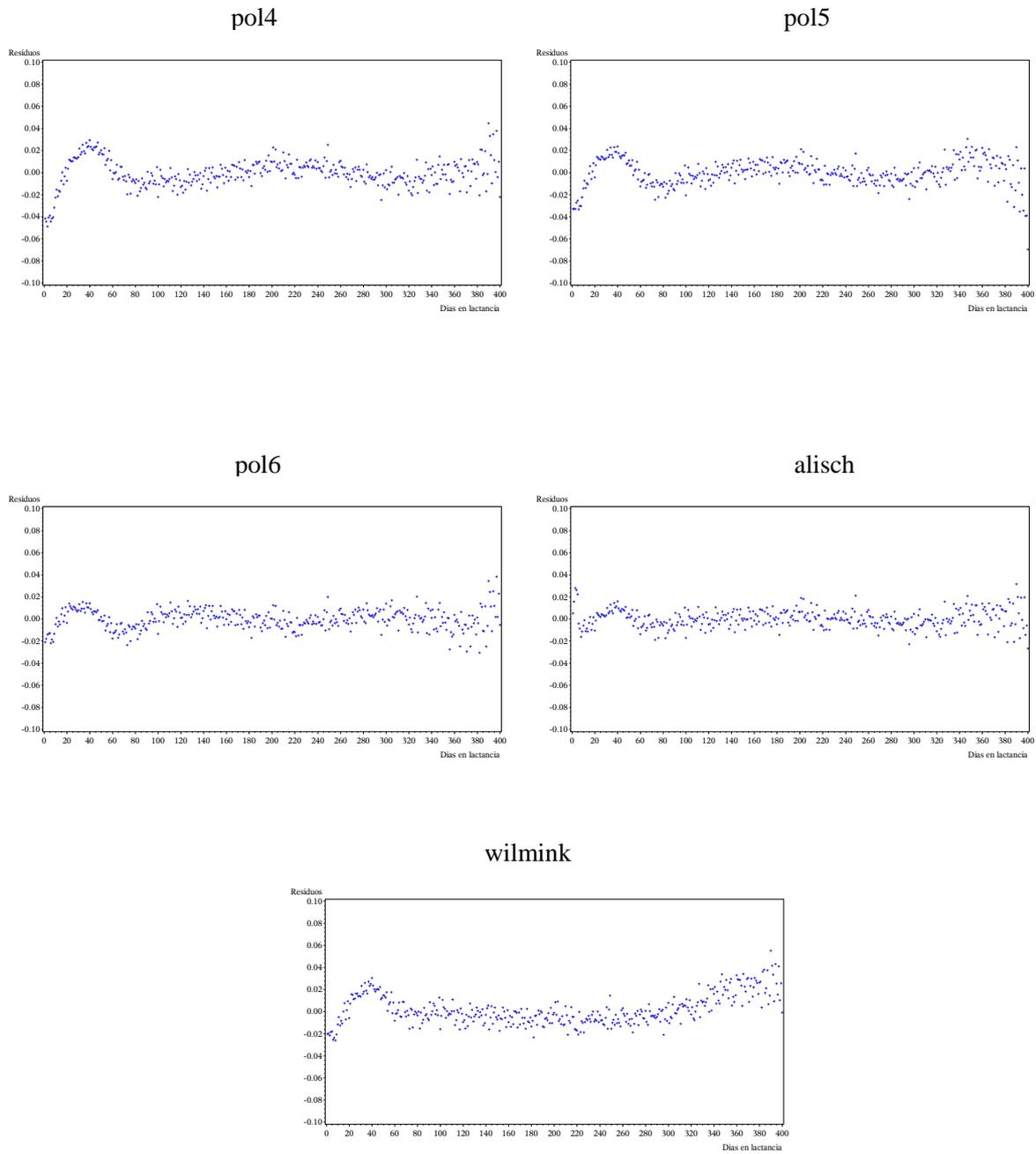


Figura 3.13. Distribución del residuo promedio (%/día) para los días en lactancia de la variable producción de grasa y para los modelos pol4, pol5 pol6, alisch y wilmink.

Producción de proteína

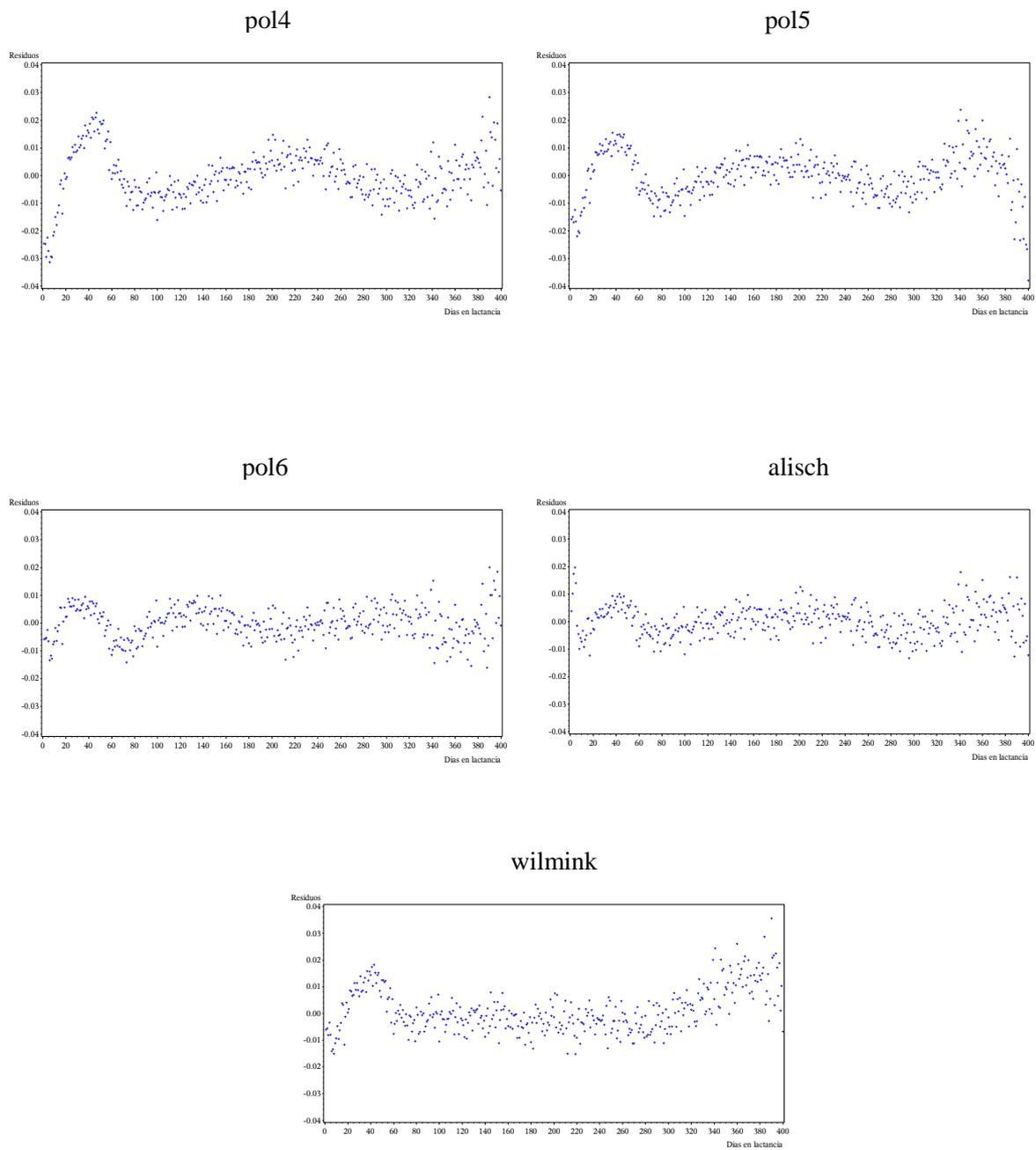


Figura 3.14. Distribución del residuo promedio (%/día) para los días en lactancia de la variable producción de proteína y para los modelos pol4, pol5 pol6, alisch y wilmink.

Gráfico de residuos vs producción de leche predicha

Producción de leche

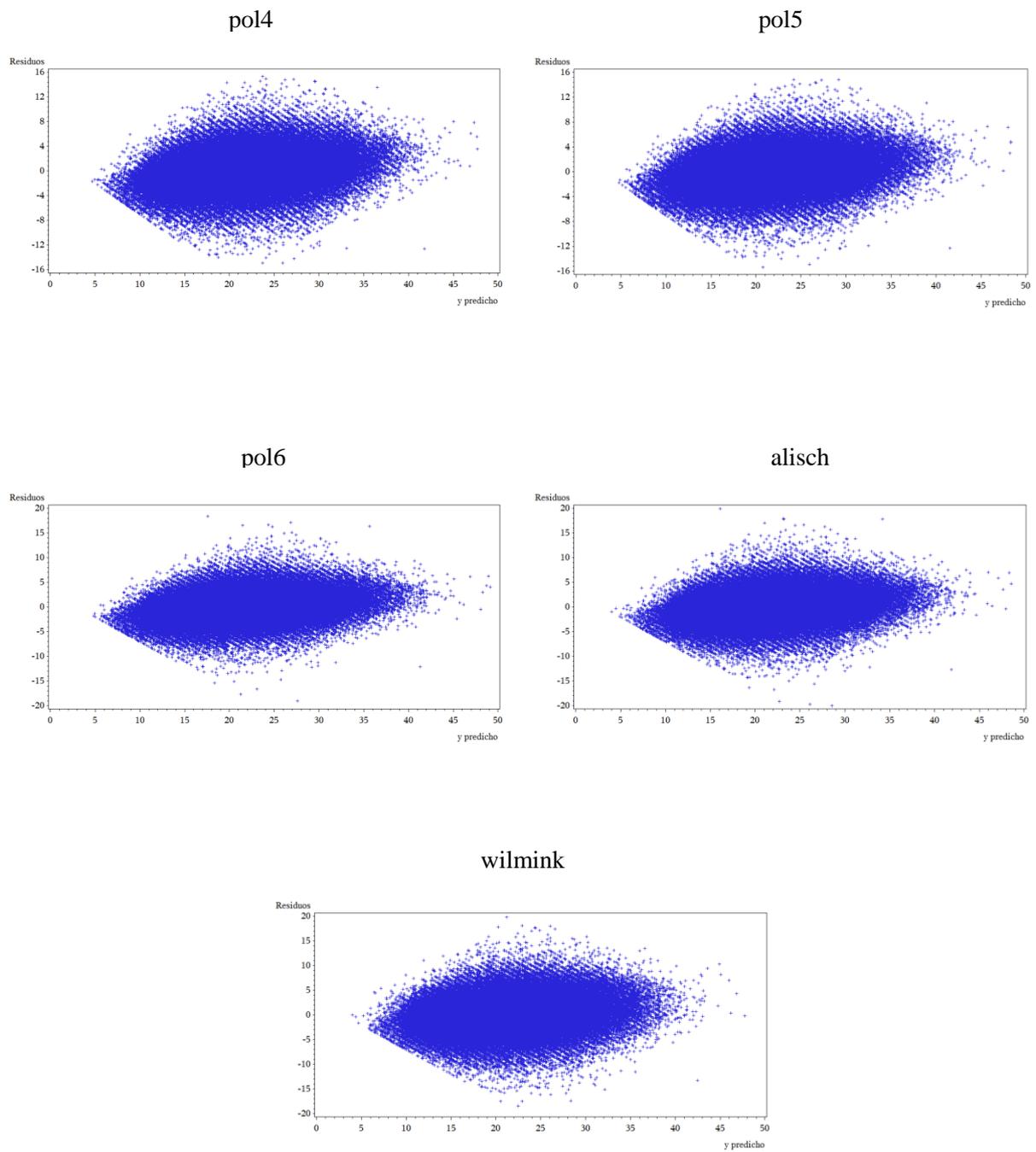


Figura 3.15. Residuos vs producción de leche predicha, para los modelos pol4, pol5 pol6, alisch y wilmink.

Porcentaje de leche

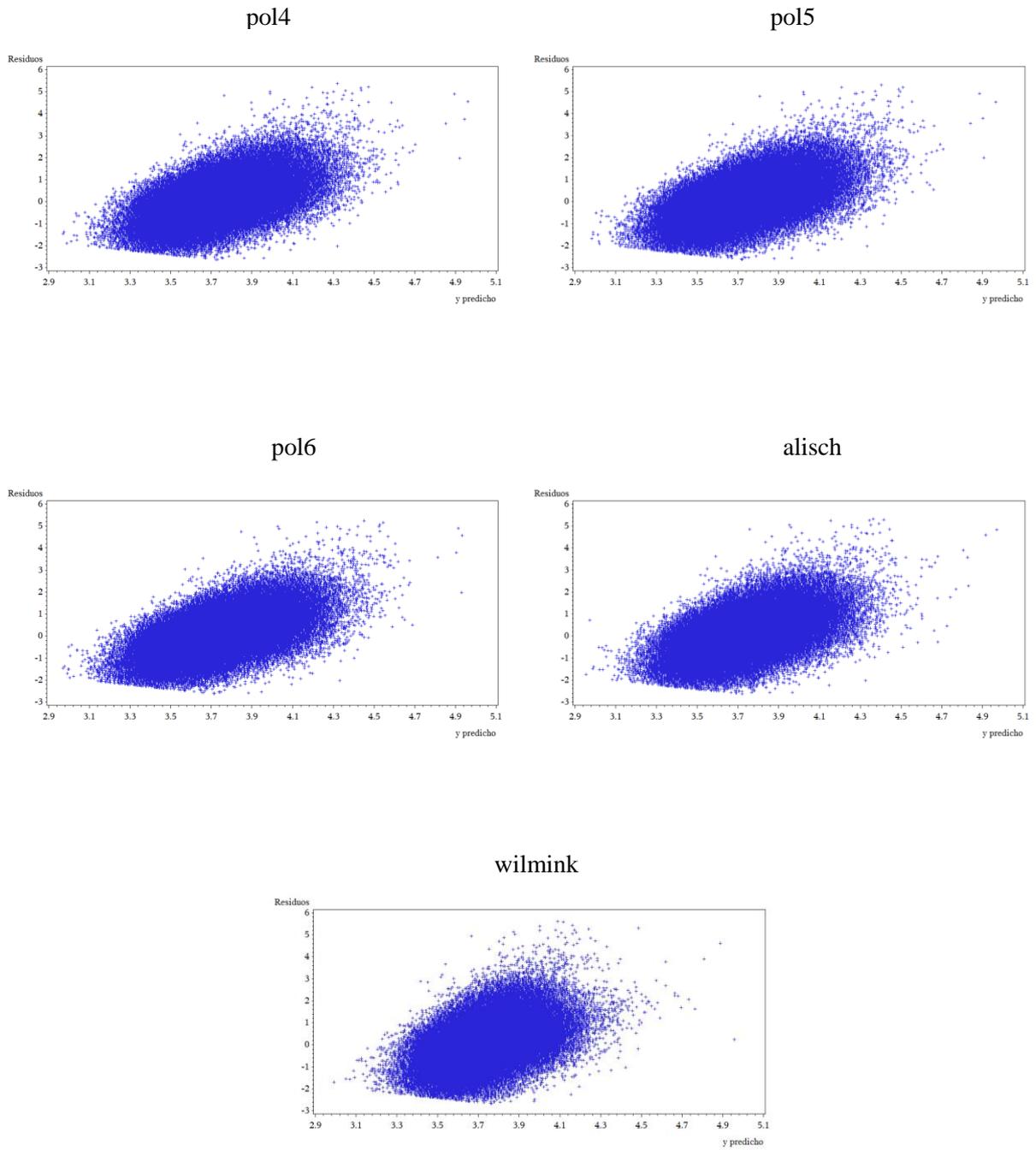


Figura 3.16. Residuos vs porcentaje de grasa predicha, para los modelos pol4, pol5 pol6, alisch y wilmink.

