

# TRASTORNOS METABÓLICOS

DE LOS ANIMALES DOMÉSTICOS



#### Obra publicada pela Universidade Federal de Pelotas

Reitor: Prof. Dr. Antonio Cesar Gonçalves Borges

Vice-Reitor: Prof. Dr. Manoel Luiz Brenner de Moraes

Pró-Reitor de Extensão e Cultura: Prof.

Dr. Luiz Ernani Goncalves Ávila

Pró-Reitora de Graduação: Prof.

Dra. Eliana Póvoas Brito

Pró-Reitor de Pesquisa e Pós-Graduação:

Prof. Dr. Manoel de Souza Maia

Pró-Reitor Administrativo: Prof. Ms. Élio Paulo Zonta

Pró-Reitor de Planejamento e Desenvolvimento:

Tânia Marisa Rocha Bachilli

Pró-Reitor de Recursos Humanos: Admin, Roberta Trierweiler

Pró-Reitor de Infra-Estrutura: Mario

Renato Cardoso Amaral

Pró-Reitora de Assistência Estudantil: Assistente

Social Carmen de Fátima de Mattos do Nascimento



#### Editora e Gráfica Universitária

Rua Lobo da Costa, 447 - Pelotas, RS - CEP 96010-150

Fone/fax: (53) 3227 8411 E-mail: editora@ufpel.edu.br

Diretor da Editora e Gráfica Universitária: Carlos Gilberto Costa da Silva Gerência Operacional: João Henrique Bordin

#### **CONSELHO EDITORIAL**

Profa. Dra. Carla Rodrigues Profa, Dra, Cristina Maria Rosa

Profa, Dra. Flavia Fontana Fernandes Profa, Dra, Francisca Ferreira Michelon

Profa, Dra, Luciane Prado Kantorski

Profa. Dra. Vera Lucia Bobrowsky

Prof. Dr. Carlos Eduardo Wayne Nogueira

Prof. Dr. José Estevan Gava Prof. Dr. Luiz Alberto Brettas

Prof. Dr. Vitor Hugo Borba Manzke Prof. Dr. Volmar Geraldo da Silva Nunes

Prof. Dr. William Silva Barros

Impresso no Brasil

Edicão: 2012

Tiragem: 1000 exemplares

Capa, projeto gráfico: Thaís Cristina Martino Sehn

Diagramação: Nativu Design

Dados de catalogação Internacional na fonte: Marlene Cravo Castillo – CRB-10/744

T772 TT772 Transtornos metabólicos de los animales domésticos /

org. [por] Félix H. Diaz González: Marcio Nunes Corrêa: José Luis Benedito Castellote: Sérgio Ceroni da Silva.-2.ed, Pelotas: Ed.Universitária PREC/

UFPEL. 2012.

ISBN:

469 p.: il. (Série NUPEEC)

1.Metabolismo 2.Transtornos metabólicos 3. Animais domésticos 4. Ruminantes 5. Monogástricos 6. Clínica I. González, Félix H. Diaz II. Corrêa, Marcio Nunes III. Castellote, Jo-sé Luis Benedito IV. Silva, Sérgio Ceroni da

CDD 591.1



Félix H. Díaz González Marcio Nunes Correa José Luis Benedito Castellote Sergio Ceroni da Silva (Editores)



. . . . . . . . . . . .

Dedicatoria:

A Laurita, amor infinito.

A Renildes, amor permanente. FHDG

# PREFACIO A LA EDICIÓN EN CASTELLANO

La presente publicación corresponde a la traducción al castellano y revisión de una edición previa lanzada en Brasil en 2010. Esta obra está destinada a estudiantes y profesionales de la medicina veterinaria y nació como un texto de apoyo en materias de grado, posgrado y cursos de profundización. La base de este trabajo deviene de décadas de docencia de sus editores, profesores de las Universidades Federales de Rio Grande do Sul y de Pelotas, en Brasil y de Santiago de Compostela, en España.

Colaboraron con revisiones y aportes en la elaboración de este libro diferentes docentes e investigadores con experiencia en la clínica de los trastornos metabólicos y endócrinos. Aunque el contenido comprende temas en las varias especies de animales domésticos, el libro enfatiza los rumiantes y ofrece un capítulo inicial sobre la bioquímica del rumen. escrito por la profesora Martha Lucía Pabón de la Universidad Nacional de Colombia (sede Bogotá). El capítulo de trastornos metabólicos de las aves fue de autoría de Fernanda Medeiros Gonçalves, investigadora del Programa de Posgrado en Zootecnia de la Universidad Federal de Pelotas. Alan Pöppl, de la Sociedad Brasilera de Endocrinología Veterinaria, tuvo aportes significativos en los temas de trastornos endócrinos. El capítulo sobre exámenes complementarios de enfermedades metabólicas de los bovinos tuvo como base un curso ofrecido en Porto Alegre (Brasil) en el año 2000, en el cual participaron los profesores Gerardo Quiroz-Rocha. Jan Bouda y Leopoldo Paasch Martínez, de la Universidad Nacional Autónoma de México. El profesor Rómulo Campos, de la Universidad Nacional de Colombia (sede Palmira), colaboró con aportes en los capítulos de trastornos metabólicos de glúcidos y de lípidos.

En la versión al castellano, que tuvo como responsable por la traducción al profesor Félix González, participaron de su revisión docentes de la

Facultad de Veterinaria de la Universidad de Santiago de Compostela, en Galicia (España), liderados por el profesor José Luis Benedito. Finalmente el equipo de profesores, estudiantes de posgrado e investigadores del Núcleo de Investigación, Enseñanza y Extensión en Pecuaria (NUPEEC) de la Universidad Federal de Pelotas, liderado por el profesor Marcio Nunes Corrêa, hizo valiosos aportes en varios capítulos de la presente obra. A todos ellos, que creyeron y participaron de esta idea, nuestro sincero agradecimiento.

Los Editores Primavera de 2012

## **LOS EDITORES**

Félix H. Díaz González es Médico Veterinario formado por la Universidad Nacional de Colombia (1979), con maestría en Fisiología Animal por el Programa de Posgrado ICA-UN (Instituto Colombiano Agropecuario/ Universidad Nacional) en Colombia (1985). Hizo doctorado en Bioquímica Animal en la Universidad Federal de Vicosa, Brasil (1991). Fue profesor e investigador de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional de Colombia (sede Bogotá), en las áreas de Bioquímica, Fisiología Animal y Endocrinología Veterinaria (1983-1995). Actualmente es profesor de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Federal de Rio Grande do Sul (UFRGS), en Porto Alegre, Brasil, donde participa en docencia, investigación y extensión en el área de Bioquímica Clínica Veterinaria desde 1995 y donde fue coordinador del Laboratorio de Análisis Clínicos Veterinarios. Actúa como profesor orientador en el Programa de Posgrado en Ciencias Veterinarias de la UFRGS. Ha realizado estancias posdoctorales en las Universidades de Murcia (2006-2007) y de Santiago de Compostela (2011-2012) en España. Tiene experiencia en el área de bioquímica clínica, trastornos metabólicos y enfermedades endócrinas y carenciales en animales domésticos.

Marcio Nunes Corrêa es Médico Veterinario, con maestría en Zootecnia y doctorado en Biotecnología por la Universidad Federal de Pelotas (UFPel). Actualmente es profesor de Clínica Médica de Grandes Animales, en el Departamento de Clínicas Veterinarias de la Facultad de Veterinaria de la UFPel, trabajando principalmente con rumiantes. Es becario de productividad en investigación del CNPq desarrollando actividades dirigidas al estudio de Trastornos Metabólicos asociados a alteraciones/manifestaciones clínicas, de la producción y la reproducción animal.

Coordina el Núcleo de Investigación, Enseñanza y Extensión en Pecuaria (NUPEEC). Fue coordinador del Programa de Posgrado en Veterinaria y director de las Vice-Rectorías de Investigación y de Posgrado de la UFPel.

José Luis Benedito Castellote es Licenciado con grado en Veterinaria (Medicina y Cirugía Animal) por la Universidad Complutense de Madrid y Doctor en Veterinaria por la Universidad de Murcia. Desde 1983 es profesor en la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Santiago de Compostela en Lugo (Galicia), impartiendo los ciclos de grado y posgrado. Actualmente es director del Departamento de Patología Animal, coordinador del Programa de Doctorado y Catedrático acreditado por la Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación del Gobierno de España. Ha sido profesor invitado para realizar estancias de investigación en las Facultades / Escuelas de Veterinaria de Nantes, Hannover, Bolonia, Lyon, México, Madrid, Murcia y León. Sus principales facetas de investigación son los trastornos metabólicos en animales de producción y de compañía.