Porcentaje de proteína

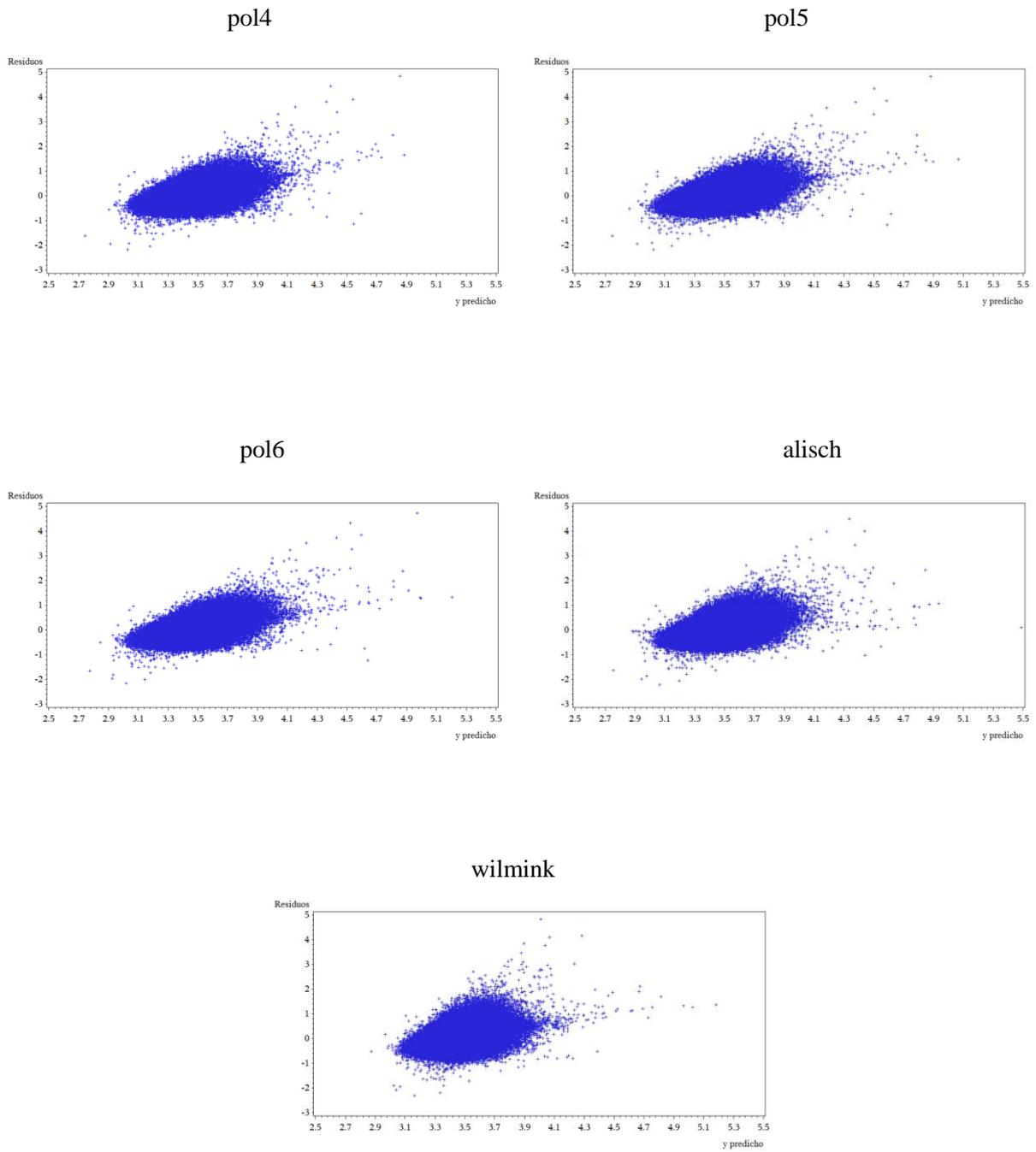


Figura 3.17. Residuos vs porcentaje de proteína predicha, para los modelos pol4, pol5 pol6, alisch y wilmink.

Producción de grasa

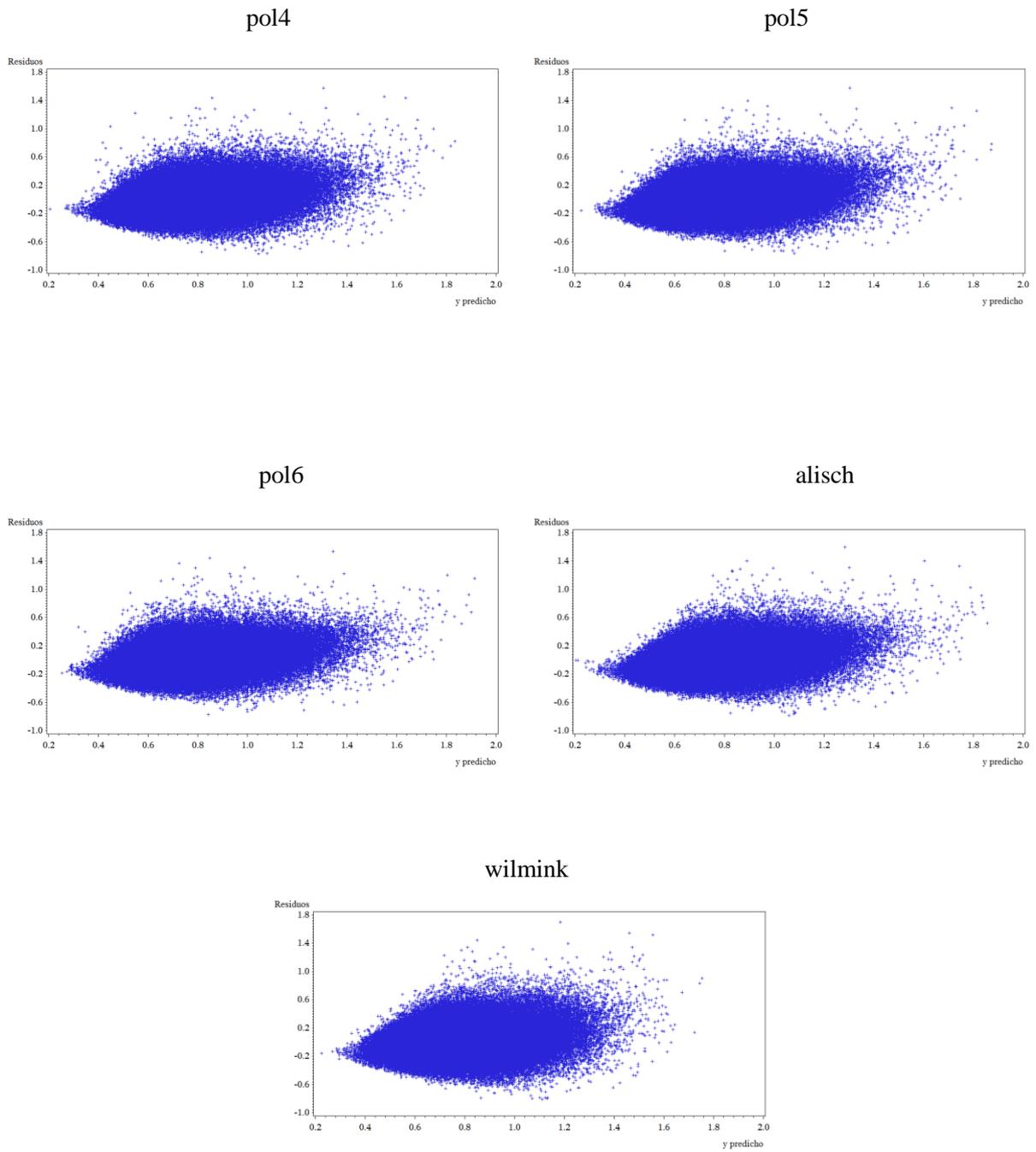


Figura 3.18. Gráfico de residuos vs producción de grasa predicha, para los modelos pol4, pol5 pol6, alisch y wilmink.

Producción de proteína

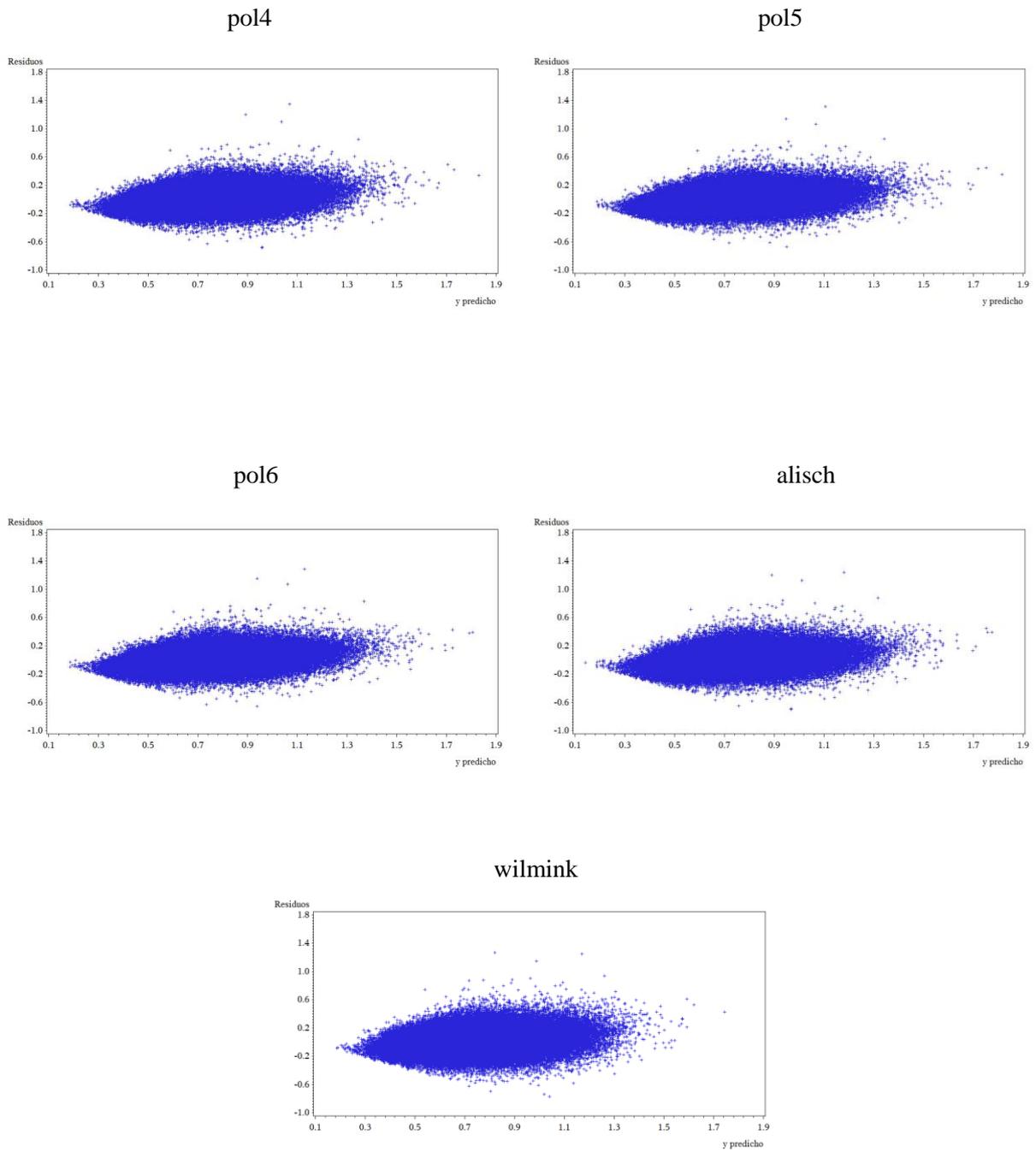


Figura 3.19. Gráfico de residuos vs producción de proteína predicha, para los modelos pol4, pol5 pol6, alisch y wilmink.

Factores que afecta a la produccion y composicion de la leche

Proporción de holando

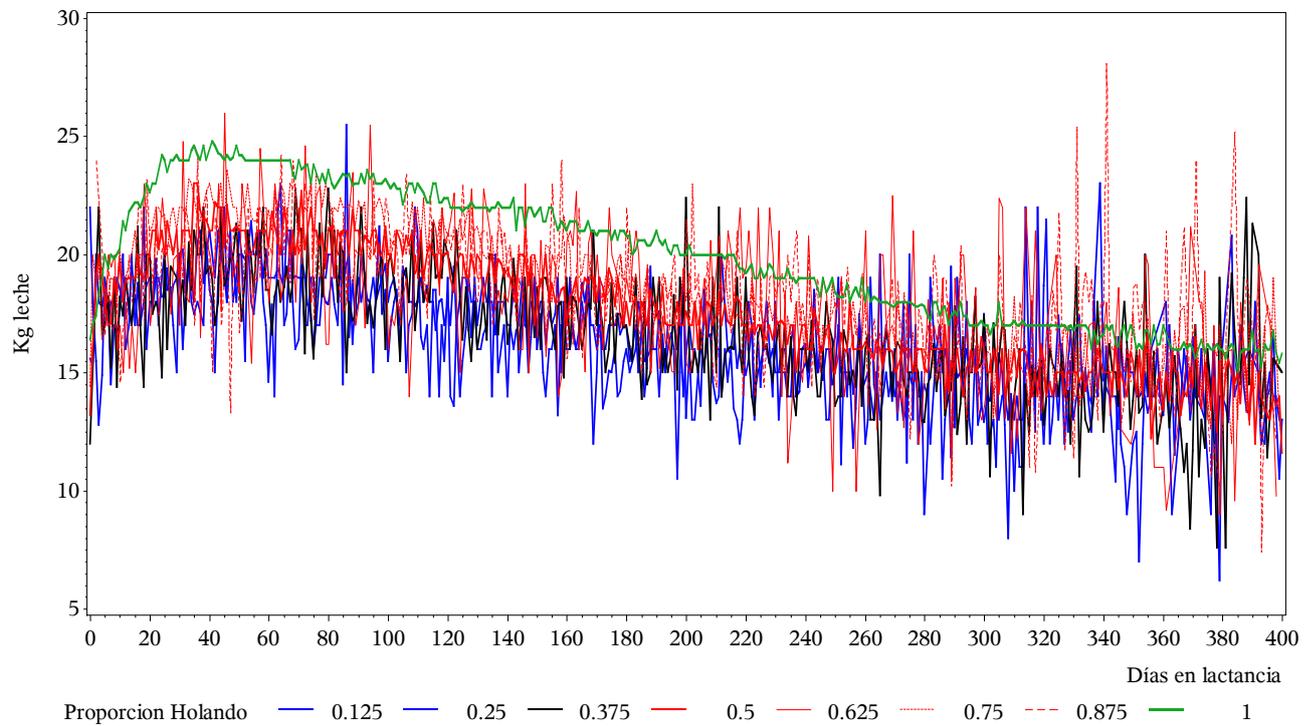


Figura 3.20. Producción de leche observada promedio por día, según proporción de Holando.

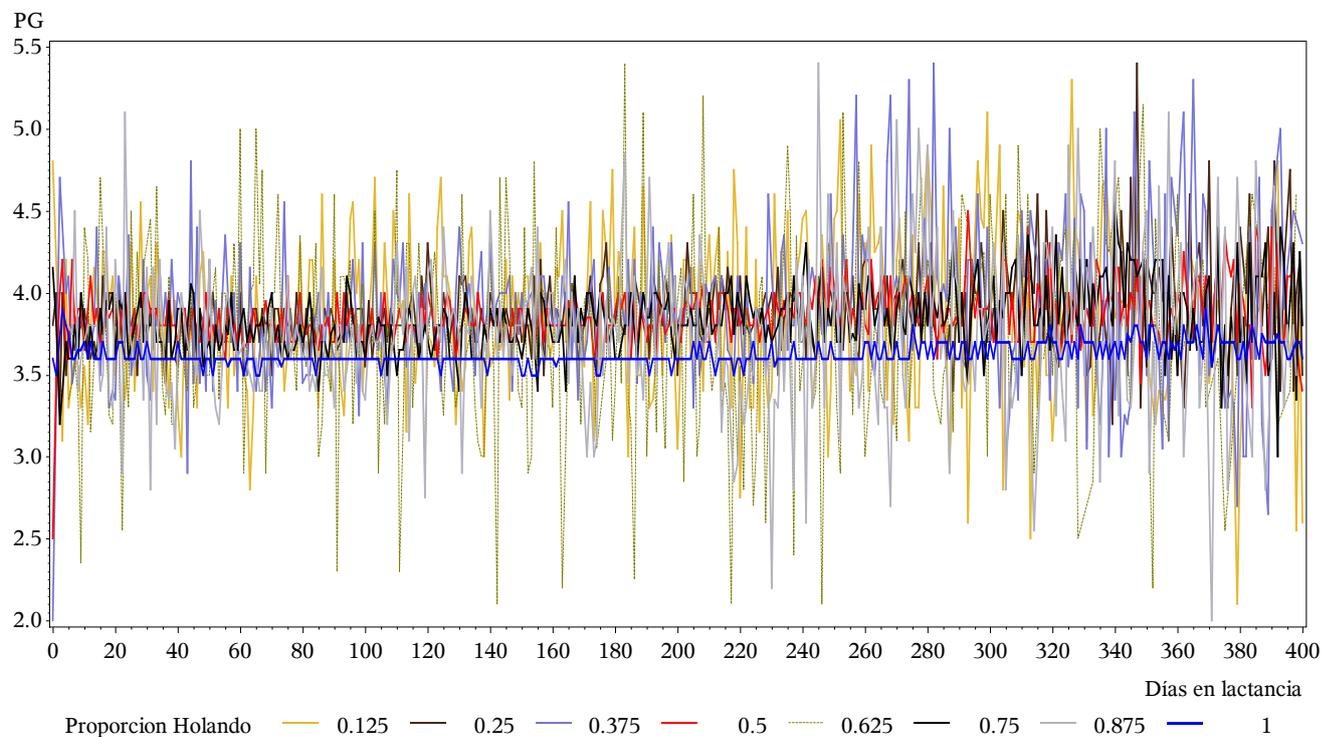


Figura 3.22. Porcentaje de grasa observado promedio por día, según proporción de Holando.
PG: Porcentaje de grasa.

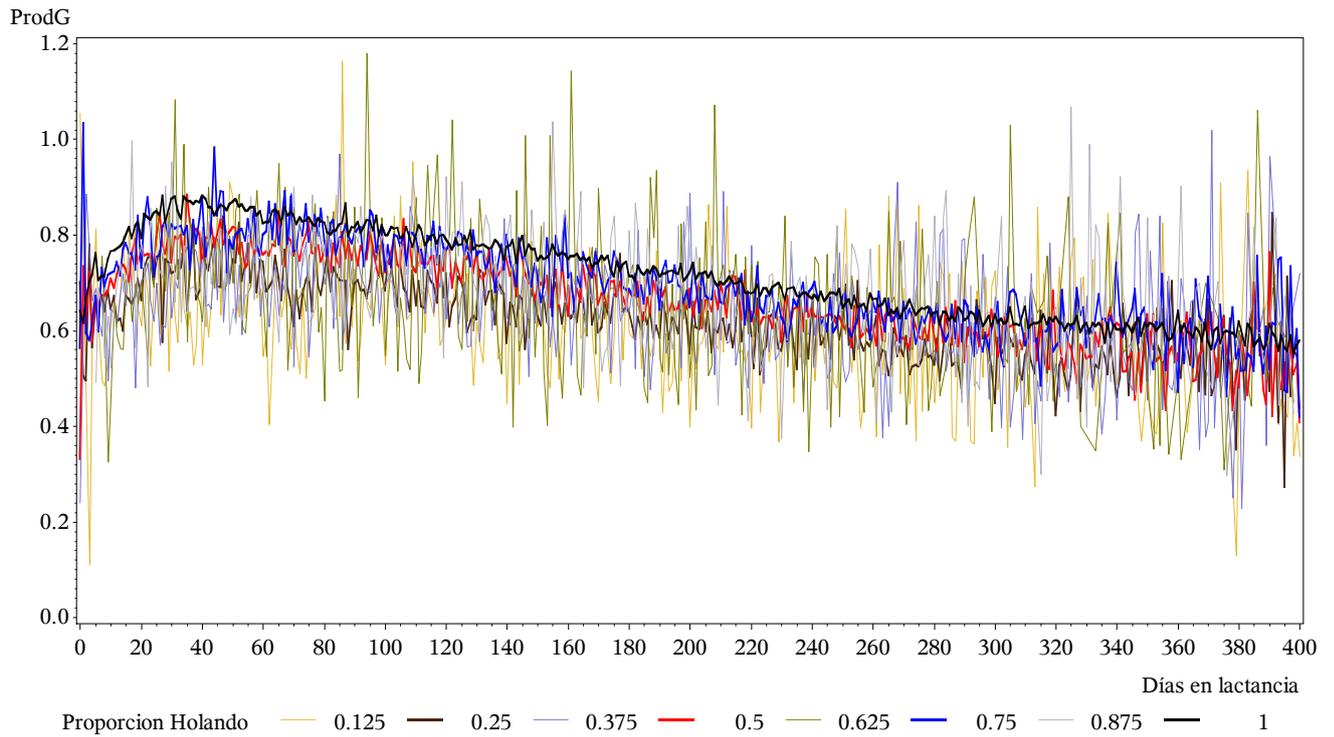


Figura 3.24. Producción de grasa observada promedio por día, según proporción de Holando.
ProdG: Producción de grasa.

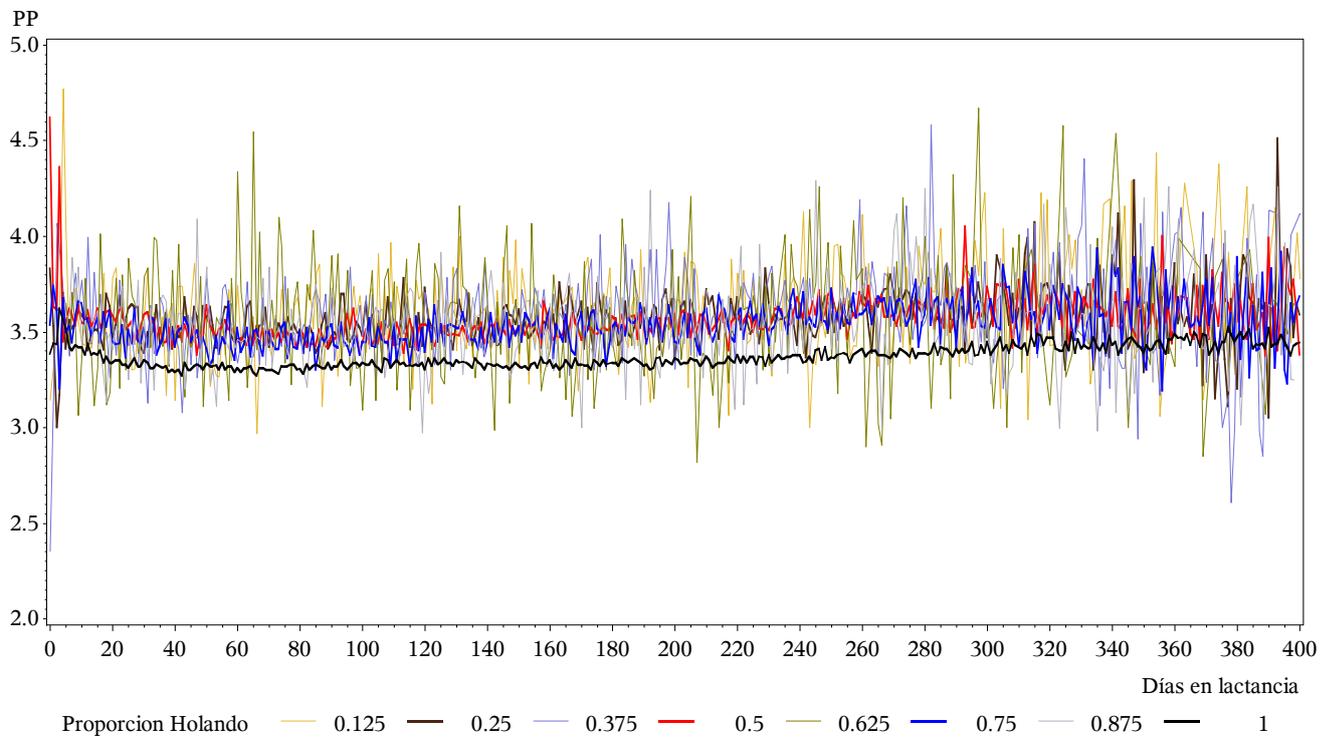


Figura 3.26. Porcentaje de proteína observado promedio por día, según proporción de Holando.
PP: Porcentaje de proteína.

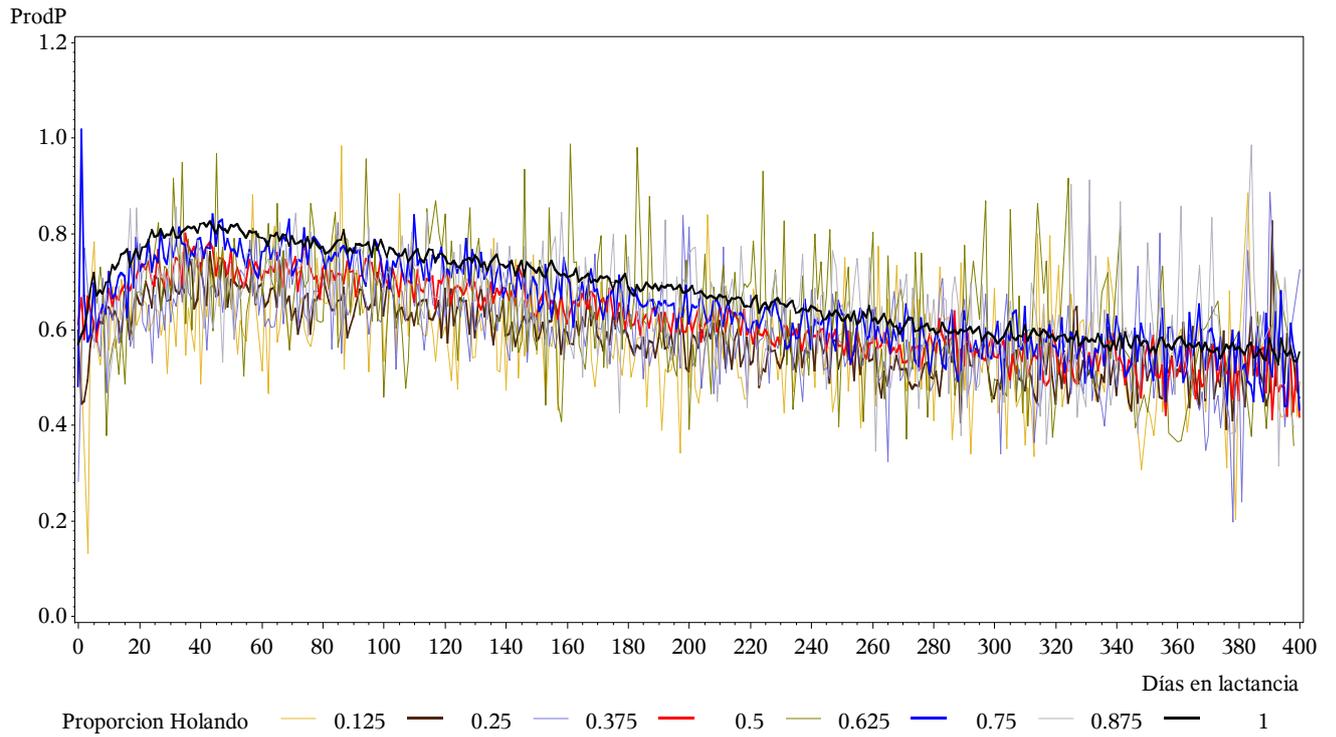


Figura 3.28. Producción de proteína observada promedio por día, según proporción de Holando.
ProdP: Producción de proteína.

Número de lactancia

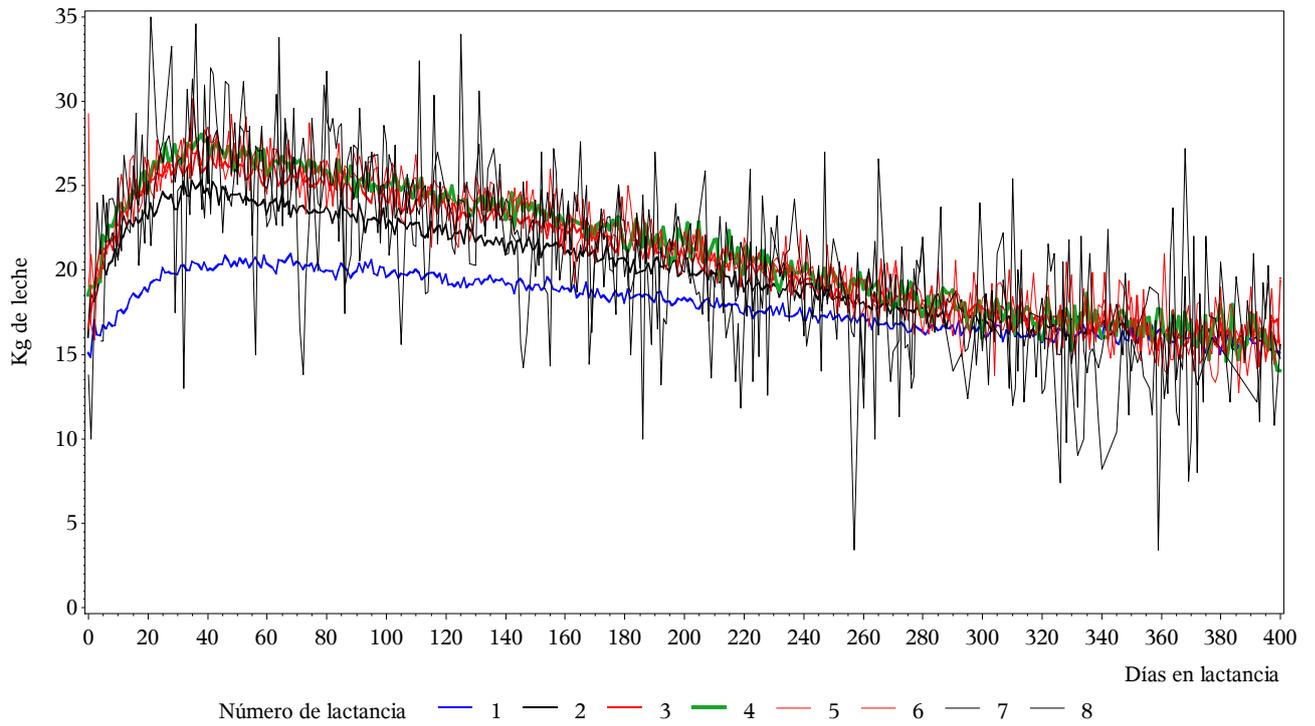


Figura 3.30. Producción de leche observada promedio por día, según número de lactancia.