Sérgio Ceroni da Silva es Médico Veterinario formado por la Universidad Federal de Rio Grande do Sul, con maestría en Genética por la misma Universidad y doctorado en Biología Molecular por la Universidad de Glasgow (Reino Unido). Desde 1987 es profesor en la Facultad de Veterinaria de la UFRGS y hasta 2008 fue investigador en el Centro de Biotecnología de Rio Grande do Sul. Desde 2009 es responsable por Laboratorio de Biología Molecular Aplicada de la Facultad de Veterinaria de la UFRGS. Actuó como profesor en el Programa de Posgrado en Ciencias Veterinarias de la UFRGS.

# **COLABORADORES DE LA EDICIÓN BRASILERA**

#### Capítulos con participación integral:

- Martha Lucía Pabón Restrepo, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia (Capítulo 1)
- Gerardo F. Quiroz-Rocha, Jan Bouda y Leopoldo Paasch Martínez, Departamento de Patología Clínica, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México (Capítulo 2)
- Fernanda Medeiros Gonçalves, Departamento de Zootecnia, Universidad Federal de Pelotas, Brasil (Capítulo 10)

Los siguientes docentes e investigadores hicieron aportes y revisiones en los capítulos que se indican.

- Alan Gomes Pöppl, Sociedade Brasileira de Endocrinologia Veterinária (Capítulos 3, 5, 9)
  - Augusto Schneider\* (Capítulos 2, 4, 5, 6, 8)
  - Carmen Lucia Garcez Ribeiro\* (Capítulo 2)
  - Carolina Bespalhok Jacometo\* (Capítulo 6)
  - Eduardo Schmitt\* (Capítulos 6, 8)
  - Elizabeth Schwegler\* (Capítulos 5, 7)
  - Fernanda Medeiros Gonçalves\* (Capítulo 8)
  - Francisco Augusto Burkert Del Pino\* (Capítulos 2, 5, 6, 8)

- Maria Del Carmen Méndez Gonzalez\* (Capítulo 8)
- Rómulo Campos Gaona, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad Nacional de Colombia, Palmira, Colombia (Capítulos 5, 6)
  - Rubens Alves Pereira\* (Capítulos 5, 8)
  - Samanta Regine Fensterseifer\* (Capítulo 8)
  - Viviane Rohrig Rabassa\* (Capítulos 7, 8)

<sup>\*</sup> Docentes e investigadores del Núcleo de Investigación, Enseñanza y Extensión en Pecuaria (NUPEEC), del Centro de Biotecnología, del Instituto de Química y Geociencias, del Departamento de Zootecnia y de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Federal de Pelotas (Brasil)

# **COLABORADORES DE LA EDICIÓN EN CASTELLANO**

Los siguientes docentes e investigadores de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Santiago de Compostela, campus de Lugo, Galicia (España), revisaron la versión al castellano e hicieron importantes aportes en los capítulos que se indican, bajo la tutela del profesor José Luis Benedito.

- Cristina Castillo (Capítulos 1, 2)
- Joaquín Hernández (Capítulos 3, 4)
- Víctor Pereira (Capítulos 5, 6)
- Marta López Alonso (Capítulos 7, 8)
- Ángel Abuelo (Capítulo 9)
- Rodrigo Muiño (Capítulo 10)

# **SUMARIO**

1. BIOQUÍMICA DEL RUMEN	
Tracto gastrointestinal	21
Metabolismo de los carbohidratos	23
Metabolismo de los ácidos grasos volátiles	37
Metabolismo de los lípidos	
Metabolismo de las proteínas	47
Bibliografía	
2. EXÁMENES COMPLEMENTARIOS PARA EL DIAGNÓSTICO ENFERMEDADES METABÓLICAS Y RUMINALES DE LOS BOVI	NOS
Utilidad de los perfiles metabólicos en bovinos	62
Recogida e interpretación de muestras de fluidos en bovinos	
Bibliografía	77
3. TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO HIDRO-ELECTROLÍTICO	
Cómo es realizado el equilibrio hídrico	81
Trastornos del equilibrio hídrico	
Trastornos del equilibrio electrolítico	
Disturbios del sodio	
Disturbios del potasio	111
Disturbios del cloro	115
Bibliografía	116

# 4. TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BÁSICO

Acidosis	
respiratoria	132
Alcalosis metabólica	134
Alcalosis respiratoria	136
Acidosis láctica	137
Alcalosis ruminal	145
Abordaje laboratorial de los desequilibrios ácido-básicos	149
Bibliografía	154
5. TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS GLÚCIDOS	
Cómo es realizado el control de la glicemia	160
Gluconeogénesis: biosíntesis de glucosa nueva	161
Hipoglucemia	163
Insulinoma	169
Síndrome de la vaca caída	175
Laminitis	177
esplazamiento de abomaso	179
Diabetes mellitus	185
Trastornoscongénitos del metabolismo de los glúcidos	227
Bibliografía	231
6. TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS	
Cómo es realizada la lipomovilización	239
Cómo son formados los cuerpos cetónicos	240
Cetosis de las vacas lecheras	242
Cetosis de los pequeños rumiantes	158
Lipidosis hepática	261
Anormalidades de las lipoproteínas plasmáticas	264
Obesidad	266
Bibliografía	271

7. TRASTORNOS RELACIONADOS AL METABOLISMO NITROGEI	NADO
Porfirias	277
Ictericias	284
Intoxicaciones que comprometen la función del grupo heme	288
Intoxicaciónporúrea(amonio)	293
Bibliografía	297
8. TRASTORNOS RELACIONADOS AL METABOLISMO MINERAL	
Hipocalcemia puerperal	302
Eclampsia puerperal	309
Osteoporosis	311
Raquitismo y osteomalacia	312
Hipercalcificación	313
Hemoglobinuria puerperal	314
Tetania de los pastos	115
Trastornos de la función de la paratiroides	318
Trastornos por carencias minerales	323
Toxicidad de minerales	337
Bibliografía	341
9. TRASTORNOS ENDOCRINOS	
Disturbios de la hipófisis	
Trastornos de hormonas del tejido adiposo	
Disturbios relacionados a hormonas sexuales	
Trastornos de la función tiroidiana	371
Trastornos del córtex adrenal	
Trastornos de la medula adrenal	428
La glándula adrenal y el estrés	432
Bibliografía	436

## 10. TRASTORNOS METABÓLICOS EN AVES

Síndrome ascítica	450
Osteoporosis	453
Síndrome de muerte súbita	457
Miopatía pectoral profunda	460
Bibliografía	463





# **BIOQUIMICA DEL RUMEN**

En este capítulo se recopila información relativa a la nutrición y microbiología ruminal y su efecto sobre las transformaciones bioquímicas que acontecen en el rumen. Se comienza con una descripción del tracto digestivo de los rumiantes y continúa con tres partes sobre los componentes básicos de la dieta, carbohidratos, lípidos y proteínas explicando a continuación cómo son degradados por los microorganismos del rumen y su posterior absorción para llegar a las diferentes células. Se mencionan algunas diferencias en el metabolismo celular entre rumiantes y no rumiantes.

#### TRACTO GASTROINTESTINAL

Para el estudio de la bioquímica ruminal es importante tener nociones básicas relativas al tracto gastrointestinal de los diferentes animales, ya que los compuestos absorbidos llegan a las células procedentes de la digestión y/o fermentación de los nutrientes.

El tracto gastrointestinal de los animales no rumiantes está compuesto por la boca, el esófago, el estómago, el intestino delgado y el intestino grueso. Adicionalmente, hay algunos órganos asociados que secretan fluidos y enzimas al aparato digestivo, tales como las glándulas salivares, el hígado y el páncreas.

De acuerdo al sitio de fermentación (presencia de microorganismos), los mamíferos se dividen en fermentadores pre-gástricos que incluye los rumiantes y algunos no rumiantes como el hámster, el canguro y el hipopótamo. Otro grupo de animales son los fermentadores post-gástricos que pueden dividirse a su vez en dos grupos: los primeros con una fermentación abundante en el ciego (principalmente roedores) y los segun-

dos, que la tienen en el colon (digestores colónicos). Este último grupo puede dividirse a su vez en los que tienen el colon saculado (caballo, rinoceronte, elefante, cerdo, humano) o el colón no saculado (perro, gato, otros carnívoros). Ejemplos de estos tractos se muestran en la Figura 1.

Dentro de esta clasificación, los rumiantes representan la clase más especializada por su habilidad para degradar los carbohidratos de la pared celular (fibra) de una manera más completa.

En estos animales, el alimento llega al retículo-rumen que es una cámara de fermentación, donde los microorganismos (bacterias, protozoarios y hongos) degradan los componentes de la dieta. Los compuestos que no son degradados, junto con los microorganismos, pasan al estómago verdadero (abomaso) y posteriormente al intestino delgado y grueso. Los segmentos posteriores (los situados detrás del rumen) poseen las mismas funciones que en el no rumiante (digestión y absorción).