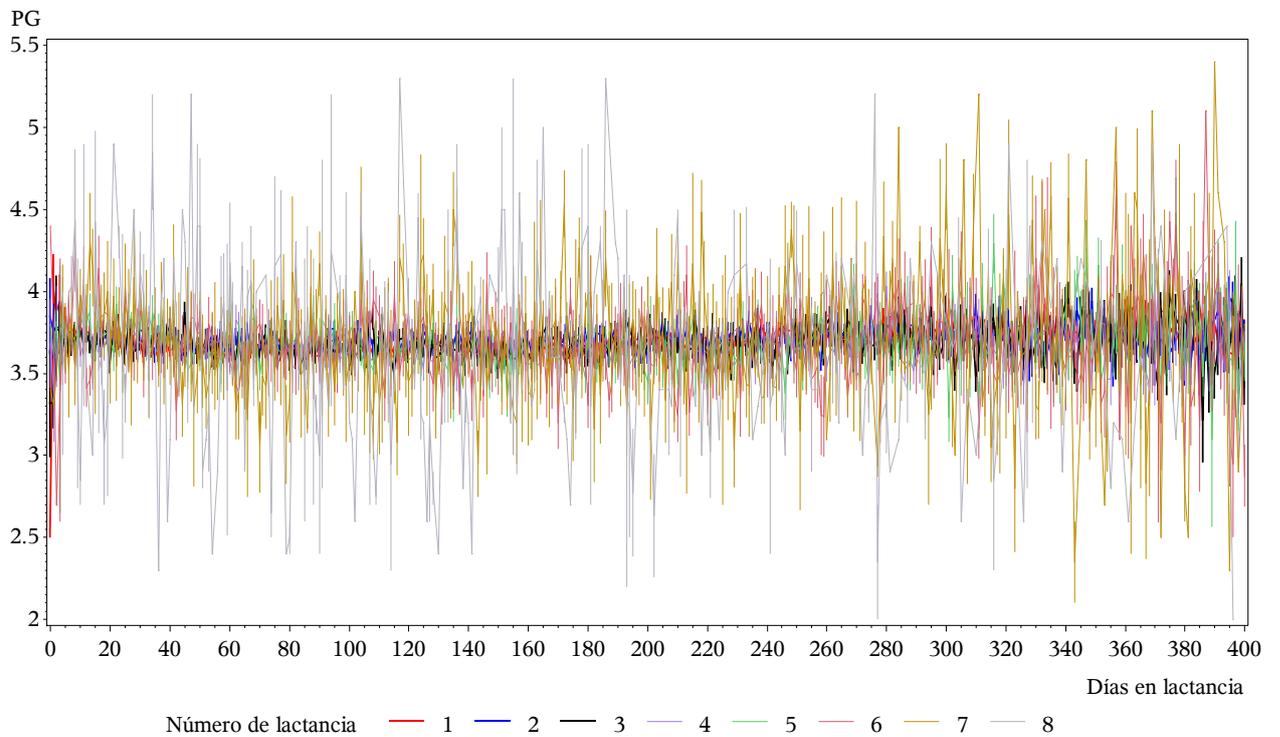


Figura 3.32. Porcentaje grasa observado promedio por día, según número de lactancia.
PG: porcentaje de grasa.

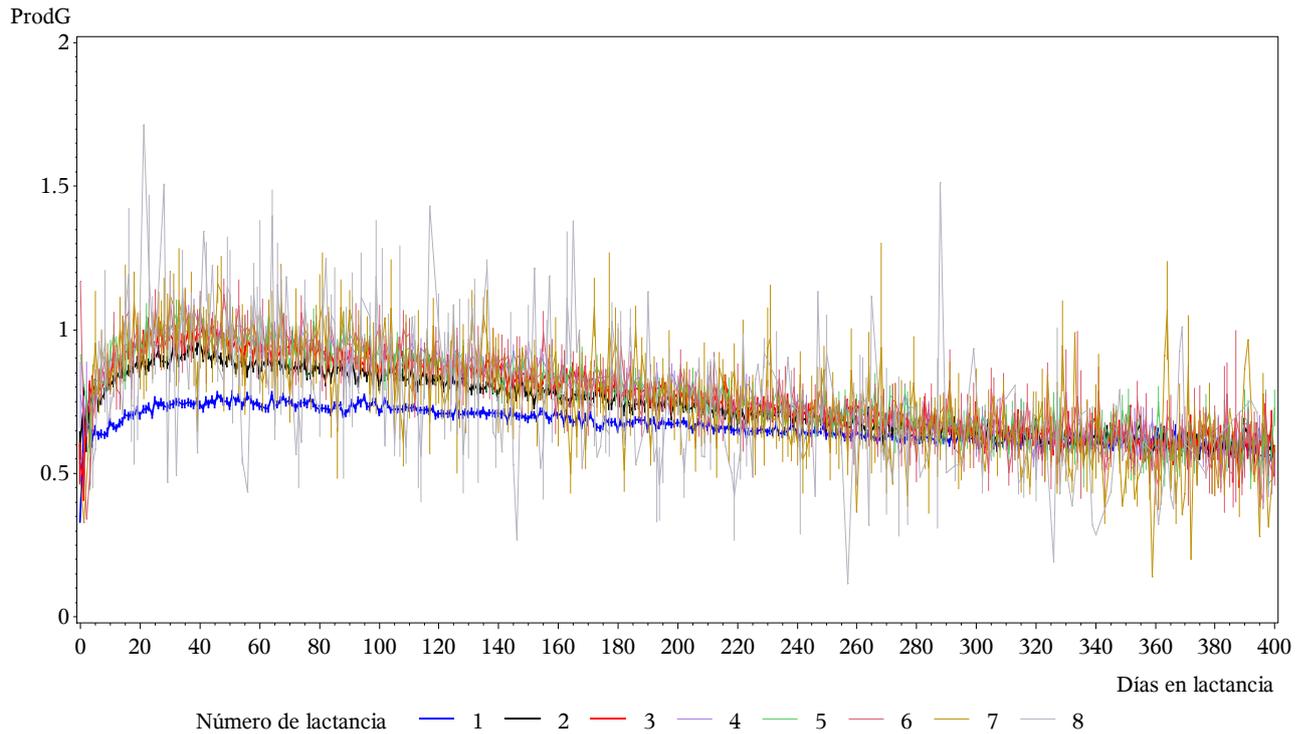


Figura 3.34. Producción de grasa observada promedio por día, según número de lactancia.
ProdG: Producción de grasa.

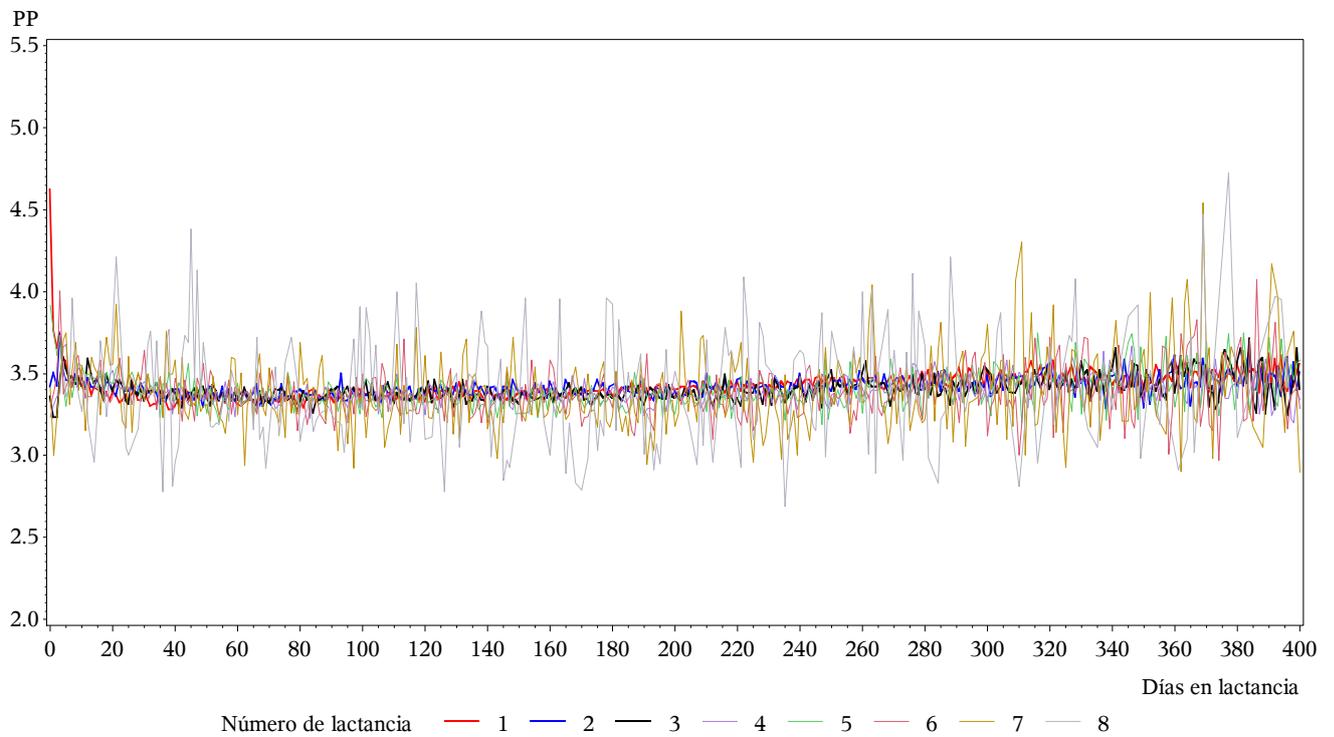


Figura 3.36. Porcentaje de proteína observado promedio por día, según número de lactancia.
PP: Porcentaje de proteína.

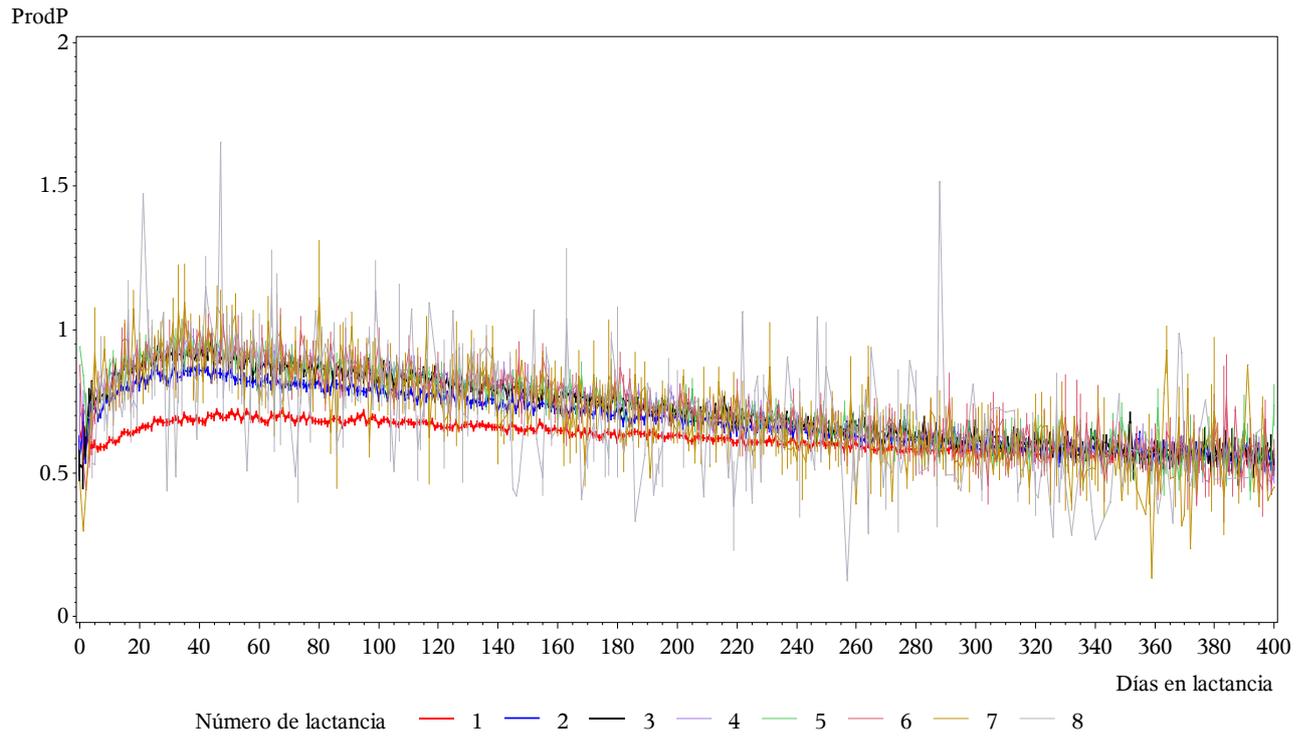


Figura 3.38. Producción de proteína observada promedio por día, según número de lactancia.
ProdP: Producción de proteína.

Referencia Bibliográficas

Referencias Bibliográficas

- AACJ. Asociación Argentina de Criadores de Jersey. Recuperado de http://www.produccion-animal.com.ar/informacion_tecnica/razas_bovinas/73-jersey.pdf
- ACHA. 2010. Reglamento de control lechero oficial. Fecha vista: 24 de Junio de 2014. Recuperado de http://www.acha.org.ar/index.php?option=com_remository&Itemid=36&func=startdown&id=11
- Abdalla EA, Weigel KA, Byrem TM y Rosa GJM. 2016a. Short communication: Genetic correlation of bovine leukosis incidence with somatic cell score and milk yield in a US Holstein population. *Journal of Dairy Science* 99:2005-2009.
- Abdalla EA, Peñagaricano F, Byrem TM, Weigel KA y Rosa GJM. 2016b. Genome-wide association mapping and pathway analysis of leukosis incidence in a US Holstein population. *Animal Genetics* 47:395-407.
- Adediran SA, Nish P, Donaghy DJ, Ratkowsky DA y Malau-Aduli AEO. 2010. Genetic and environmental factors influencing milk, protein and fat yields of pasture-based dairy cows in Tasmania. *Animal Production Science* 50:265-275.
- Akaike H. 1973. Information theory as an extension of the maximum likelihood principle. *Proceedings of the 2nd International Symposium on Information Theory*. Akademiai Kiado, Budapest Hungary 267-281.
- Akers RM. 2000. Selection for milk production from a lactation biology viewpoint. *Journal of Dairy Science* 83:1151-1158.
- Ali TE y Schaeffer LR. 1987. Accounting for co-variances among test day milk yields in dairy cows. *Canadian Journal of Animal Science* 67:637-644.
- Alkafafy M, Rashed R y Helal A. 2012. Immunohistochemical studies on the bovine lactating mammary gland (*Bos taurus*). *Acta Histochemica* 114:87-93.
- Anderson CA, Pettersson FH, Clarke GM, Cardon LR, Morris AP y Zondervan KT. 2010. Data quality control in genetic case-control association studies. *Nature Protocols* 5:1564-73.
- Ardlie KG, Kruglyak L y Seielstad M. 2002. Patterns of Linkage Disequilibrium in the Human Genome. *Nature Reviews Genetics* 3:299-309.
- Artica, L. 2014. Métodos para el análisis físico químico de la leche y derivados lácteos. Huancayo, Perú. Libros y editoriales, TEIA.
- Ashburner M, Ball CA, Blake JA, Botstein D, Butler H, Cherry JM, Davis AP, Dolinski K, Dwight SS, Eppig JT, Harris MA, Hill DP, Issel-Tarver L, Kasarskis A, Lewis S, Matese JC, Richardson JE, Ringwald M, Rubin GM y Sherlock G. 2000 Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium. *Nature Genetics* 25:25-9.
- Ballent M, Landi HG, Bilbao G, Dick A. 2003. Pubertad, pero vivo y desarrollo corporal en diferentes biotipos bovinos productores de leche: una actualización bibliográfica. *Información Técnica Económica Agraria* 2:130-138.
- Batra TR. 1986. Comparison of two mathematical models in fitting lactation curves for pureline and crossline dairy cows. *Journal Animal Science* 66:405-410.