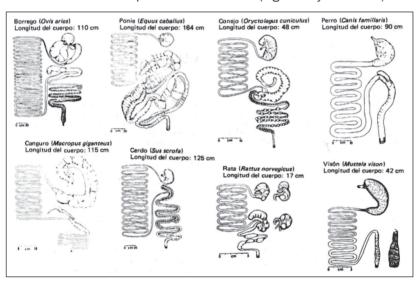


Figura 1. Algunos ejemplos de los tubos digestivos de los mamíferos dibujados con el fin de demostrar las principales diferencias anatómicas. La oveja y el canguro representan a los que tienen una digestión pre-gástrica. Existe similitud entre el estómago saculado del canguro y el ciego del caballo pony y en un menor grado, con el del cerdo (ambos fermentadores en el intestino caudal). La saculación es una característica que distingue a los herbívoros, ya sea en el estómago, ciego o intestino grueso. El ciego del perro es pequeño y se encuentra ausente en el visón (Church, 1988).

#### METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS

Los carbohidratos son la principal fuente de energía para el rumiante y comprenden entre el 50-80% de la materia seca en forrajes y cereales. Estos carbohidratos pueden clasificarse de acuerdo a su ubicación en la célula vegetal y a su estructura química.

La mayor parte de los carbohidratos se encuentran en la pared celular y se llaman carbohidratos estructurales (CE), también conocidos con el nombre de fibra; una menor proporción de estos se encuentra en el contenido celular y se denominan carbohidratos no estructurales (CNE). En la Tabla 1 se presentan los contenidos de carbohidratos de algunas plantas.

### Química de los azúcares

La mayoría de los azúcares presentes en las plantas (disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos) se unen por medio de enlaces glucosídicos, enlace éter que se forma por deshidratación de dos moléculas que contienen grupos hidroxilo (OH) y por lo tanto es susceptible de hidrólisis. Los carbohidratos presentes en los tejidos vegetales son más complejos que los que se encuentran en tejidos animales, debido a su mayor variedad en cuanto a los azúcares que los forman, los tipos de enlaces y a la presencia de otros compuestos que se combinan con los azúcares tales como fenoles, lípidos y péptidos. Desde un punto de vista químico, los forrajes contienen cantidades muy pequeñas de azúcares simples (monosacáridos), y la sacarosa es el principal azúcar en la savia de las plantas. En la Tabla 2 se muestran algunos azúcares que se encuentran en las plantas.

Tabla 1. Contenido (% materia seca) de carbohidratos de tejidos vegetales (Van Soest, 1988).

Сомроненте	Pastos Tropicales	Pastos DE ZONA TEMPLADA	SEMILLAS DE CEREALES	ALFALFA	VEGETALES VERDES
	Carbol	nidratos no est	ructurales		
Azúcares	5	10	ND	5-15	20
Fructanos	0	1-25	0	0	-
Almidón	1-5	0	80	1-7	bajo
	Carbohidratos estructurales				
Pectina	1-2	1-2	ND	5-10	10-20
Celulosa	30-40	20-40	2-5	20-35	20
Hemicelulosa	30-40	15-25	7-15	8-10	bajo

ND= no detectable.

Hay dos tipos de polímeros de fructosa: los del tipo levano presentes en los pastos, con enlaces  $\beta$  2-6 y los del tipo inulina donde el enlace es  $\beta$  2,1. Algunos fructanos tipo inulina están presentes en los pastos como una ramificación en sus cadenas. Son moléculas lineales con un alto grado de polimerización. También están presentes trisacáridos tales como questosa, isoquestosa y neoquestosa.

## Oligosacáridos

Los azúcares de este grupo pueden ser causantes de flatulencia y diarrea en animales no rumiantes. Contienen algunos enlaces que no son atacados por las enzimas digestivas y por lo tanto pasan al tracto inferior para su fermentación. Los terneros no tienen sacarasa (la enzima que degrada la sacarosa) y por lo tanto la ingestión de azúcares les produce diarrea. Esta es una situación similar a la intolerancia a la lactosa en humanos. En el rumiante la actividad de la sacarasa es baja en el intestino delgado y cuando se suministra melaza debe asegurarse de que sea degradada en el rumen mezclándola con parte del alimento.

Tabla 2. Azúcares encontrados en las plantas (Van Soest, 1988).

Сомриесто	COMPONENTES	Enlace
Sacarosa	glucosa, fructosa	α 1-2 β
Melibiosa	galactosa, glucosa	α 1-6
Rafinosa	galactosa, fructosa, glucosa	α 1-6,1-2 β
Estaquiosa	galactosa, galactosa, glucosa, fructosa	α 1-6, α 1-6,1-2 β
Questosa	glucosa, fructosa, fructosa	α 1-2 β,1-2 β
Isoquestosa	glucosa, fructosa, fructosa	α 1-2 β, β 2-6
Neoquestosa	fructosa, glucosa, fructosa	β 2-6, α 1-2 β
Rutina	ramnosa, glucosa	α 1-6, β 1 (quercitina)
Amigdalina	glucosa, glucosa	β 1-6, β 1 (nitrilo man- délico)

#### Almidón

El almidón es el carbohidrato de almacenamiento más importante en las plantas. Está compuesto de dos polímeros: la amilosa y la amilopectina. El contenido de ambas varía dependiendo de la fuente del almidón y se controlan genéticamente. En la Tabla 3 se muestran las proporciones de amilosa y amilopectina en tres tipos de almidón.

Tabla 3. Composición (% materia seca) de almidón en diferentes vegetales y proporción de sus fracciones.

FUENTE	ALMIDÓN	AMILOSA	AMILOPECTINA
Arroz	80	0	100
Sorgo	68	24	76
Cebada	55	0	100
Maíz	75	20-28	72-80
Patata	83	22	78
Trigo	65	17-27	73-83

La amilosa es un polímero lineal de unidades de glucosa unidas por uniones  $\alpha$  1-4 con un número de unidades que puede llegar a 1 millón. La amilopectina es más grande (varios millones de unidades) y está ramificada. Su unidad monomérica es la glucosa unida por enlaces  $\alpha$  1-4

pero presenta ramificaciones  $\alpha$  1-6, cada 24-30 unidades de glucosa. La estructura del almidón se muestra en la Figura 2. El contenido de amilopectina en el almidón se relaciona directamente con su digestibilidad e inversamente con la madurez de la planta.

#### Celulosa

La celulosa, el carbohidrato más abundante en la naturaleza, constituye entre el 2-40% de materia seca en las plantas. La celulosa es un polímero lineal de glucosas unidas por enlaces  $\beta$  1-4. Una molécula de celulosa contiene de 200 a 16000 moléculas de glucosa. La estructura de la celulosa se presenta en la Figura 3.

#### Hemicelulosa

Es el más complejo de los carbohidratos estructurales, siendo una mezcla de polisacáridos con un factor común de enlaces  $\beta$  1-4 de xilanos en el polímero, aun cuando hay ramificaciones formando otros enlaces glucosídicos. El grado de polimerización es de 150 a 200 unidades y es casi completamente amorfa. Además de la xilosa hay otros carbohidratos que conforman la hemicelulosa como la manosa, la galactosa, la glucosa, la arabinosa y el ácido glucurónico. Los enlaces entre la arabinosa y la xilosa son 1-3 mientras que el ácido glucurónico puede estar unido por enlaces 1-2, 1-3 ó 1-4.

Figura 2. Estructura del almidón. (a) Amilosa, (b) Ramificación de la amilopectina.

(b)

Figura 3. Estructura de la celulosa.

La hemicelulosa de hojas y tallos de pastos y leguminosas parece ser principalmente arabinoxilano con enlaces al ácido glucurónico y la lignina, a través de enlaces éster para formar glucurónidos. En las semillas de las plantas se encuentran xiloglucanos, manoglucanos, y gomas del tipo  $\beta$ -glucanos y por lo tanto, estos son los tipos de hemicelulosa que se

encuentran en los alimentos concentrados. Los glucomananos, característicos de las leguminosas, tienen cadenas de glucosa y manosa de manera alternada y la galactosa se presenta en las cadenas laterales. Estos polímeros parecen ser característicos de las leguminosas. En ciertos cereales como la cebada y el centeno hay gomas solubles tipo  $\beta$ -glucanos con enlaces  $\beta$  1-3 y  $\beta$  1-4 que le dan la viscosidad al cocinar estos cereales. La estructura de la hemicelulosa se presenta en la Figura 4.

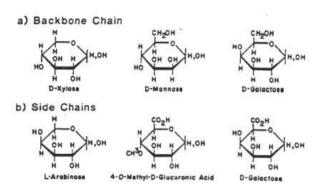


Figura 4. Estructura de la hemicelulosa (Van Soest, 1988).

#### Pectina

La pectina es un polímero de ácido galacturónico con cadenas laterales de arabinosa, galactosa, ramnosa, xilosa y fucosa. Los grupos ácidos se combinan con iones calcio y con grupos metilo. La cadena de ácido galacturónico se interrumpe cuando hay una molécula de ramnosa produciendo una vuelta en la estructura. Al igual que el almidón en la pectina las uniones son  $\alpha$  1-4 produciendo un enrolamiento de la molécula. La estructura de la pectina se presenta en la Figura 5.

# Lignina

La lignina no es un carbohidrato, sino un polímero de alcoholes de fenilpropanoide (polifenol) de alto peso molecular. Sus características va-

rían dependiendo de las especies y del grado de madurez de las plantas. Es un polímero amorfo, hidrofóbico, formado por diferentes proporciones de unidades monoméricas, por lo cual, no es una única sustancia sino una mezcla de varias sustancias. Fenoles y ácidos fenólicos se unen en un sistema complejo de enlaces entrecruzados. Forma enlaces covalentes con los carbohidratos, éteres (OH del carbohidrato y OH del fenol) y ésteres (COOH de la hemicelulosa y OH del fenol).

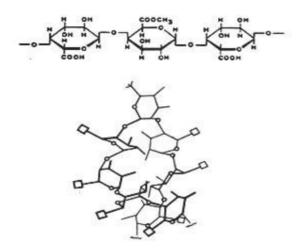


Figura 5. Estructura de la pectina (Van Soest, 1988).

#### LA PARED CELULAR

En la Figura 6 se esquematizan las partes de las células vegetales con sus tres componentes: la laminilla media, la pared primaria y la pared secundaria, y una proporción de los diferentes compuestos existentes.

La laminilla media es el espacio existente entre las paredes de dos células y está formada principalmente por pectina que también está presente en menor proporción en la pared primaria y se encuentra ligada a la celulosa y a la hemicelulosa. La pared primaria contiene también celulosa de forma desorganizada y también se encuentra en la pared secundaria pero de manera organizada.

Cada microfibrilla es de 5 a 12 mm de diámetro y contiene de 50 a 60 moléculas de celulosa que se unen por puentes de hidrógeno. La hemicelulosa se encuentra en mayor cantidad en la pared secundaria y en menores cantidades en la pared primaria y en la laminilla media. Cuando finaliza el crecimiento de la planta, la lignina se deposita en la pared secundaria combinándose con la celulosa y la hemicelulosa, formando enlaces éter o éster, para dar rigidez a la célula. La lignificación de la plata continúa hasta la pared primaria.

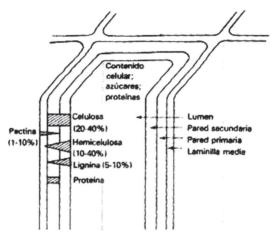


Figura 6. Representación esquemática de la estructura celular del forraje.

## DEGRADACIÓN DE LOS POLISACÁRIDOS EN EL RUMEN

Los polisacáridos que entran al rumen son de dos tipos:

- 1. Polisacáridos de almacenamiento tales como el almidón y los fructosanos
- 2. Polisacáridos estructurales tales como la celulosa y la hemicelulosa.

A éstos hay que añadir los oligosacáridos, procedentes de subproductos animales y de partes de otros compuestos (en cantidades limitadas). Los polisacáridos de almacenamiento son de fácil degradación tanto a nivel ruminal como del tracto digestivo posterior. Las limitaciones en su degradación están relacionadas con otros componentes de la dieta (taninos, por ejemplo), y no con su estructura y organización en la planta. Por el contrario, los polisacáridos estructurales, por su naturaleza y organización en la pared celular, son más resistentes al ataque por los microorganismos del rumen. Sin embargo, la degradación de los carbohidratos estructurales para proveer energía a los microorganismos es de gran importancia en la nutrición de rumiantes cuya dieta está constituida principalmente por este tipo de compuestos.

### Degradación del almidón

El almidón puede ser utilizado como fuente de carbono por las bacterias, los protozoos y los hongos ruminales, pero estas dos últimas especies no son esenciales en la utilización del almidón. Sin embargo, se ha sugerido que los protozoos al tomar el almidón reducen su degradación ruminal y ayudan a prevenir una disminución del pH por la fermentación rápida de este compuesto.

En el rumen se encuentran la alfa y la beta amilasa que tienen la capacidad de romper los enlaces  $\alpha$  1-4 pero no pueden romper los enlaces  $\alpha$  1-6 de la amilopectina. La alfa amilasa actúa sobre el almidón al azar dando como productos finales oligosacáridos lineales y ramificados; la beta amilasa actúa por el extremo no reductor quitando dos moléculas de glucosa (maltosa) hasta que se llega a un punto cercano a la ramificación y, por lo tanto, los productos finales de este proceso son un dextrano límite, que no puede ser degradado sino por la acción de una serie de enzimas conocidas como pulunasas, dextrinasas y enzimas desramificadoras. La maltosa y maltodextrinas de bajo peso molecular se degradan a glucosa por la acción de la  $\alpha$ -glucosidasa. Por tener más posibilidades de ataque enzimático (ramificaciones), la amilopectina es más degradable que la amilosa y por consiguiente almidones con un mayor contenido de amilopectina tienen un mayor porcentaje de digestibilidad.

## Degradación de fructanos

Los fructanos, polímeros de fructosa, pueden ser degradados por los protozoos y por las bacterias, por medio de levanasas e inulasas, que degradan los levanos y la inulina, respectivamente.

#### **DEGRADACIÓN DE LA PARED CELULAR**

Las bacterias se adhieren a los materiales de las plantas que llegan al rumen. Las especies con mayor capacidad de adhesión son las bacterias celulolíticas. Los mecanismos de adhesión de los microorganismos a la celulosa y otros materiales fibrosos se realizan a través de proteínas llamadas adhesinas (moléculas en las superficies de las células microbianas que se unen a receptores en las plantas). Los hongos y los protozoos también tienen sistemas enzimáticos que les permiten degradar los carbohidratos de la pared celular. Los protozoos pueden degradar estos compuestos pero no pueden utilizar los monómeros resultantes. La lignina no puede ser degradada y su unión con la celulosa y la hemicelulosa disminuye la degradación de estos dos compuestos.

Todas las bacterias ruminales tienen un sistema funcional de celulasa. Estas enzimas pueden ser secretadas al medio o actuar cuando los microorganismos se adhieren a la fibra. Dependiendo del sitio de ataque en la molécula, las celulasas se clasifican como exo (atacan al extremo de la molécula) o endo (atacan en el interior de la molécula).

Las xilanasas se encuentran en un mayor número de microorganismos que las celulasas y estos generalmente producen más de una xilanasa.

Las enzimas pectinolíticas se dividen en dos grandes grupos: las pectinesterasas que rompen los enlaces ésteres de las pectinas produciendo metanol y las enzimas despolimerizantes que pueden ser hidrolasas o liasas. Estas enzimas se encuentran en bacterias y protozoarios pero no en hongos.

## VELOCIDAD DE FERMENTACIÓN DE LOS CARBOHIDRATOS EN EL RUMEN

Los carbohidratos solubles se degradan rápidamente mientras la celulosa lo hace de manera más lenta. Las pectinas y los almidones tienen una velocidad de degradación intermedia. La acción de las polisacaridasas y otras enzimas presentes en los microorganismos da como resultado una mezcla de oligosacáridos, disacáridos y monosacáridos.

Los monosacáridos atraviesan la membrana celular de los microorganismos y son la fuente de energía para estos. Los niveles de glucosa sanguínea

de los rumiantes son más bajos que en otras especies (40-60 mg/dL) aún cuando su regulación hormonal es igual. Las hexosas (glucosa, fructosa, ácidos urónicos, galactosa) son degradadas a través de la vía de la glicólisis, mientras que las pentosas entran a la vía de las pentosas-fosfato.

Cuando se compara la actividad de la enzima glucoquinasa hepática (primera enzima de la glicólisis) en rumiantes vs no rumiantes, se observa que ésta tiene mínima actividad en los rumiantes. Es lógico que al no haber absorción de glucosa en el rumen no se necesite una enzima que la fosforile. La actividad de la hexoquinasa, enzima que fosforila la glucosa en los tejidos, es similar entre los dos tipos de animales. El producto final de la degradación de estos compuestos es el piruvato, que se degrada posteriormente generando ácidos grasos volátiles, lactato, dióxido de carbono y metano.

Los ácidos grasos volátiles son la principal fuente de energía para los rumiantes, mientras que el metano que es excretado en la eructación del animal es una pérdida de energía. A medida que se disminuye el pH del rumen, lo cual ocurre cuando hay un consumo alto de carbohidratos fermentables (granos), la producción de lactato es mayor. Esto puede explicarse por medio de la reacción catalizada por la enzima lactato deshidrogenasa (LDH):

Siendo una reacción de equilibrio, si se aumenta la concentración de iones hidrógeno (menor pH) el equilibrio se desplazará hacia la producción de lactato.

## PRODUCCIÓN DE ÁCIDOS GRASOS VOLÁTILES (AGV)

Los ácidos grasos volátiles son principalmente el acético, el propiónico y el butírico, que tienen dos, tres y cuatro carbonos respectivamente, aunque existen cantidades pequeñas de otros ácidos grasos volátiles (5%) como resultado de la fermentación ruminal. Como estos compuestos son ácidos débiles con pKs alrededor de 4,8, al pH del rumen (6,5) entre 90-99% de estos compuestos se encuentran como aniones. Las reacciones que producen acetato y butirato están relacionadas y estos compuestos son interconvertibles.