- Bauman DE. 2000. Regulation of nutrient partitioning during lactation: homeostasis and homeorhesis revisited. En Cronjé PB, editor. Ruminant physiology: digestion, metabolism, growth and reproduction. (311-328). Nueva York, USA: CAB International.
- Beribe MJ, Carignano HA, Lopez-Villalobos N, Poli MP y Roldan DL. 2014. QTL detection for fat yield on BTA14 using linkage disequilibrium based methods. Proceedings of the World Congress on Genetics Applied to Livestock Production, V: Genetics of Trait Complexes: Lactation:617.
- Berry D, Buckley F, Dillon P, Evans R y Veerkamp R. 2004. Genetic relationships among linear type traits, milk yield, body weight, fertility and somatic cell count in primiparous dairy cows. Irish Journal of Agricultural and Food Research 43:161-176.
- Biswal S, Thirunavukkarasu M, Selvam S, Venkataramanan R y Serma Saravana Pandian A. 2017. Modeling lactation curve in Jersey crossbred cows. Journal of Entomology and Zoology Studies 5: 1282-1285.
- Bouallegue M, Steri R, M'hamdi N y Ben Hamouda M. 2015. Modelling of individual lactation curves of Tunisian Holstein-Friesian cows for milk yield, fat, and protein contents using parametric, orthogonal and spline models. Journal of Animal and Feed Science 24:11-18.
- Bouwman AC, Bovenhuis H, Visker MH y Van Arendonk JA. 2011. Genomewide association of milk fatty acids in dutch dairy cattle. BMC Genetics 12:43.
- Bouwman AC, Daetwyler HD, Chamberlain AJ, Hurtado Ponce C, Sargolzaei M, Schenkel FS, Sahana G, Govignon-Gion A, Boitard S, Dolezal M, Pausch H, Brøndum RF, Bowman PJ, Thomsen B, Guldbbrandtsen B, Lund MS, Servin B, Garrick DJ, Reecy J, Vilkki J, Bagnato A, Wang M, Hoff JL, Schnabel RD, Taylor JF, Vinkhuyzen AAE, Panitz F, Bendixen C, Holm LE, Gredler B, Hozé C, Boussaha M, Sanchez MP, Rocha D, Capitan A, Tribout T, Barbat A, Croiseau P, Drögemüller C, Jagannathan V, Vander JC, Crowley JJ, Bieber A, Purfield DC, Berry DP, Emmerling R, Götz KU, Frischknecht M, Russ I, Sölkner J, Van Tassell CP, Fries R, Stothard P, Veerkamp RF, Boichard D, Goddard ME y Hayes BJ. 2018. Meta-analysis of genome-wide association studies for cattle stature identifies common genes that regulate body size in mammals. Nature Genetics 50:362-367.
- Brenner J, Vanhaam M, Savir D y Trainin Z. 1989. The implication of BLV infection in the productivity, reproductive capacity and survival rate of a dairy-cow. Veterinary Immunology and Immunopathology 22:299-305.
- Brilliant MH. 2001. The mouse p (pink-eyed dilution) and human P genes, oculocutaneous albinism type 2 (OCA2), and melanosomal pH. Pigment Cell Research 14:86-93.
- Brody SA, Ragsdale AC y Turner CW. 1923. The rate of decline of milk secretion with the advance of the period of lactation. Journal of General Physiology 5:441-444.
- Brody S, Turner CW y Ragsdale AC. 1924. The relation between the initial rise and the subsequent decline of milk secretion following parturition. Journal of General Physiology 6:541-545.
- Bryant JR, López-Villalobos N, Pryce JE, Holmes CW, Johnson DL y Garrick DJ. 2007. Short Communication: Effect of environment on the expression of breed and heterosis effects for production traits. Journal of Dairy Science 90:1548-1553.
- Buitenhuis B, Janss LLG, Poulsen NA, Larsen LB, Larsen MK y Sørensen P. 2014. Genome-wide association and biological pathway analysis for milk-fat composition in Danish Holstein and Danish Jersey cattle. BMC Genomics 15:1112.

- Cañas AJJ, Restrepo BLF, Ochoa SJ, Echeverri A y Cerón-Muñoz M. 2009. Estimación de las curvas de lactancia en ganado Holstein y BON x Holstein en trópico alto colombiano. *Revista Lasallista de Investigación* 6:35-42.
- Cañas AJJ, Ceron-Munoz M y Corrales AJ. 2011. Modelación de curvas de lactancia para producción de leche, grasa y proteína en bovinos Holstein en Antioquia, Colombia. *Revista de la Facultad de Medicina, Veterinaria y Zootecnia. Universidad de Córdoba* 16:2514-2520.
- Carignano HA. 2016. Identificación de genes y regiones cromosómicas que intervienen en la patobiología de la infección por el virus de la leucosis bovina en rodeos comerciales de raza Holando y cruza Holando x Jersey (Tesis doctoral). Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.
- Carignano HA, Roldan DL, Beribe MJ, Raschia MA, Amadio AF, Nani JP, Gutiérrez G, Alvarez IM, Trono KG, Poli MA y Miretti M. 2018. Genome-wide scan for commons SNPs affecting bovine leukemia virus infection level in dairy cattle. *BMC Genomics* 19:142.
- Cartier EN y Cartier JE. 2004. Tambos - Análisis de sus procesos de producción con fines de costeo. XXVII Congreso Argentino de Profesores Universitarios de Costos. Libro de resúmenes online. Fecha vista: 24 de Junio de 2014. Recuperado de: http://eco.unne.edu.ar/contabilidad/costos/iapuco/trabajo09_iapuco.pdf
- Catillo G, Macciotta NP, Carretta A y Cappio-Borlino A. 2002. Effects of age and calving season on lactation curves of milk production traits in Italian water buffaloes. *Journal of Dairy Science* 85:1298-1306.
- Cerqueira JOL, Araújo JPP, Blanco-Penedo I, Cantalapiedra J, Silvestre AMD y Silva SJCR. 2016. Predicción de estrés térmico en vacas lecheras mediante indicadores ambientales y fisiológicos. *Archivos de Zootecnia* 65:357-364.
- Chang T, Wei J, Liang M, An B, Wang X, Zhu B, Xu L, Zhang L, Gao X, Chen Y, Li J y Gao H. 2019. Fast and Powerful Empirical Bayes Method for Genome-Wide Association Studies. *Animals: an open access journal from MDPI* 31: pii: E305.
- Chen X, Cheng Z, Zhang S, Werling D y Wathes DC. 2015. Combining genome wide association studies and differential gene expression data analyses identifies candidate genes affecting mastitis caused by two different pathogens in the dairy cow. *Open Journal of Animal Sciences* 5:358-393.
- Cielava L, Jonkus D y Paura L. 2016. Effect of conformation traits on longevity of dairy cows in Latvia. In: *Research for Rural Development 2016: Annual 22nd International Scientific Conference Proceedings*, Jelgava, Latvia.
- Cobby JM y Le Du YLP. 1978. On fitting curves to lactation data. *Animal Science* 26:127-133.
- Coffey EL, Horan B, Evans RD y Berry DP. 2016. Milk production and fertility performance of Holstein, Friesian, and Jersey purebred cows and their respective crosses in seasonal-calving commercial farms. *Journal of Dairy Science* 99:5681-5689.
- Cole JB, Wiggans GR, Ma L, Sonstegard TS, Lawlor TJJr, Crooker BA, Van Tassell CP, Yang J, Wang S, Matukumalli LK y Yang D. 2011. Genome-wide association analysis of thirty one production, health, reproduction and body conformation traits in contemporary U.S. Holstein cows. *BMC Genomics* 12:408.

- Cooper JB y Hargrove GL. 1982. Age and month of calving adjustments of Holstein protein, milk and fat lactation yields. *Journal of Dairy Science* 65:1673-1678.
- Cuatrín A, Vera M, Franco L, Maciel M, Sandolo D, Romero L y Comeron E. 2009. Razas y cruizas lecheras: efectos sobre la producción y composición de leche. *Revista Argentina de Producción Animal* 29:350.
- Cui X, Hou Y, Yang S, Xie Y, Zhang S, Zhang Y, Zhang Q, Lu X, Liu GE y Sun D. 2014. Transcriptional profiling of mammary gland in Holstein cows with extremely different milk protein and fat percentage using RNA sequencing. *BMC Genomics* 15:226.
- Daetwyler HD, Schenkel FS, Sargolzaei M y Robinson JAB. 2008. A genome scan to detect quantitative trait loci for economically important traits in Holstein cattle using two methods and a dense single nucleotide polymorphism map. *Journal of Dairy Science* 91:3225-3236.
- Dave BK. 1971. First lactation curve of Indian water buffalo. *Jawaharlal Nehru Krishi Vishwa Vidyalaya Research Journal* 5:93-98.
- Dekkers JC. 2004. Commercial application of marker-and gene-assisted selection in livestock: strategies and lessons. *Journal of Animal Science* 82:E313-E328.
- Devlin B y Roeder K. 1999. Genomic control for association studies. *Biometrics* 55:997-1004.
- Dhanoa MS. 1981. A note on an alternative form of the lactation model of Wood. *Animal Science* 32:349-351.
- Do DN, Schenkel FS, Miglior F, Zhao X y Ibeagha-Awemu EM. 2018. Genome wide association study identifies novel potential candidate genes for bovine milk cholesterol content. *Scientific Reports* 8:13239.
- Dorshorst B, Henegar C, Liao X, Sällman Almén M, Rubin CJ, Ito S, Wakamatsu K, Stothard P, Van Doormaal B, Plastow G, Barsh GS y Andersson L. 2015. Dominant red coat color in holstein cattle is associated with a missense mutation in the coatmer protein complex, subunit alpha (COPA). *Gene*. PLoS One 10:e0128969.
- Druet T, Jaffrézic F, Boichard D y Ducrocq V. 2003. Modeling lactation curves and estimation of genetic parameters for first lactation test-day records of French Holstein cows. *Journal of Dairy Science* 86:2480-2490.
- Durbin J y Watson GS. 1951. Testing for serial correlation in least-squares regression. *Biometrika* 38:159-78.
- Dutour E, Melucci LM, Winzer NR, Casanovas D, Andere C y Rodriguez E. 2010. Comportamiento reproductivo de grupos vacas Holando Argentino en función al mérito genético para producción de leche. Acceso el 5 de enero de 2019 http://www.produccion-animal.com.ar/produccion_bovina_de_leche/razas_lecheras/194-comparacion.pdf
- Ensminger, ME. 1977. *Producción Bovina para Leche*. Buenos Aires, Argentina: Editorial El Ateneo.
- Falconer DS y MacKay TFC. 1996. *Introduction to quantitative genetics*. Harlow, UK: Longman. xii, 438 p. p
- FAO, (Food and Agriculture Organization). 2011. *Dairy development in Argentina*, por Cappellini. Roma, Italia, Acceso Enero de 2019. <http://www.fao.org/3/al744e/al744e00.pdf>

Referencias Bibliográficas

- Fernández C, Sánchez A y Garcés C. 2002. Modeling the lactation curve for test-day milk yield in Murciano-Granadina goats. *Small Ruminant Research* 46:29-41.
- Fernández A, Fabuel E, Alves E, Rodriguez C y Silió L. 2004. DNA tests based on coat colour genes for authentication of the raw material of meat products from Iberian pigs. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 84:1855-1860.
- Fontanesi L, Calò DG, Galimberti G, Negrini R, Marino R, Nardone A, Ajmone-Marsan P y Russo V. 2014. A candidate gene association study for nine economically important traits in Italian Holstein cattle. *Animal Genetics* 45:576-80.
- Fortes MRS, Suhaimi AHMS, Porto-Neto LR, McWilliam SM, Flatscher-Bader T, Moore SS, D'Occhio JM, Meira TC, Thomas GM, Snelling MW, Reverter A y Lehnert AS. 2014. Post-partum anoestrus in tropical beef cattle: A systems approach combining gene expression and genome-wide association results. *Livestock Science* 166:158-166.
- Franke WW, Heid HW, Grund C, Winter S, Freudenstein C, Schmid E, Jarasch ED y Keenan TW. 1981. Antibodies to the major insoluble milk fat globule membrane-associated protein: specific location in apical regions of lactating epithelial cells. *The Journal of Cell Biology* 89:485-494.
- Freedman ML, Reich D, Penney KL, McDonald GJ, Mignault AA, Patterson N, Gabriel SB, Topol EJ, Smoller JW, Pato CN, Pato MT, Petryshen TL, Kolonel LN, Lander ES, Sklar P, Henderson B, Hirschhorn JN y Altshuler D. 2004. Assessing the impact of population stratification on genetic association studies. *Nature Genetics* 36:388-393.
- Friggens N, Emmans GC, Robertson S, Chamberlain DG, Whittemore CT y Oldham JD. 1995. The lactational responses of dairy cows to amount of feed and to the source of carbohydrate energy. *Journal of Dairy Science* 78:1734-1744.
- Gaines WL. 1927. Persistency of lactation in dairy cows. A preliminary study of Certain Guernsey and Holstein records. Illinois, USA: University of Illinois, Agricultural Experiment Station.
- Galindo B. 2012. [Bovino: Muerte embrionaria, muerte fetal, partos prematuros y terneros nacidos muertos o débiles: Causantes de las mayores pérdidas económicas en la ganadería bovina](http://www.animalesxxi.com.ar/index.php/bovinos/327-bovinos-muerte-embionaria-muerte-fetal-partos-prematuros-y-terneros-nacidos-muertos-o-debiles-causantes-de-las-mayores-perdidas-economicas-en-la-ganaderia-bovina). *Animales XXI. Revista Digital*. Acceso el: 24 de Junio de 2014. Recuperado de: <http://www.animalesxxi.com.ar/index.php/bovinos/327-bovinos-muerte-embionaria-muerte-fetal-partos-prematuros-y-terneros-nacidos-muertos-o-debiles-causantes-de-las-mayores-perdidas-economicas-en-la-ganaderia-bovina>.
- García SC y Holmes CW. 1999. Effects of time of calving on the productivity of pasture-based dairy system: A review. *New Zealand Journal of Agricultural Research* 42:347-362.
- García SC, Holmes CW, Lundman M, Lundman J, Mac Donald A. 2000. Comparative efficiencies of autumn and spring calving for pasture-based dairy systems. *Asian Australasian Journal of Animal Sciences* 13: 533-537.
- García-Muñoz JG, Martínez-González EG, Nuñez-Domínguez R, Ramírez-Valverde R, López-Ordaz R y Ruiz-Flores A. 2008. Comparación de ecuaciones para ajustar curvas de lactancia en bovinos. *Revista Científica* 18:160-169.
- García-Ruiz A, Cole JB, VanRaden PM, Wiggans GR, Ruiz-López FJ y Van Tassell CP. 2016. Changes in genetic selection differentials and generation intervals in US Holstein dairy cattle as a result of genomic selection. *Proceeding of the National Academy of Sciences of United State of American* 113:E3995-4004.