Las ecuaciones para producción de ácidos grasos volátiles a partir de glucosa son las siguientes:

glucosa + 
$$4$$
 ADP +  $4$  Pi +  $2$  NAD+  $\longrightarrow$  2 acetato +  $2$  CO $_2$  +  $4$  ATP +  $2$  NADH +  $2$  H $^+$  glucosa +  $4$  ADP +  $4$  Pi +  $2$  NADH +  $2$  H $\longrightarrow$  2 propionato +  $4$  ATP +  $2$  NAD+ glucosa +  $3$  ADP +  $3$  Pi +  $2$  NAD+  $\longrightarrow$  butirato +  $2$  CO $_2$  +  $2$  NADH +  $2$  H +  $3$ ATP

La síntesis de metano obedece a la siguiente ecuación:

$$H_2 + CO_2 \longrightarrow CH_4 + H_2O$$

De estas ecuaciones puede deducirse que los hidrogeniones (H<sup>+</sup>) pueden utilizarse para sintetizar propionato o metano y por esta razón la concentración de estos compuestos en el rumen es inversa. Con el fin de optimizar el uso de la energía, es importante maximizar la síntesis de propionato; de esta forma no se pierden átomos de carbono y disminuye la producción el metano, que representa un problema de contaminación y una pérdida de energía.

Estas ecuaciones son teóricas ya que está claro que en el rumen siempre se encontrarán los tres ácidos grasos volátiles aunque su proporción dependerá de la dieta. En todos los casos se produce energía que es utilizada por los microorganismos para su crecimiento y la producción de acetato es la más favorable energéticamente para éstos. Aunque la energía que se obtiene en la producción del propionato depende de la vía metabólica utilizada (2 para la vía de los ácidos dicarboxílicos y 4 para la vía del acrilato), esta es energéticamente la más favorable para el animal.

La reoxidación en el medio anaeróbico del rumen se realiza a través de la producción de metano o de propionato. La cantidad total de ácidos grasos volátiles depende de la dieta y del tiempo después de alimentación, y es directamente proporcional a la cantidad de concentrado administrado con la ración (Figura 7).

Cambios en la tasa de dilución del rumen o la administración de bicarbonato o ionóforos modifican la proporción de ácidos grasos volátiles. La cantidad total se encuentra entre 60-150 mM pero puede aumentar a 200 mM cuando los animales pastorean en praderas muy tiernas o cuando la concentración de almidón en la dieta es muy alta.

La proporción de cada uno de los ácidos grasos volátiles se expresa como fracción molar (moles del ácido/total moles de AGV) y también es dependiente de la dieta (Tabla 4). Las relaciones molares de acetato a propionato a butirato varía entre 75:15:10 a 40:20:20.

Dietas ricas en almidón (por un mayor consumo de concentrado) favorecen la producción de propionato y pueden disminuir el pH del rumen, potenciando el crecimiento de microorganismos productores de propionato y lactato (amilolíticas) y disminuyendo la población de bacterias celulolíticas. Esto parece ser un efecto directo de los iones hidrógeno sobre la pared celular de los microorganismos y no un efecto sobre las enzimas.

## ABSORCIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS VOLÁTILES

La absorción de los AGV se hace por difusión y depende del pH ruminal, siendo mayor cuando el pH disminuye ya que se favorece la forma asociada del ácido (RCOOH) que se absorbe más fácilmente.

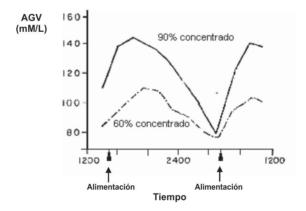


Figura 7. Concentración ruminal de AGV con dos niveles de concentrado (Van Soest, 1988).

Tabla 4. Efecto de la dieta en las proporciones de ácidos grasos volátiles.

Relación forraje: concentrado	FRACCIÓN MOLAR		
	Acetato	Propionato	Butirato
100:0	71,4	16,0	7,9
75:25	68,2	18,1	8,0
50:50	65,3	18,4	10,4
40:60	59,8	25,9	10,2
20:80	53,6	30,6	10,7

En la Tabla 5 se comparan los resultados de producción de AGV en rumen con su absorción en la vena porta y metabolismo en el epitelio ruminal. En estos estudios, todos los AGV se producen a velocidades mayores que su aparición en vena porta. El 30, 50 y 90% del acetato, propionato y butirato, respectivamente, no llegan a la vena porta al menos como AGV por ser metabolizados en el epitelio ruminal. Estos resultados se comparan con datos de absorción de AGV desde el lado del lumen del epitelio ruminal aislado de ovejas. El metabolismo de los AGV in vitro en el epitelio ruminal fueron 45, 65 y 85% para el acético, el propiónico y el butírico, respectivamente.

El butirato metabolizado en el epitelio ruminal se convierte en cuerpos cetónicos o se oxida a dióxido de carbono. Este proceso de conversión de butirato a cuerpos cetónicos en el epitelio ruminal se ha llamado cetogénesis alimenticia, para distinguirlo de la cetogénesis hepática. El propionato se metaboliza en el epitelio para dar lactato y CO2 pero también para dar alanina y otros aminoácidos. La maquinaria metabólica para la conversión de propionato a lactato varía entre especies y es mucho menor en el bovino que en el ovino (8% vs 50%).

Tabla 5. Comparación de la producción ruminal de AGV con la absorción portal y el metabolismo en el epitelio ruminal *in vitro* de ovejas alimentadas con heno (Bergman, 1990).

Parámetro	ÁCIDOS GRASOS VOLÁTILES		TILES
	Acetato	Propionato	Butirato
Producción en el rumen (moles/día)	3,3	0,9	0,6
Absorción portal (moles/día)	2,3	0,44	0,05
Diferencia (%)	30	50	90
Metabolismo del epitelio ruminal (%)	45	65	85

# METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS GRASOS VOLÁTILES

El metabolismo celular en el rumiante es similar al de otros animales y los requerimientos de los tejidos son iguales. La diferencia radica en el flujo de átomos de carbono a través de las vías metabólicas. No hay absorción de glucosa en el rumen y los compuestos que se absorben y llegan a las vías metabólicas son el acetato, el propionato y el butirato.

#### Acetato

El acetato es tomado por los tejidos para ser convertido en acetil-CoA y ser utilizado como fuente de energía o para síntesis de ácidos grasos. La reacción es la siguiente:

La enzima que cataliza esta reacción es la acetil-CoA sintetasa.

En el rumiante, el acetato es el principal precursor de ácidos grasos de cadena larga y la síntesis se realiza en tejido adiposo mientras que en el no rumiante el precursor para síntesis de ácidos grasos es la glucosa y el tejido para la lipogénesis es el hígado. El 80% del acetato presente en la sangre periférica es tomado por el tejido adiposo, la glándula mamaria, el músculo esquelético y el feto; el restante (20%) es utilizado por el hígado y el tracto gastrointestinal. En el hígado la actividad de la enzima acetil-CoA sintetasa es baja y esta es la razón para no poder utilizar el acetato.

# **Propionato**

El principal sitio para metabolismo de este compuesto es el hígado que toma el 80% del propionato presente en la vena porta. Es el único ácido graso volátil gluconeogénico y constituye la principal fuente de glucosa para el rumiante por medio de la vía de la gluconeogénesis que ocurre principalmente en el hígado. La conversión de propionato en succinil-CoA (intermediario de Krebs) se presenta en la Figura 8. El succinil-CoA se convierte en oxalacetato que va a glucosa por la vía de la gluconeogénesis. Puede observarse que la mutasa utiliza como cofactor la vitamina  $\rm B_{12}$  que contiene el mineral cobalto. Esta es una de las razones para incluir este mineral en las premezclas que se usan en la nutrición de rumiantes.

La degradación de los ácidos grasos de número impar de átomos de carbono por la vía de la beta oxidación produce una molécula de propionato que se incorpora a la gluconeogénesis.

Figura 8. Entrada del propionato al ciclo de Krebs

#### Butirato

La mayor parte del butirato es metabolizado en el epitelio del rumen para producir cuerpos cetónicos por la vía de la cetogénesis. El butirato que no se utiliza en el epitelio va al hígado donde se convierte en butiril-CoA que forma cuerpos cetónicos, ácidos grasos de cadena larga o acetil-CoA.