- Gastaldi L, Cuatrín A, Maekawa M, Litwin G, Marino M, Centeno A y Moretto M. 2018. Informe de lechería pampeana del ejercicio 2016/2017. Acceso el 10 enero de 2019. <https://inta.gob.ar/documentos/lecheria-pampeana-resultados-productivos-ejercicio-2016-2017>
- Georges M. 2007. Mapping, fine mapping, and molecular dissection of quantitative trait Loci in domestic animals. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 8:131–62.
- Gianola D, Okut H, Weigel KA y Rosa GJM. 2011. Predicting complex quantitative traits with Bayesian neural networks: A case study with Jersey cows and wheat. *BMC Genetics* 12:87–101.
- Goddard ME y Hayes BJ. 2009. Mapping genes for complex traits in domestic animals and their use in breeding programmes. *Natural Reviews Genetics* 10:381-391.
- Goodall EA y Sprevak D. 1984. A note on a stochastic model to describe the milk yield of a dairy cow. *Animal Science* 38:133-136.
- Griinari JM, Mcguire MA, Dwyer DA, Bauman DE, Barbano DM y House WA. 1997. The role of insulin in the regulation of milk protein synthesis in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 80:2361-2371.
- Grisart B, Coppieters W, Farnir F, Karim L, Ford C, Berzi P, Cambisano N, Mni M, Reid S, Simon P, Spelman R, Georges M y Snell R. 2002. Positional candidate cloning of a QTL in dairy cattle: identification of a missense mutation in the bovine DGAT1 gene with major effect on milk yield and composition. *Genome Research* 12:222-31.
- Grossman M y Koops WJ. 1988. Multiphasic analysis of lactation curves in dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 71:1598-1608.
- Grzesiak W, Błaszczyk P y Lacroix R. 2006. Methods of predicting milk yield in dairy cows- Predictive capabilities of Wood's lactation curve and artificial neural networks (ANNs). *Computers and Electronics in Agriculture* 64:69–83.
- Hadsell D, Olea W, Lawrence N, George J, Torres D, Kadowaki T y Lee AV. 2007. Decreased lactation capacity and altered milk composition in insulin receptor substrate null mice is associated with decreased maternal body mass and reduced insulin-dependent phosphorylation of mammary Akt. *Journal of Endocrinology* 194:27-336.
- Harris BL, Johnson DL y Spelman RJ. 2008. Genomic selection in New Zealand and the implications for national genetic evaluation. *Proc. Interbull Meeting, Niagara Falls, Canada*
- Hayes BJ, Bowman PJ, Chamberlain AJ y Goddard ME. 2009. Invited review: Genomic selection in dairy cattle: progress and challenges. *Journal of Dairy Science* 92:433-43.
- Hayes B y Goddard M. 2010a. Genome-wide association and genomic selection in animal breeding. *Genome* 53:876-83.
- Hayes BJ, Pryce J, Chamberlain AJ, Bowman PJ, Goddard ME. 2010b Genetic architecture of complex traits and accuracy of genomic prediction: coat colour, milk-fat percentage, and type in Holstein cattle as contrasting model traits. *PLoS Genetics* 6:e1001139.
- Heins BJ, Hansen LB, Seykora AJ, Johnson DG, Linn JG, Romano JE y Hazel AR. 2008. Crossbreds of Jersey × Holstein compared to pure Holsteins for production, fertility, and body and udder measurements during first lactation. *Journal of Dairy Science* 91:1270-1278.

- Henderson CR. 1984. Application of Linear Models in Animal Breeding. Guelph, Ontario, Canadá: University of Guelph Press.
- Holgado FD. 2012. Biotipo Para Zonas Extrapampeanas. *Revista Producir* XXI 246:16-21.
- Hyder AU y Ullah S. 2002. Effects of months and year of calving on 305-day milk yield in Holstein-Friesian cattle in NWFP, Pakistan. *Pakistan Veterinary Journal* 22:145-147.
- Ibeagha-Awemu EM, Peters SO, Akwanji KA, Imumorin IG y Zhao X. 2016. High density genome wide genotyping-by-sequencing and association identifies common and low frequency SNPs, and novel candidate genes influencing cow milk traits. *Scientific Reports* 6:31109.
- ICAR, 2011. Yearly enquiry on the situation of cow milk recording in ICAR member countries. Acceso el 14 de Marzo de 2016. <http://www.icar.org/survey/pages/tables.php>
- ICAR (International Committee for Animal Recording). 2012. ICAR Rules, Standards and Guidelines for Milk Recordings in Goats. ICAR General Assembly, Cork, Ireland.
- ISO 19662, 2018. [IDF 238:2018] Milk — Determination of fat content — Acido-butyrometric (Gerber method). <https://www.iso.org/standard/65935.html>
- Jamrozik J, Schaeffer LR y Dekkers JCM. 1997. Genetic evaluation of dairy cattle using testday yields and random regression model. *Journal of Dairy Science* 80:1217-1226.
- Jenkins TG y Ferrell CL. 1984. A note on lactation curves of crossbred cows. *Animal Science* 39:479-482.
- Jiang Z, De S, Garcia MD, Griffin KB, Wu XL, Xiao Q, Michal JJ, Sharma BS y Jansen GB. 2005. An independent confirmation of a quantitative trait locus for milk yield and composition traits on bovine chromosome 26. *Journal of Animal Breeding Genetics* 122:281-4.
- Jiang L, Liu X, Yang J, Wang H, Jiang J, Liu L, He S, Ding X, Liu J, Zhang Q. 2014. Targeted resequencing of GWAS loci reveals novel genetic variants for milk production traits. *BMC Genomics* 15:1105.
- Kadarmideen HN, Thompson R, Coffey MP y Kossaibati MA 2003. Genetic parameters and evaluations from single- and multiple-trait analysis of dairy cow fertility and milk production. *Livestock Production Science* 81:183-195.
- Kaneko JJ. 1997. Carbohydrate metabolism and its diseases. En: Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML, editors. *Clinical biochemistry of domestic animals* (45-81). San Diego, USA: Academic Press.
- Kennedy BW, Quinton M y Van Arendonk JAM. 1992. Estimation of effects of single genes on quantitative traits. *Journal of Animal Science* 70:2000-2012.
- Khan MKI, Blair HT y Lopez-Villalobos N. 2012. Lactation curves of different cattle breeds under cooperative dairying conditions in Bangladesh. *Journal of Applied Animal Research* 40:179-185.
- Khanzadeh H, Hossein-Zadeh NG y Naserani M. 2013. Estimation of genetic parameters and trends for milk fat and protein percentages in Iranian Holsteins using random regression test day model. *Archiv für Tierzucht* 47:487-496
- Khatkar MS, Thomson PC, Tammen I y Raadsma HW. 2004 Quantitative trait loci mapping in dairy cattle: review and meta-analysis. *Genetics Selection Evolution* 36:163-90.

- Khatkar MS, Zenger KR, Hobbs M, Hawken RJ, Cavanagh JA, Barris W, McClintock AE, McClintock S, Thomson PC, Tier B, Nicholas FW y Raadsma HW. 2007. A primary assembly of a bovine haplotype block map based on a 15,036-single-nucleotide polymorphism panel genotyped in holstein-friesian cattle. *Genetics* 176:763-72.
- Kinsella RJ, Kähäri A, Haider S, Zamora J, Proctor G, Spudich G, AlmeidaKing J, Staines D, Derwent P, Kerhornou A, Kersey P y Flicek P. 2011. Ensembl BioMarts: a hub for data retrieval across taxonomic space. *Database: the Journal of Biological Databases* 2011:bar030.
- Kirkpatrick M, Lofsvold D y Bulmer M. 1990. Analysis of inheritance, selection, and evolution of growth trajectories. *Genetics* 124:979-993.
- Kirkpatrick M, Hill WG y Thompson R. 1994. Estimating the covariance structure of traits during growth and aging, illustrated with lactation in dairy cattle. *Genetics Research* 64:57-69.
- Kolbehdari D, Wang Z, Grant JR, Murdoch B, Prasad A, Xiu Z, Marques E, Stothard P y Moore SS. 2008. A whole-genome scan to map quantitative trait loci for conformation and functional traits in Canadian Holstein bulls. *Journal of Dairy Science* 91:2844-56.
- Kolbehdari D, Wang Z, Grant JR, Murdoch B, Prasad A, Xiu Z y Moore SS. 2009. A whole genome scan to map QTL for milk production traits and somatic cell score in Canadian Holstein bulls. *Journal of Animal Breeding and Genetics* 126:216-227.
- Kramer CY. 1956. Extension of Multiple Range Tests to Group Means with Unequal Numbers of Replications. *Biometrics* 12:307-310.
- LaMotte LR. 1973. Quadratic Estimation of Variance Components. *Biometrics* 29:311-330.
- Lande R y Thompson R. 1990. Efficiency of marker-assisted selection in the improvement of quantitative Traits. *Genetics* 124:743-756
- Laodim T, Elzo MA, Koonawootrittriron S, Suwanasopee T y Jattawa D. 2017. Identification of SNP markers associated with milk and fat yields in multibreed dairy cattle using two genetic group structures. *Livestock Science* 206:95-104.
- Latham, M.C. 2002. *Nutricion Humana en el mundo en desarrollo*. Colección FAO: Alimentación y Nutrición N°29. Roma, Italia: FAO.
- Lazzarini B, Baudracco J, Tuñón G, Gastaldi L, Lyons N, Quattrochi H y Lopez-Villalobos. 2019. Review: Milk production from dairy cows in Argentina: Current state and perspectives for the future. *Applied Animal Science* 35:426-432.
- Leaver J. 1985. Milk production from grazed temperate grassland. *Journal of Dairy Research* 52:313-344.
- Lee AV, Zhang P, Ivanova M, Bonnette S, Oesterreich S, Rosen JM, Grimm S, Hovey RC, Vonderhaar BK, Kahn CR, Torres D, George J, Mohsin S, Allred DC y Hadsell DL. 2003. Developmental and hormonal signals dramatically alter the localization and abundance of insulin receptor substrate proteins in the mammary gland. *Endocrinology* 144:2683-94.
- Lembeye F, López-Villalobos N, Burke JL y Davis SR. 2016a. Estimation of genetic parameters for milk yield traits at different herd production levels in cows milked once or twice daily in New Zealand. *Proceeding of the New Zealand Society of Animal Production* 76:49-53.

- Lembeye F, López-Villalobos N, Burke JL, Davis SR. 2016b. Estimation of genetic parameters for milk traits in cows milked once- or twice-daily in New Zealand. *Livestock Science* 185:142-147.
- Lin L. 1989. A Concordance Correlation Coefficient to Evaluate Reproducibility. *Biometrics* 45:255-268.
- Lynch M y Walsh B. 1998. *Genetics and Analysis of Quantitative Traits*, Sinauer Associates, Inc. Publisher, Sunderland, MA. 980 pp
- Lippert C, Listgarten J, Liu Y, Kadie CM, Davidson RI y Heckerman D. 2011. FaST linear mixed models for genome-wide association studies. *Nature Methods* 8:833-835.
- Listgarten J, Lippert C, Kadie CM, Davidson RI, Eskin E y Heckerman D. 2012. Improved linear mixed models for genome-wide association studies. *Nature Methods* 9:525-526.
- Liu A, Wang Y, Sahana G, Zhang Q, Liu L, Lund M.S. y Su G. 2017. Genome-wide Association Studies for Female Fertility Traits in Chinese and Nordic Holsteins. *Scientific Reports* 7:8487.
- Liu JJ, Liang AX, Campanile G, Plastow G, Zhang C, Wang Z, Salzano A, Gasparrini B, Cassandro M y Yang LG. 2018. Genome-wide association studies to identify quantitative trait loci affecting milk production traits in water buffalo. *Journal of Dairy Science* 101:433-444.
- Lopez Villalobos N, Comerón EA y Baudraco J. 2007. Selección y cruzamiento en ganado lechero para incrementar la rentabilidad económica de la empresa lechera. *Ediciones INTA VII* 9:92-98.
- Lopez Villalobos N, Garrick DJ y Holmes CW. 2001. Effects of importing semen of Holstein, Holstein-Friesian and Jersey bulls on the future profitability of an Argentine dairy farm. *Archivos de Zootecnia* 50:311-322.
- Lucy MC. 2001. Reproductive loss in high-producing dairy cattle: Where will it end?. *Journal of Dairy Science* 84:1277-1293.
- Macciotta NPP, Vicario D y Cappio-Borlino A. 2005. Detection of different Shapes of Lactation curve for milk yields in Dairy cattle by Empirical Mathematical Models. *Journal of Dairy Science* 88:1178-1191.
- Macciotta NPP, Miglior F, Dimauro C y Schaeffer LR. 2010. Comparison of parametric, orthogonal, and spline functions to model individual lactation curves for milk yield in Canadian Holsteins. *Italian Journal of Animal Science* 9:e87.
- MacGovern SP, Purfield DC, Ring SC, Carthy TR, Graham DA y Berry DP. 2019 Candidate genes associated with the heritable humoral response to *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* in dairy cows have factors in common with gastrointestinal diseases in humans. *Journal of Dairy Science* 102:4249-4263.
- Mackle TR, Dwyer DA, Ingvarstsen KL, Chouinard PY, Lynch JM, Barbano DM y Bauman DE. 1999. Effects of insulin and amino acids on milk protein concentration and yield from dairy cows. *Journal of Dairy Science* 82:1512-1524.
- Madalena FE, Martinez ML y Freitas AF. 1979. Lactation curves of Holstein-Friesian and Holstein-Friesian x Gir cows. *Animal Production* 29:101-107.
- Madgwick PA y Goddard ME. 1989. Comparison of purebred and crossbred dairy cattle for Victoria: estimation of genetic effects for yield. *Australian Journal of Experimental Agriculture* 29:1-7.

- Mai MD, Sahana G, Christiansen FB y Guldbandsen B. 2010. A genome-wide association study for milk production traits in Danish Jersey cattle using a 50K single nucleotide polymorphism chip. *Journal of Animal Science* 88:3522-3528.
- Marcantonio SA. 2017. Argentine bovine genetics market. Acceso el 12 de enero, 2019. <http://forodegeneticabovina.com.ar/wp-content/uploads/2017/10/Argentine-bovine-genetics-market-English-1.pdf>
- Marete AG, Guldbandsen B, Lund MS, Fritz S, Sahana G y Boichard D. 2018a. A Meta-Analysis Including Pre-selected Sequence Variants Associated With Seven Traits in Three French Dairy Cattle Populations. *Frontiers in Genetics* 9:522.
- Marete AG, Lund MS, Boichard D y Ramayo-Caldas Y. 2018b. A system-based analysis of the genetic determinism of udder conformation and health phenotypes across three French dairy cattle breeds. *PLoS One* 13:e0199931.
- Matukumalli LK, Lawley CT, Schnabel RD, Taylor JF, Allan MF, Heaton MP, O'Connell J, Moore SS, Smith TP, Sonstegard TS y Van Tassell CP. 2009. Development and characterization of a high density SNP genotyping assay for cattle. *PLoS One* 4:e5350.
- McGuire MA, Griinari JM, Dwyer DA y Bauman DE. 1995. Role of insulin in the regulation of mammary synthesis of fat and protein. *Journal of Dairy Science* 78:816-824.
- McKay SD, Schnabel RD, Murdoch BM, Matukumalli LK, Aerts J, Coppieters W, Crews D, Dias Neto E, Gill CA, Gao C, Mannen H, Stothard P, Wang Z, Van Tassell CP, Williams JL, Taylor JF y Moore SS. 2007. Whole genome linkage disequilibrium maps in cattle. *BMC Genetics* 8:74.
- Meredith BK, Kearney FJ, Finlay EK, Bradley DG, Fahey AG, Berry DP y Lynn DJ. 2012. Genome-wide associations for milk production and somatic cell score in Holstein-Friesian cattle in Ireland. *BMC Genetics* 13:21.
- Meuwissen THE y Goddard ME. 1996. The use of marker haplotypes in animal breeding schemes. *Genetics Selection Evolution* 28:161-176.
- Meuwissen THE, Hayes BJ y Goddard ME. 2001. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics* 157:1819-29.
- Meuwissen THE, Hayes BJ y Goddard ME. 2013. Accelerating Improvement of Livestock with Genomic Selection. *Annual Review of Animal Biosciences* 1:221-237.
- Miglior F, Muir BL y Doormaal V. 2005. Selection indices in Holstein cattle of various countries. *Journal of Dairy Science* 88:1255-1263.
- Miglior F, Fleming A, Malchiodi F, Brito LF, Martin P y Baes CF. 2017. A 100-Year Review: Identification and genetic selection of economically important traits in dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 100:10251-10271.
- Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca y Ministerio de Economía y Finanzas Públicas. 2011. Resolución Conjunta 739/2011 y 495/2011 y sus modificatorias. <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/185000-189999/185939/texact.htm>
- Ministerio de Agroindustria. 2016. Resolución 229/2016. <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/265000-269999/267176/norma.htm>
- Mitchell TM. 1997. *Machine Learning*. Hightstown, NJ: McGraw-Hill.

- Molina JR y Boschini C. 1979. Ajuste de la curva de lactancia de ganado Holstein con un modelo lineal modal. *Revista Agronomía Costarricense* 3:167-174.
- Montaldo HH, Castillo-Juárez H, Lizana C, Trejo C, Cienfuegos-Rivas EG y Pelcastre-Cruz A. 2015. Genotype-environment interaction between Chile and North America and between Chilean herd environmental categories for milk yield traits in Black and White cattle. *Animal Science Papers and Reports* 33:23-33.
- Moore SG, Pryce JE, Hayes BJ, Chamberlain AJ, Kemper KE, Berry DP, McCabe M, Cormican P, Lonergan P, Fair T y Butler S.T. 2016. Differentially expressed genes in endometrium and corpus luteum of Holstein cows selected for high and low fertility are enriched for sequence variants associated with fertility. *Biology of Reproduction* 19:1-11.
- Morice-Picard F, Lasseaux E, Cailley D, Gros A, Toutain J, Plaisant C, Simon D, François S, Gilbert-Dussardier B, Kaplan J, Rooryck C, Lacombe D y Arveiler B. 2014. High-resolution array-cgh in patients with oculocutaneous albinism identifies new deletions of the *tyr*, *oca2*, and *slc45a2* genes and a complex rearrangement of the *oca2* gene. *Pigment Cell Melanoma Research* 27:59-71.
- Mostert BE, Theron HE y Kanfer FHJ. 2001. The effect of calving season and age at calving on production traits of South African dairy cattle. *South African Journal of Animal Science* 31:205-214.
- Mostert BE, Theron HE y Kanfer FHJ. 2003. Derivation of standard lactation curves for South African dairy cows. *South African Journal of Animal Science* 33:70-77.
- Mucha S, Mrode R, Coffey M, Kizilaslan M, Desire S y Conington J. 2018. Genome-wide association study of conformation and milk yield in mixed-breed dairy goats. *Journal of Dairy Science* 101:2213-225.
- Mullen KAE, Dings EHA, Kearns RR y Washburn SP. 2015. A comparison of production, reproduction, and animal health for pastured dairy cows managed either conventionally or with use of organic principles. *The Professional Animal Scientist* 31:167-174.
- Nani JP. 2016. Búsqueda e identificación de marcadores moleculares de resistencia a mastitis en bovinos (Tesis doctoral). Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.
- Nayeri S y Stothard P. 2016. Tissues, Metabolic Pathways and Genes of Key Importance in Lactating Dairy Cattle. *Springer Science Reviews* 4:49-77.
- Neira LM y Math IH 1990. Biochemical and immunological comparison of bovine butyrophilin with a butyrophilin-like glycoprotein in guinea pig milk-fat-globule membrane. *Protoplasma* 159:168-178.
- Nelder JA. 1966. Inverse polynomials, a useful group of multi-factor response functions. *Biometrics* 22:128-141.
- Nicolazzi EL, Caprera A, Nazzicari N, Cozzi P, Strozzi F, Lawley C, Pirani A, Soans C, Brew F, Jorjani H, Evans G, Simpson B, Tosser-Klopp G, Brauning R, Williams JL y Stella A. 2015. SNPchiMp v.3: integrating and standardizing single nucleotide polymorphism data for livestock species. *BMC Genomics* 16:283.
- Nicolò PP, Macciotta NPP, Cappio-Borlino A y Pulina G. 2004. Capítulo 6: Growth and Lactation Curves. En Saxton AM (Ed.), *Genetic Analysis of Complex Traits Using SAS*. Cary, NC, USA: SAS Institute Inc.

- Nieuwhof GJ, Beard KT, Konstantinov KV, Bowman PJ y Hayes BJ. 2010. Implementation of Genomics in Australia. *Interbull Bulletin* 42:35-39.
- Ning C, Kang H, Zhou L, Wang D, Wang H, Wang A, Fu J, Zhang S y Liu J. 2017. Performance Gains in Genome-Wide Association Studies for Longitudinal Traits via Modeling Time-varied effects. *Scientific Reports* 4 7:590
- Norby B, Bartlett PC, Byrem TM y Erskine RJ. 2016. Effect of infection with bovine leukemia virus on milk production in Michigan dairy cows. *Journal of Dairy Science* 99:2043-2052.
- Ochoa GJ y Restrepo EF 1986. Caracterización de lactancias mediante un modelo matemático en hatos Paysandú. (Tesis de grado). Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad Nacional de Colombia, Sede Medellín.
- Ogorevc J, Kunej T y Dovč P. 2008. An integrated map of cattle candidate genes for mastitis: A step forward to new genetic markers. *Acta Agriculturae Slovenica* 91: 85-91.
- Ogorevc J, Kunej T, Raspet A y Dovč P. 2009. Database of cattle candidate genes and genetic markers for milk production and mastitis. *Animal Genetics* 40: 832-51.
- Ojango JMK y Pollott GE. 2001. Genetics of milk yield and fertility traits in Holstein-Friesian cattle on large-scale Kenyan farms. *Journal of Animal Science* 79:1742-1750.
- Ojango JMK y Pollot GE 2002. The relationship between Holstein bull breeding values for milk yield derived in both the UK and Kenya. *Livestock Production Science* 74:1-12.
- Olori VE, Brotherstone S, Hill WG y McGuirk BJ. 1999. Fit of standard models of the lactation curve to weekly records of milk production of cows in a single herd. *Livestock Production Science* 58:55-63.
- Olson KM, Cassell BG, McAllister AJ, Washburn SP. 2009. Dystocia, stillbirth, gestation length, and birth weight in Holstein, Jersey, and reciprocal crosses from a planned experiment. *Journal of Dairy Science* 92:6167-75.
- Oltenacu PA y Broom DM. 2010. The impact of genetic selection for increased milk yield on the welfare of dairy cows. *Animal Welfare* 19:39-49.
- Patterson HD y Thompson R. 1971. Recovery of InterBlock Information when Block Sizes are Unequal. *Biometrika* 58:545-54.
- Patterson N, Price AL y Reich D. 2006. Population structure and eigenanalysis. *PLoS Genetics* 2:2074-2093.
- Pausch H, Emmerling R, Grendler-Grandl B, Fries R, Daetwyler D y Goddard ME. 2017. Meta-analysis of sequence-based association studies across three cattle breeds reveals 25 QTL for fat and protein percentages in milk at nucleotide resolution. *BMC Genomics* 18:853.
- Penasa M, Lopez-Villalobos N, Evans RD, Cromie AR, Dal Zotto R y Cassandro M. 2010. Crossbreeding effects on milk yield traits and calving interval in spring-calving dairy cows. *Journal of Animal Breeding and Genetics* 127:300-307.
- Piccardi M, Macchiavelli R, Funes AC, Bó GA y Balzarini M. 2017. Fitting milk production curves through nonlinear mixed models. *Journal of Dairy Research* 84:146-153.

- Pipino D, Piccardi M, Lembeye F, Lopez-Villalobos N y Vazquez I. 2019. Comparative study of lactation curves and milk quality in Holstein versus Swedish Red and White-Holstein cross cows. *Sustainable Agriculture Research* 8:11-20.
- Pool MH, Jans LLG y Meuwissen THE. 2000. Genetic parameters of Legendre polynomials for first parity lactation curves. *Journal of Dairy Science* 83:2640-2649.
- Prendiville R, Shalloo L, Pierce KM y Buckley F. 2011. Comparative performance and economic appraisal of Holstein-Friesian, Jersey and Jersey×Holstein-Friesian cows under seasonal pasture-based management. *Irish Journal of Agricultural and Food Research* 50:123-140.
- Price AL, Patterson NJ, Plenge RM, Weinblatt ME, Shadick NA y Reich D. 2006. Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies. *Nature Genetics* 38:904-909.
- Price AL, Zaitlen NA, Reich D y Patterson N. 2010. New approaches to population stratification in genome-wide association studies. *Nature Review Genetics* 11:459-463.
- Pritchard JK, Stephens M, Rosenberg NA y Donnelly P. 2000. Association mapping in structured populations. *American Journal Human Genetics* 67:170-81.
- Pritchard T, Coffey M, Mrode R y Wall E. 2012. Genetic parameters for production, health, fertility and longevity traits in dairy cows. *Animal* 7:34-46.
- Pryce JE, Veerkamp RF, Thompson R, Hill WG y Simm G. 1997. Genetic aspects of common health disorders and measures of fertility in Holstein Friesian dairy cattle. *Animal Science* 65:353-360.
- Pryce JE, Coffey MP, Brotherstone SH y Woolliams JA. 2002. Genetic relationships between calving interval and body condition score conditional on milk yield. *Journal of Dairy Science* 85:1590-1595.
- Pryce JE, Royal M, Garnsworthy P y Mao IL. 2004. Fertility in the high-producing dairy cow. *Livestock Production Science* 86:125-35.
- Pryce JE, Nguyen TTT, Axford M, Nieuwhof G y Shaffer M. 2018. Symposium review: Building a better cow-The Australian experience and future perspectives. *Journal of Dairy Science*. 101:3702-3713.
- Puentes R, De Brun L, Algorta A, Álvarez JP, Sacco G, Oliveira M y Llambi S. 2016. Horizontal transmission dynamics of bovine leukemia virus (BLV) and negative effect on reproductive performance in naturally infected Holstein heifers. *Science and Animal Health* 4:294-309.
- Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MA, Bender D, Maller J, Sklar P, de Bakker PI, Daly MJ y Sham PC. 2007. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *American Journal Human Genetics* 81:559-75.
- Quinlan AR y Hall IM. 2010. BEDTools: a flexible suite of utilities for comparing genomic features. *Bioinformatics* 26:841-842.
- Quinn N, Killen L y Buckley F. 2006. Modelling fat and protein concentration curves for Irish dairy cows. *Irish Journal of Agricultural and Food Research* 45:13-23.
- Quintero JC, Serna JI, Hurtado Naudin A, Rosero Noguera R y Cerón-Muñoz MF. 2007. Modelos matemáticos para curvas de lactancia en ganado lechero. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias* 20:149-156.

- Rahmat JA. 1999. Productive performance of Holstein-Friesian cattle in North West Frontier Province (NWFP) of Pakistan. *Pakistan Veterinary Journal* 19:192-196.
- Ramadan EK y El-Tahawy AS. 2014. Effect of calving season on the economic and production efficiency of dairy production breeds. *International Journal of Animal and Veterinary Sciences* 8: 798-802.
- Rao CR. 1972. Estimation of Variance and Covariance Components in Linear Models. *Journal of the American Statistical Association* 67:112-115.
- Raschia A. 2015. Identificación de variantes alélicas de genes candidatos involucrados en producción de leche en un rodeo de bovinos de raza Holando y cruza Holando x Jersey. (Tesis doctoral). Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.
- Rauw WM, Kanis E, Noordhuizen-Stassen EN y Grommers FJ. 1998. Undesirable side effects of selection for high production efficiency in farm animals: a review. *Livestock Production Science* 56:15-33.
- Raven LA, Cocks BG, Goddard ME, Pryce JE y Hayes BJ. 2014. Genetic variants in mammary development, prolactin signalling and involution pathways explain considerable variation in bovine milk production and milk composition. *Genetics Selection Evolution* 46:29.
- Robertson A y Rendel JM. 1950. The use of progeny testing with artificial insemination in dairy cattle. *Journal of Genetics* 50:21-31.
- Rodriguez LZ, Ara GM, Huamán HU y Echevarría LC. 2005. Modelos de ajuste para curvas de lactación de vacas en crianza intensiva en la cuenca de Lima. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú* 16:01-12.
- Rowlands GJ, Lucey S y Russell AM. 1982. A comparison of different models of the lactation curve in dairy cattle. *Animal Science* 35:135-142.
- Ruiz R, Oregui LM y Herrero M. 2000. Comparison of models for describing the lactation curve of latxa sheep and an analysis of factors affecting milk yield. *Journal of Dairy Science* 83:2709-19.
- Ruvuna F, Kogi JK, Taylor JF y Mkuu SM. 1995. Lactation curves among crosses of Galla and East African with Toggenburg and Anglo Nubian goats. *Small Ruminant Research* 16:1-6.
- Sabedot MA, Romano G, Pedrosa VB y Batista Pinto LF. 2018. Genetic parameters for milk traits, somatic cell, and total bacteria count scores in Brazilian Jersey herds. *Brazilian Journal of Animal Science* 47:e20160351.
- Sakamoto Y, Ishiguro M y Kitagawa G. 1986. *Akaike Information Criterion Statistics*. Dordrecht, Holanda: Reidel.
- Slatkin M. 2008. Linkage disequilibrium--understanding the evolutionary past and mapping the medical future. *Nature Reviews Genetics* 9:477-85.
- Sanchez MP, Ramayo-Caldas Y, Wolf V, Laithier C, El Jabri M, Michenet A, Boussaha M, Taussat S, Fritz S, Delacroix-Buchet A, Brochard M y Boichard D. 2019. Sequence-based GWAS, network and pathway analyses reveal genes co-associated with milk cheese-making properties and milk composition in Montbéliarde cows. *Genetics Selection Evolution* 51:34.