# **CONSERVACIÓN DE GLUCOSA**

El rumiante tiene mecanismos metabólicos para ahorrar glucosa. El aspecto más importante de este ahorro es la imposibilidad de convertir glucosa en ácidos grasos. En el no rumiante la glucosa se convierte en piruvato y este en acetil-CoA por medio de la piruvato deshidrogenasa que se encuentra en la mitocondria. Para sintetizar ácidos grasos, el acetil-CoA debe atravesar la membrana mitocondrial para pasar al citoplasma; este proceso se hace por conversión de acetil-CoA en citrato y paso del citrato a través de la membrana mitocondrial para luego convertirse en acetil-CoA por la enzima citrato liasa. En el citoplasma, la enzima malato deshidrogenasa dependiente de NADP+ produce parte del NADPH nece-

sario para la síntesis de ácidos grasos. No existen las enzimas citrato liasa y malato deshidrogenasa dependiente de NADP+ en el tejido adiposo del rumiante, sitio principal de síntesis de ácidos grasos.

# METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

Las dietas de los animales rumiantes son bajas en lípidos (1-4%) debido a su bajo contenido en la mayoría de los forrajes. Los rumiantes no toleran niveles altos de lípidos y estos compuestos no son fuente de energía para los microorganismos del rumen. El perfil de los lípidos absorbidos es bastante diferente al de los lípidos dietéticos debido a las transformaciones ruminales.

# Lípidos en alimentos y forrajes

Aproximadamente la mitad del extracto soluble en éter (lípidos) de los forrajes está formado de galactolípidos (Figura 9) y la otra mitad es una mezcla de diferentes compuestos. Estos se agrupan en pigmentos, ceras y aceites esenciales. Los pigmentos comprenden, entre otros, la clorofila, los carotenoides, las xantofilas y las saponinas. Las ceras son parte de la cutícula de las plantas. Los aceites esenciales se volatilizan con vapor de agua y pertenecen al grupo de los ésteres, terpenos, aldehídos y cetonas. Ninguno de estos compuestos es fermentado en el rumen y la mayor parte son absorbidos y posteriormente excretados en la orina. En los granos, los lípidos son del grupo de los triglicéridos.

La composición de lípidos en diferentes forrajes y en el maíz se presenta en la Tabla 6. Los triglicéridos son un componente importante en los concentrados, pero su cantidad es baja en los forrajes. Los ácidos grasos que forman los galactolípidos y los triglicéridos vegetales son en su mayor porcentaje insaturados y el contenido de ácido linoléico (C18:2; 9, 12) y linolénico (C18:3; 9, 12, 15) es alto. La composición de ácidos grasos de algunos recursos alimenticios se muestra en la Tabla 7.

CH <sub>2</sub> OOCR	CH <sub>2</sub> OOCR
CHOOCR'	CHOOCR'
CH_OOCR	CH <sub>a</sub> gal-gal

Figura 9. Estructura de un triglicérido (izquierda) y un galactolípido (derecha).

Tabla 6. Composición de lípidos (%) en diferentes recursos alimenticios (Hobson & Stewart, 1997).

PLANTA	FOSFATIDIL COLINA	FOSFATIDIL GLICEROL	FOSFATIDIL ETANOLAMINA	Monogalactosil diglicérido	DIGALACTOSIL DIGLICÉRIDO
Medicago sativaª	4,6	4,2	5,4	53,5	32,3
Trifolium repens <sup>a</sup>	4,5	4,1	5,2	46,7	31,2
T. repens (juvenil) <sup>b</sup>	16,4	11,5	13,1	45,9	13,1
T. repens (adulto) <sup>b</sup>	3,2	4,5	2,3	67,5	22,5
Lolium perenne <sup>a</sup>	8,0	11,1	6,2	42,1	32,6
Paspalum sp. <sup>a</sup>	5,6	3,4	4,3	54,2	32,5
Zea maisª	5,1	7,4	3,8	48,1	35,7

a Porcentaje calculado en base peso. b Porcentaje calculado en base molar

#### TRANSFORMACIONES DE LOS LÍPIDOS EN EL RUMEN

Hay dos aspectos a destacar en el metabolismo de los lípidos en el rumiante. En primer lugar, las transformaciones de los lípidos de la ración por los microorganismos, y en segundo lugar la síntesis de novo de los lípidos por los mismos microorganismos. Los lípidos que llegan al rumen son hidrolizados por las lipasas microbianas que hidrolizan los enlaces éster dando como resultado glicerol, ácidos grasos saturados e insaturados y galactosa. Se han encontrado una gran variedad de bacterias con actividad de esterasas incluyendo 30 cepas de *Butirovibrio fibrisolvens* pero sólo pocas de éstas pueden hidrolizar el enlace éster donde hay ácidos grasos de cadena larga. También hay una gran variedad de fosfolipasas y galactosidasas producidas por los microorganismos ruminales. La galactosa es degradada para dar ácidos grasos volátiles, metano y dióxido de carbono y el glicerol se convierte en propionato. La hidrólisis en el rumen es un proceso rápido. Después de 1 hora, el 60% de los triglicéridos de la dieta se han hidrolizado y después de 5 horas solamente queda un 15% de estos.

#### **BIOHIDROGENACIÓN**

Los ácidos grasos insaturados tienen una vida corta en el rumen y se hidrogenan rápidamente por la acción de ciertas cepas de bacterias. Aparentemente la biohidrogenación contribuye poco a disminuir la concentración de hidrógenos; solo 1 a 2% del hidrógeno ruminal es usado en este proceso. El paso inicial de la biohidrogenación es una reacción de isomerización que convierte el doble enlace cis-12 en trans-11. Para la actividad de la isomerasa es indispensable que el ácido tenga el grupo carboxilo libre y en el caso de los poliinsaturados que la configuración de dieno (doble enlace cada tres carbonos) esté presente. El requerimiento del grupo carboxilo libre establece la lipólisis como un requisito para la biohidrogenación. Una vez formado el enlace trans-11, el enlace cis-9 se hidrogena, por acción de una reductasa. Los pasos en la lipólisis y biohidrogenación se muestran en la Figura 10.

Tabla 7. Composición de ácidos grasos (% del total de ácidos grasos) de varios forrajes y raciones para rumiantes (Hobson & Stewart, 1997).

	12:0	14:0	16:0	16:1	18:0	18:1	18:2	18:3
Forraje								
Ryegrass híbrido	-	0,7	12,9	1,7	3,0	3,2	14,6	65,2
Alfalfa	-	0,5	2,7	0,5	0,5	0,5	1,7	92,3
Trébol	-	-	8,9	7,9	2,8	9,5	8,1	58,9
Raciones								
Lucerna + concentrado	0,6	2,0	24,2	4,4	2,1	9,6	33,3	18,2
Concentrado	0,1	1,1	15,0	2,9	2,9	13,2	57,6	6,2

Las bacterias son las responsables de la biohidrogenación de los ácidos grasos insaturados en el rumen y una sola especie de bacteria no hace el proceso completo. El grupo A de bacterias hidrogenan el ácido linoléico y lo convierten en  $\alpha$ -linoléico (trans-11 C18:1). El grupo B de bacterias utilizan el  $\alpha$ -linoléico y lo transforman en ácido esteárico.

En la bacteria *Butirovibrio fibrisolvens* se ha propuesto un esquema para la hidrogenación del ácido cis-trans-11-octadecadienóico (cis-9, trans-11-octadecadienoato reductasa), con participación del  $\alpha$ -tocoferoquinol (TQ), como se muestra en la Figura 11.

Los ácidos grasos resultantes de la hidrólisis de los lípidos en el rumen no pueden ser utilizados por los microorganismos como fuente energía por no tener la vía aeróbica de la -oxidación y por lo tanto pueden ser incorporados a los microorganismos para formar parte de sus membranas o pasar al intestino delgado donde son absorbidos. Los microorganismos del rumen son capaces de sintetizar ácidos grasos a partir de los AGV por medio de la síntesis *de novo*. Cuando el precursor de los ácidos grasos es el acetato, se forman ácidos grasos pares y cuando es el propionato son impares. Los ácidos grasos impares en las grasas de rumiantes y en la leche son de origen microbiano.

# ÁCIDO LINOLÉICO CONJUGADO (CLA: CONJUGATED LINOLEIC ACID)

Hace unos cuantos años se descubrió un ácido graso bioactivo en la grasa de la leche. Este compuesto (ácido linoléico conjugado) tiene propiedades antiteratogénicas, anticancerígenas, antidiabetogénicas, antiadipogénicas, antiaterogénicas, además de potenciar en sistema inmune y mejorar la mineralización del hueso. El CLA puede ser sintetizado en el rumen por la biohidrogenación incompleta del ácido linoléico y en los tejidos a partir del trans-11 C18:1, intermediario en la biohidrogenación de los ácidos grasos insaturados.

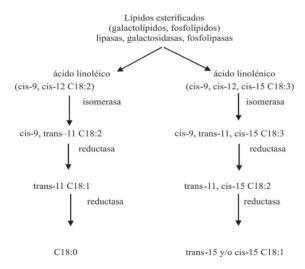


Figura 10. Pasos claves en la conversión de lípidos esterificados a ácidos grasos saturados por lipólisis y biohidrogenación en el rumen.

La biohidrogenación del ácido linoléico (9-cis, 12-cis) da como resultado el ácido octadecenóico (trans-11 C18:1). Estudios in vitro con ácido linoléico y fluido ruminal demuestran que después de la isomerización del doble enlace 12-cis el CLA (cis-9, trans-11) se convierte rápidamente a trans-11. La hidrogenación del ácido octadecenóico trans-11 es más lenta y, por lo tanto, éste se acumula en el rumen y está más disponible para absorción. El ácido linolénico no produce CLA en el rumen. El CLA escapa el rumen y se absorbe en el intestino delgado, incorporándose a la grasa de la leche. Cuando la ración provee una gran cantidad de ácidos grasos insaturados, el trans-11 (18:1) se acumula de tal forma que actúa inhibiendo la biohidrogenación a esteárico (18:0). El trans-11 va a los tejidos (intestino, hígado, tejido adiposo y glándula mamaria) donde por medio de la enzima 9-desaturasa se vuelve a convertir en conjugado cis-9, trans-11 C18:2. La desaturación en los tejidos aporta el 90% del CLA encontrado en la grasa de la leche.

Figura 11. Esquema propuesto para la hidrogenación del ácido cis-9, trans-11-octadecadienóico en la bacteria *Butirovibrio fibrisolvens*.

# EFECTO DE LOS LÍPIDOS EN LA FERMENTACIÓN RUMINAL

La adición de lípidos a las dietas de rumiantes puede afectar la fermentación ruminal, produciendo una reducción en la digestibilidad de carbohidratos estructurales pero sin efecto sobre los carbohidratos no estructurales. La fermentación ruminal de los carbohidratos estructurales se puede disminuir en 50% o más con menos de 10% de adición de grasa. Esta reducción también disminuye la cantidad de AGV y la relación acetato a propionato. Las grasas también afectan la digestión de las proteínas disminuyendo la concentración de amonio y aumentando el flujo de N al duodeno.

Se han propuesto varios mecanismos para explicar el efecto de los lípidos en la fermentación ruminal. Las teorías del recubrimiento del ma-

terial vegetal por los lípidos y los efectos antimicrobianos son las más aceptadas. Otras teorías explican el efecto negativo de los lípidos por una modificación de la población microbiana que degrada la celulosa y una disminución en la disponibilidad del calcio, necesario para las funciones de los microorganismos.

Para que la celulosa pueda degradarse en el rumen es necesario que los microorganismos se adhieran al material vegetal. Si este se recubre con lípidos no es posible que las enzimas microbianas actúen sobre la celulosa. Los efectos antimicrobianos de los lípidos se explican entonces por su efecto sobre las membranas celulares de los microorganismos. Los ácidos grasos de cadena larga que se unen a las bicapas lipídicas de la membrana por su naturaleza anfipática.

#### USO DE GRASAS PROTEGIDAS EN LA ALIMENTACIÓN DE RUMIANTES

La necesidad de aumentar la energía en algunas etapas del proceso productivo tanto de ganado de leche como de carne, sin ocasionar cambios en la fermentación ruminal, ha incentivado el uso de grasas protegidas en rumen. Estas grasas deben pasar sin ser modificadas en el rumen y también se denominan grasas *by-pass* o inertes.

Para que ocurra el proceso de hidrogenación de los ácidos grasos insaturados es necesario que el grupo carboxilo (COOH) del ácido se encuentre libre, por lo tanto el bloqueo de este grupo genera una grasa inerte. Las sales de calcio de los ácidos grasos tienen puntos de fusión por encima de 50°C y se disuelven a pH por debajo de 5,5. A pH ruminal (6,0-6,5) estos jabones permanecen sin disociar en una gran proporción y por lo tanto pasan el rumen sin ser modificados. En el abomaso el pH bajo (2,5) hace que el calcio se disocie del ácido y este es absorbido en el yeyuno. Los jabones de calcio permiten que una mayor proporción de ácidos grasos insaturado lleguen al intestino delgado aumentando la digestibilidad intestinal de estos.

Las grasas hidrogenadas también se consideran inertes debido a su alto punto de fusión, propiedad que las hace insolubles en el rumen. Las grasas hidrogenadas especialmente de ácidos grasos de cadena larga son poco digeribles a nivel intestinal y por lo tanto no serían utilizadas por el animal e irían a las heces restringiendo así su utilidad en nutrición de rumiante.

La subnutrición o el exceso de nutrientes en gestantes pueden indu-

cir deseguilibrios en el metabolismo de carbohidratos y lípidos en animales y humanos desde la vida fetal, evidenciando un aumento del riesgo de trastornos metabólicos. En vacas lecheras, factores como niveles de producción y dieta de la madre influyen en el suministro proteico y energético durante la vida fetal y eso puede determinar modificaciones en la programación celular de tejidos responsables del equilibrio homeostático durante la vida adulta. Como una alternativa potencial de terapia preventiva para disminuir esos síndromes metabólicos en las generaciones futuras, se ha usado el suministro de ácidos grasos esenciales (omega 3 y 6). El suministro de esa grasa a los rumiantes es necesaria de forma protegida, pues debe pasar intacta por el ambiente ruminal, ser desdoblada en el pH ácido del abomaso y entonces ser liberada para absorción en el intestino, siendo altamente estable en agua y temperatura, digerida y absorbida totalmente en el organismo animal. En el estadio inicial de desarrollo fetal los ácidos grasos poli-insaturados son particularmente requeridos por el embrión, como fuente de energía, para mantener la fluidez, permeabilidad y conformación de las membranas y precursores de importantes compuestos bioactivos como las prostaciclinas, prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. El aumento de la oferta de ácidos grasos de la familia omega-3 también favorece la síntesis de eicosanoides de la serie impar, que poseen características anti-inflamatorias. Ese equilibrio proporciona menor formación de mediadores pro-inflamatorios, reduciendo algunos efectos inmunosupresores. En animales con alteraciones metabólicas, el equilibrio entre los lípidos de la dieta tiene como propósito controlar la respuesta inflamatoria exacerbada. La inclusión de lípidos insolubles, además de aumentar la densidad calórica de la dieta sin compromiso de la degradación de la fibra. posibilita mayor ingestión y mejor eficiencia de la utilización de la energía, al tiempo que posibilita la absorción y metabolismo de sustratos con mejor relación entre nutrientes lipogénicos y glucogénicos, con reflejos en la eficiencia reproductiva de los rebaños, influencias positivas en la producción de leche y grasa, en la curva de lactación, y en la condición corporal de los animales, factores esenciales para el éxito económico de la producción.

# **ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES**

Los rumiantes no son capaces de sintetizar ácidos grasos esencia-

les como puede demostrarse cuando se induce una deficiencia de estos compuestos en terneros. A pesar de que estos compuestos son hidrogenados en el rumen, su hidrogenación no es total y la cantidad que pasa es suficiente para satisfacer los requerimientos del animal. Adicionalmente, en el rumiante estos compuestos se incorporan preferencialmente en ésteres de colesterol y fosfolípidos y esto representa una adaptación metabólica para ahorrar los ácidos grasos esenciales.

# **COMPOSICIÓN DE LAS GRASAS ANIMALES**

Las grasas de animales rumiantes son grasas ricas en ácidos grasos saturados y por lo tanto son grasas más sólidas a temperatura ambiente (mayores puntos de fusión). Adicionalmente, se observa la presencia de ácidos grasos impares y ramificados. Las grasas de los animales no rumiantes son más fáciles de modificar por medio de la dieta que las de los animales rumiantes. Una comparación entre las grasas de los diferentes animales se muestra en la Tabla 8.

Tabla 8. Composición de la grasa de varias especies animales.

ÁCIDO GRASO	OVEJA	VACA	CAMELLO	CABALLO	CONEJO	CERDO	Pollo	Humano
	•	% p	eso del to	tal de ácio	los graso	s		
14:0	3	2	5	5	2	1	-	-
16:0	25	27	34	26	22	27	2	25
18:0	28	27	29	5	6	13	-	25
Total saturados	56	56	58	36	30	41	2	50
14-16 insaturados	1	2	7	4	2	-	7	-
18:1	37	39	26	34	13	50	28	46
18:2	3	2	2	5	8	6	32	9
18:3	-	-	1	16	42	-	29	-
Total insaturados	41	43	36	59	65	56		58

# **METABOLISMO DE LAS PROTEÍNAS**

# NITRÓGENO EN LOS RECURSOS ALIMENTICIOS

El porcentaje de nitrógeno total en un recurso alimenticio se determina por el método de Kjeldahl y al multiplicar este valor por 6,25 se llega al valor llamado Proteína Cruda (PC). Este es un valor útil en la evaluación de dietas, pero simplifica los componentes nitrogenados presentes en las plantas (recursos alimenticios).

Del total del nitrógeno, la proteína es el componente más abundante de las plantas y dependiendo de la especie se pueden encontrar cantidades apreciables de nitratos y amonio. Para el caso de la nutrición de rumiantes el nitrógeno total o PC se ha dividido en tres fracciones de acuerdo a su solubilidad en el rumen. Una fracción a altamente soluble, una fracción b no soluble y una fracción c ligada a la fibra en detergente ácido. La fracción a es degradada completamente en el rumen y parcialmente utilizada para el crecimiento microbiano. La fracción b es parcialmente degradada en el rumen y empleada para la síntesis de proteína microbiana. La parte de la fracción b que no se degrada es digerida a nivel intestinal (proteína bypass). La fracción c no se degrada en el rumen ni en el intestino.