- Santos DJA, Peixoto MGCD, Borquis RRA, Verneque RS, Panetto JCC y Tonhati H. 2013. Genetic parameters for test-day milk yield, 305-day milk yield, and lactation length in Guzerat cows. *Livestock Science* 152:114-119.
- SAS Institute. 2009. SAS/STAT® 9.2. Users's Guide Release. Cary, NC: SAS Institute Inc., USA.
- Sattar A, Mirza RH y Latif M. 2004. Studies on some production traits in Jersey cows. *Journal of Animal and Plant Sciences* 14: 95-97.
- Sattar A, Mirza RH, Niazi AAK y Latif M. 2005. Productive and reproductive performance of Holstein-Friesian cows in Pakistan. *Pakistan Veterinary Journal* 25:75-81.
- Sawa A y Bogucki M. 2017. Longevity of cows depending on their first lactation yield and herd production level. *Annals of Animal Science* 17:1171–1183.
- Schaeffer L.R. 2004. Application of random regression models in animal breeding. *Livestock Production Science* 86:35-45.
- Schaeffer LR. 2006. Strategy for applying genome-wide selection in dairy cattle. *Journal of Animal Breeding and Genetics*: 123:218-223.
- Schmidt PM y Van Vleck LD. 1974. Bases científicas de la producción lechera. Zaragoza, España. Editorial Acribia.
- Schmid M y Bennewitz J. 2017. Invited review: Genome-wide association analysis for quantitative traits in livestock a selective review of statistical models and experimental designs. *Archives Animal Breeding* 60:335-346.
- Schopen GCB, Heck JML, Bovenhuis H, Visker MHPW, Van Valenberg HJF y Van Arendonk JAM 2009. Genetic parameters for major milk proteins in Dutch Holstein-Friesians. *Journal of Dairy Science* 92:1182-1191.
- Schopen GCB, Visker MHPW, Koks PD, Mullaart E, van Arendonk JAM y Bovenhuis H. 2011. Whole-genome association study for milk protein composition in dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 94:3148-3158.
- Schwarz G. 1978. Estimating the dimension of a model. *Annals of Statistics* 6:461-464.
- Scott IM, Johnson HD y Hahn GL. 1983. Effect of programmed diurnal temperature cycles on plasma thyroxine level, body temperature, and feed intake of Holstein dairy cows. *International Journal of Biometeorology* 27:47-62.
- Scott TA, Yandell B, Zepeda L, Shaver RD y Smith T.R. 1996. Use of lactation curves for analysis of milk production data. *Journal of Dairy Science* 79:1885-1894.
- Shahinfar S, Mehrabani-Yeganeh H, Lucas C, Kalhor A, Kazemian M y Weigel KA. 2012. Prediction of breeding values for dairy cattle using artificial neural networks and neuro-fuzzy systems. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2012:127130.
- Shahinfar S, Page D, Guenther J, Cabrera V, Fricke P y Weigel K. 2014. Prediction of insemination outcomes in Holstein dairy cattle using alternative machine learning algorithms. *Journal of Dairy Science* 97:731–742.

- Shaour GF y Gul MT. 2017. Effect of month and season of birth on milk quantity and quality of Holstein Friesian cows in Kabul Bini Hisar dairy farm. *Symbiosis Online Publishing Veterinary Science* 3:1-4.
- Sharma A, Lee JS, Dang CG, Sudrajad P, Kim HC, Yeon SH, Kang HS y Lee SH. 2015. Stories and Challenges of Genome Wide Association Studies in Livestock. A Review. *Asian-Australasian Journal of Animal Science* 28:1371-9.
- Sherchand L. 1995. Selection of mathematical model to generate lactation curves using daily milk yields of Holstein cows. *Journal of Dairy Science* 78:2507-2513.
- Shook GE. 1989. Selection for disease resistance. *Journal of Dairy Science*.72:1349–1362.
- Silvestre AM, Petim-Batista F y Colaco J. 2006. The accuracy of seven mathematical functions in modeling dairy cattle lactation curves based on test-day records from varying sample schemes. *Journal of Dairy Science* 89:1813-1821.
- Silvestre AM, Martins AM, Santos VA, Ginja MM y Colaço JA. 2009. Lactation curves for milk, fat and protein in dairy cows: A full approach. *Livestock Science* 122:308-313.
- Sikka LC. 1950. A study of lactation as affected by heredity and environment. *Journal of Dairy Research* 17:231-252.
- Smith C y Simpson SP. 1986. The use of genetic polymorphisms in livestock improvement. *Journal of Animal Breeding and Genetics* 103:205-217.
- Soller M. The use of loci associated with quantitative effects in dairy cattle improvement. 1978. *Animal Production* 27:133-139.
- Sneddon NW, Lopez-Villalobos N, Davis SR, Hickson RE y Shalloo L. 2015. Genetic parameters for milk components including lactose from test day records in the New Zealand dairy herd. *New Zealand Journal of Agricultural Research* 58:97-107.
- Spelman RJ, Huisman AE, Singireddy SR, Coppieters W, Arranz J, Georges M y Garrick DJ. 1999. Short communication: quantitative trait loci analysis on 17 nonproduction traits in the New Zealand dairy population. *Journal of Dairy Science* 82:2514-2516.
- Spelman RJ, Hayes BJ y Berry DP. 2013. Use of molecular technologies for the advancement of animal breeding: genomic selection in dairy cattle populations in Australia, Ireland and New Zealand. *Animal Production Science* 53:869-875.
- Stefanaki I, Panagiotou OA, Kodela E, Gogas H, Kypreou KP, Chatzinasiou F, Nikolaou V, Plaka M, Kalfa I, Antoniou C, Ioannidis JP, Evangelou E y Stratigos AJ. 2013. Replication and predictive value of SNPs associated with melanoma and pigmentation traits in a southern European case-control study. *PLoS One* 8:e55712.
- Sturm RA. 2009. Molecular genetics of human pigmentation diversity. *Human Molecular Genetics* 18:R9-R17.
- Suchocki T, Wojdak-Maksymiec K y Szyda J. 2016. Using gene networks to identify genes and pathways involved in milk production traits in Polish Holstein dairy cattle. *Czech Journal of Animal Science*. 61: 526-538.
- Suzuki M. y Van Vleck LD. 1994. Heritability and repeatability for milk production traits of Japanese Holsteins from an animal model. *Journal of Dairy Science* 77:583-8.

- Talukder S, Celi P, Kerrisk KL, Garcia SC y Dhand NK. 2014. Factors affecting reproductive performance of dairy cows in a pasture-based, automatic milking system research farm: a retrospective, single-cohort study. *Animal Production Science* 55:31-41.
- Tekerli M, Akinci Z, Dogan J y Akcan A. 2000. Factors affecting the shape of lactation curves of Holstein cows from the Balikesir Province of Turkey. *Journal of Dairy Science* 83:1381-6.
- Thirone AC, Huang C y Klip A. 2006. Tissue-specific roles of IRS proteins in insulin signaling and glucose transport. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 17: 72-78.
- Thomas PD, Kejariwal A, Campbell MJ, Mi H, Diemer K, Guo N, Ladunga I, Ulitsky-Lazareva B, Muruganujan A, Rabkin S, Vandergriff JA y Doremieux O. 2003. PANTHER: a browsable database of gene products organized by biological function, using curated protein family and subfamily classification. *Nucleic Acids Research* 31:334-4.
- Tian C, Gregersen PK y Seldin MF. 2008. Accounting for ancestry: population substructure and genome-wide association studies. *Human Molecular Genetics* 17: R143-R150.
- Torres M, Hervás C y Amador F. 2005. Approximating the sheep milk production curve through the use of artificial neural networks and genetic algorithms. *Computers and Operations Research* 32: 2653-2670.
- Urbina, N. 1994. Ganado de leche. Bogotá, Colombia. Editorial Unisur.
- Urbina, N. 2002. Factores que afectan la lactancia. *Agricultura de la Américas*. 307:32.
- Úsuga-Monroy C, Zuluaga JJ y López-Herrera A. 2018. El virus de la leucosis bovina disminuye la producción y calidad de leche en ganado Holstein. *Archivos de Zootecnia* 258: 254-259.
- Val-Arreola D, Kebreab E, Dijkstra J y France J. 2004. Study of the lactation curve in dairy cattle on farms in central Mexico. *Journal of Dairy Science* 87:3789-3799.
- Vallone R, Camiletti E, Exner M, Mancuso W y Marini P. 2014. Análisis productivo y reproductivo de vacas lecheras Holstein, Pardo Suizo y sus cruizas en un sistema a pastoreo. *Revista veterinaria* 25:40-44.
- Van den Berg I, Boichard D y Lund MS 2016. Comparing power and precision of within-breed and multibreed genome-wide association studies of production traits using whole-genome sequence data for 5 French and Danish dairy cattle breeds. *Journal of Dairy Science* 99:8932-8945.
- Van Raden PM, Sanders AH, Tooker ME, Miller RH, Norman HD, Kuhn MT y Wiggans GR. 2004. Development of a national genetic evaluation for cow fertility. *Journal of Dairy Science* 87:2285-2292.
- Van Raden P. 2008. Efficient methods to compute genomic predictions. *Journal of Dairy Science* 91:4414-4423.
- Van Raden PM, VanTassell CP, Wiggans GR, Sonstegard TS, Schnabel RD, Taylor JF y Schenkel FS. 2009. Invited review: reliability of genomic predictions for North American Holstein bulls. *Journal of Dairy Science* 74:2737-2746.
- Van Tassell CP, Wiggans GR y Norman HD 1999. Method R estimates of heritability for milk, fat, and protein yields of United States dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 82:2231-7.

- Vera M, Cuatrín A, Sacándolo D, Maciel M, Franco LG, Romero L y Comerón E. 2009. Razas y cruzas lecheras: efecto sobre del desempeño productivo y reproductivo de once explotaciones lecheras. *Revista Argentina de Producción Animal* 29:409.
- Veyrieras JB, Kudaravalli S, Kim SY, Dermitzakis ET, Gilad Y, Stephens M y Pritchard JK. 2008. High-resolution mapping of expression-QTLs yields insight into human gene regulation. *PLoS Genetics* 4:e1000214.
- Visser M, Kayser M, Grosveld F y Palstra RJ. 2014. Genetic variation in regulatory DNA elements: the case of *OCA2* transcriptional regulation. *Pigment Cell and Melanoma Research* 27:169-77.
- Wang X, Wurmser C, Pausch H, Jung S, Reinhardt F, Tetens J, Thaller G y Fries R. 2012. Identification and dissection of four major QTL affecting milk fat content in the German Holstein-Friesian population. *PLoS One*. 7:e40711.
- Wang D, Ning C, Liu JF, Zhang Q y Jiang L. 2019. Short communication: Replication of genome-wide association studies for milk production traits in Chinese Holstein by an efficient rotated linear mixed model. *Journal of Dairy Science* 102:2378-2383.
- Warangkana K, Panwadee S, Sayan B y Sornthep T. 2008. Comparison of Five Mathematical Functions for Prediction of Monthly Yield in Thai Multibreed Dairy Cattle Population. *Kasetsart Journal Natural Science* 42: 246-255.
- Wasana N, Cho G, Park S, Kim S, Choi J, Park B, Park C y Do C. 2015. Genetic Relationship of Productive Life, Production and Type Traits of Korean Holsteins at Early Lactations. *Asian-Australasian Journal Animal Science* 28:1259-65.
- Weigel KA, VanRaden PM, Norman HD y Grosu H. 2017. A 100-Year Review: Methods and impact of genetic selection in dairy cattle-From daughter-dam comparisons to deep learning algorithms. *Journal of Dairy Science*. 100:10234-10250.
- Weller JI, Ezra E y Ron M. 2017. Invited review: A perspective on the future of genomic selection in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*. 100:8633-8644.
- Wheeler DL, Barrett T, Benson DA, Bryant SH, Canese K, Chetvernin V, Church DM, Dicuccio M, Edgar R, Federhen S, Feolo M, Geer LY, Helmberg W, Kapustin Y, Khovayko O, Landsman D, Lipman DJ, Madden TL, Maglott DR, Miller V, Ostell J, Pruitt KD, Schuler GD, Shumway M, Sequeira E, Sherry ST, Sirotkin K, Souvorov A, Starchenko G, Tatusov RL, Tatusova TA, Wagner L y Yaschenko E. 2007 Database resources of the National Center for Biotechnology Information. *Nucleic Acids Research* 36:D5-D12.
- White IMS, Thompson R y Brotherstone S. 1999. Genetic and environmental smoothing of lactation curves with cubic splines. *Journal of Dairy Science* 82: 632-638.
- Whittke-Thompson JK, Pluzhnikov A y Cox NJ. 2005. Rational inferences about departure from Hardy-Weinberg equilibrium. *American Journal of Human Genetics* 76:967-986.
- Wilmink JBM. 1987. Adjustment of test-day milk, fat and protein yield for age, season and stage of lactation. *Livestock Production Science* 16:335-348.
- Winkelman AM, Johnson DL y Harris BL. 2015. Application of genomic evaluation to dairy cattle in New Zealand. *Journal of Dairy Science* 98: 659-75.
- Wiggans GR, Cole JB, Hubbard SM y Sonstegard TS. 2017. Genomic Selection in Dairy Cattle: The USDA Experience. *Annul Review of animal Biosciences* 5:309-327.

- Windig JJ, Calus MPL, Beerda B y Veerkamp R F. 2006. Genetic correlations between milk production and health and fertility depending on herd environment. *Journal of Dairy Science* 89:1765-1775.
- Wolfinger RD, Tobias RD y Sall J. 1991. Mixed Models: A Future Direction, Proceedings of the Sixteenth Annual SAS Users Group Conference, 1380–1388. Cary, NC, USA: SAS Institute Inc.
- Wolfinger RD, Tobias RD y Sall J. 1994. Computing Gaussian Likelihoods and their Derivatives for General Linear Mixed Models. *SIAM Journal on Scientific Computing* 15:1294-1310.
- Wood PDP. 1967. Algebraic model of the lactation curve in cattle. *Nature* 216:164-165.
- Yang XZ, Lacroix R y Wade KM. 1999. Neural detection of mastitis from Dairy Herd Improvement records. *Transactions of the American Society of Agricultural and Biological Engineers* 42:1063–1072.
- Yang J, Hong Lee S, Goddard ME y Visscher PM. 2011. GCTA: A Tool for Genome-wide Complex Trait Analysis. *American Journal of Human Genetics* 88: 76-82.
- Yang J, Zaitlen NA, Goddard ME, Visscher PM y Price AL. 2014. Advantages and pitfalls in the application of mixed-model association methods. *Nature Genetics* 46:100-106.
- Yu J, Pressoir G, Briggs WH, Bi IV, Yamasaki M, Doebley JF, McMullen MD, Gaut BS, Nielsen DM, Holland JB, Kresovich S y Buckler ES. 2006. A unified mixed-model method for association mapping that accounts for multiple levels of relatedness. *Nature Genetics* 38:203-208.
- Zaabza HB, Gara AB, Jemmali B, Ferchichi MA y Rekik B. 2017. Multiple-Trait estimation of genetic parameters of yield traits of dairy cattle in Tunisia using an animal Model. *Journal of New Sciences, Agriculture and Biotechnology* 42:2318-2324.
- Zhi-Liang H, Carissa AP, Xiao-Lin W y James MR. 2013. Animal QTLdb: an improved database tool for livestock animal QTL/association data dissemination in the post-genome era. *Nucleic Acids Research* 41:D871-D879.
- Zhi-Liang H, Carissa AP y James MR. 2019. Building a livestock genetic and genomic information knowledgebase through integrative developments of Animal QTLdb and CorrDB. *Nucleic Acids Research* 47:D701-D710.
- Zhou Y, Gong W, Xiao J, Wu J, Pan L, Li X, Wang X, Wang W, Hu S y Yu J. 2014. Transcriptomic analysis reveals key regulators of mammogenesis and the pregnancy-lactation cycle. *Science China. Life Sciences* 57:340-355.
- Zhu H, Shyh-Chang N, Segrè AV, Shinoda G, Shah SP, Einhorn WS, Takeuchi A, Engreitz JM, Hagan JP, Kharas MG, Urbach A, Thornton JE, Triboulet R, Gregory RI, DIAGRAM Consortium, MAGIC Investigators, Altshuler D y Daley GQ. 2011. The Lin28/let-7 axis regulates glucose metabolism. *Cell* 147:81-94.
- Zimin AV, Delcher AL, Florea L, Kelley DR, Schatz MC, Puiu D, Hanrahan F, Pertea G, Van Tassell CP, Sonstegard TS, Marçais G, Roberts M, Subramanian P, Yorke JA y Salzberg SL. 2009. A whole genome assembly of the domestic cow, *Bos taurus*. *Genome Biology* 10: R42.