La fracción a está constituida en su mayoría por nitrógeno no proteico (NNP) y proteínas solubles. La fracción b está constituida por proteínas no solubles que generalmente están asociadas a los componentes de la pared celular. La fracción c está compuesta por proteínas ligadas a la fibra en detergente ácido.

Los porcentajes de nitrógeno proteico en pastos varían entre 66 y 86% y en leguminosas entre 62 y 75% del nitrógeno total. En la Tabla 9 se muestra la composición del nitrógeno no proteico soluble en forraje fresco.

# DEGRADACIÓN RUMINAL DE LOS COMPUESTOS NITROGENADOS

La proteína de la dieta es usualmente hidrolizada en el rumen aun cuando la velocidad y el grado de la degradación dependen de varios factores que determinan el valor nutritivo de la proteína. Inicialmente se creyó que la degradación ruminal de la proteína era proporcional a la solubilidad pero se sabe que hay otras propiedades importantes. Por ejemplo, algunas proteínas solubles se degradan más lentamente que las

insolubles dependiendo de sus estructuras secundarias y terciarias. Se sabe que la rotura de los enlaces disulfuro aumenta la degradación de la albúmina y proteínas con entrecruzamiento similar. El calentamiento y el tratamiento con formaldehído que afectan la solubilidad y el entrecruzamiento, se han utilizado para aumentar el valor bypass de las proteínas.

La hidrólisis de las proteínas en el rumen se debe a enzimas proteolíticas similares a las que degradan las proteínas en el intestino. Se ha detectado actividad de tripsina, quimotripsina y leucina aminopeptidasa. Estas enzimas están presentes en protozoos, hongos y bacterias pero no es clara la función de la actividad proteolítica de los hongos in vivo.

Se sabe que el principal papel de los protozoos no es en la hidrólisis de la proteína exógena sino de la proteína bacteriana. El resultado de la acción de las enzimas proteolíticas son oligopéptidos que después se degradan a péptidos pequeños y aminoácidos. Cuando la velocidad de degradación de la proteína es mayor que la utilización de aminoácidos por los microorganismos se encuentran péptidos en el fluido ruminal. Los péptidos pequeños (2 a 5 aminoácidos) son utilizados por los microorganismos y convertidos en proteína celular más eficientemente que los aminoácidos correspondientes. Aparentemente es más eficiente energéticamente el transporte de péptidos que el de aminoácidos y la síntesis de proteínas a partir de péptidos requiere menos energía que a partir de aminoácidos. Aunque el proceso de incorporación a proteína es preferente, algunos péptidos pequeños se convierten en ácidos grasos volátiles.

Tabla 9. Composición (%) del nitrógeno no proteico (NNP) de los forrajes (Van Soest, 1988).

FUENTE DE NNP	Pastos	ALFALFA
Bases nitrogenadas	1-25	-
Aminoácidos básicos	1-15	3-4
Ácido gama-aminobutírico	5-28	12-19
Glutamina	10-25	1-2
A. glutámico + A. aspártico	5-20	12-15
Asparragina	1-4	24-38
Otros aminoácidos	7-25	7-12
Nitrato	10-25	2-4

No se encuentran aminoácidos libres en fluido ruminal y los que hay son intracelulares. El destino de los aminoácidos en el rumen es predominantemente degradarse para producir amonio y ácidos grasos volátiles. La mayor parte de la proteína microbiana se deriva del amonio ruminal pero la proporción varía entre 42% y 100%, dependiendo de la disponibilidad de energía.

El amonio es el principal producto de la desaminación, mientras que los esqueletos carbonados remanentes de los aminoácidos dan origen a AGV, muchos de ellos de 4 y 5 carbonos de cadena recta y ramificada (Tabla 10). El propósito de este metabolismo es suministrar energía a los microorganismos.

Como puede observarse de las reacciones anteriores los microorganismos del rumen están provistos de desaminasas que pueden extraer el grupo amino de los aminoácidos directamente. También es posible la extracción de este grupo por acción combinada de una aminotransferasa y la glutamato deshidrogenasa por medio de las reacciones que se presentan en la Figura 12.

La aminotransferasa utiliza como cofactor el piridoxal fosfato, y la glutamato deshidrogenasa utiliza el NAD<sup>+</sup>. Debido a la dependencia del NAD de la glutamato deshidrogenasa existe una relación directa entre la degradación de aminoácidos y la metanogénesis ya que la reoxidación del cofactor se hace a través de la producción de metano.

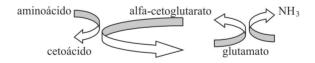


Figura 12. Desaminación de los aminoácidos en el rumen.

Tanto la energía que se produce en estas reacciones como las cadenas carbonadas se utilizan para síntesis de proteína por parte del microorganismo. Los microorganismos son incapaces de sintetizar algunas de las cadenas carbonadas de aminoácidos y por lo tanto deben obtenerlas de la

degradación de los aminoácidos de cadena ramificada. Esta es una razón para incluir nitrógeno proteico, además de NNP en dietas para rumiantes.

La inhibición de la degradación de los aminoácidos es un objetivo de la manipulación ruminal, ya que de esta forma se incorporarían directamente en forma de proteína microbiana ahorrando así la energía para resintetizarlos a partir de amonio.

# DEGRADACIÓN DE LA UREA

La urea llega al rumen procedente de la saliva, del transporte a través de la pared del rumen y en el alimento cuando se utiliza como suplemento en la nutrición de rumiantes. Esta se degrada rápidamente por acción de la ureasa para dar amonio y dióxido de carbono. Esta actividad, combinada con la síntesis de proteína microbiana, permite que el rumiante utilice la urea. La principal desventaja de la urea como fuente de NNP es su velocidad de degradación que puede resultar en uso ineficiente de nitrógeno y/o toxicidad. La toxicidad de la urea es mayor a pH básico debido a una mayor cantidad de amoniaco (NH<sub>3</sub>) que de ión amonio (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) y por esta razón en la intoxicación con urea se suministra ácido acético (vinagre).

# **DEGRADACIÓN DE OTROS COMPUESTOS NITROGENADOS**

Otros compuestos nitrogenados que se encuentran en la dieta son los ácidos nucleicos, los nitratos, la etanolamina y la colina. Los ácidos nucleicos que representan entre 5,2 y 9,5% en pastos y henos se degradan por acción de nucleasas para dar una mezcla de nucleótidos, nucleósidos y bases. Se sabe que la mayor actividad enzimática para degradar ácidos nucleicos se encuentra en los protozoos que utilizan los ácidos nucleicos contenidos en las bacterias. Las bacterias también degradan e incorporan ácidos nucleicos pero derivados de la dieta. Varias especies de bacterias producen exonucleasas que están involucradas en la digestión del DNA. Las bases nitrogenadas no sirven como fuente de energía, pero los residuos de ribosa y desoxirribosa pueden ser usados para este fin.

Los nitratos son abundantes en algunos materiales y se sabe que se reducen a nitritos y luego a amonio. Si la reacción de conversión de nitritos a amonio no es suficientemente rápida se puede presentar una acumulación de nitritos que son tóxicos para el animal. Esta toxicidad está relacionada con la oxidación del hierro de la hemoglobina disminuyendo el transporte de oxigeno a los tejidos. La colina y la etanolamina se incorporan en los fosfolípidos para formar parte de la pared celular de los microorganismos ruminales.

Compuestos nitrogenados sintéticos que produzcan amonio por hidrólisis son una alternativa en vez de urea, pero la producción de amonio debe estar sincronizada con la disponibilidad de energía. Se han ensayado compuestos como biuret, creatina, melazas amonificadas y urea glucosilada pero no se tiene conocimiento sobre su velocidad de degradación en el rumen.

Tabla 10. Degradación de los aminoácidos en el rumen.

Aminoácido	Productos de la degradación	
Alanina	CO2 + NH3 + acetato	
Glicina	NH3 + acetato	
Valina	CO2 + NH3 + isobutirato	
Leucina	CO2 +NH3 + isovalerato	
Isoleucina	CO2 + NH3 + 2-metilbutirato	
Serina	CO2 + NH3 + acetato	
Treonina	CO2 + NH3 + acetato + propionato + valerato	
Aspártico	CO2 + NH3 + propionato + succinato	
Glutámico	CO2 + NH3 + butirato + acetato	
Lisina	CO2 + NH3 + 6-aminovalérico + cadaverina	
Ornitina	NH3 + 6-aminovalérico + putrescina	
Arginina	Ornitina	
Histidina	ácido tetrahidrofólico + glutamato	
Cisteína	NH3 + AGV + H2S	
Metionina	NH3 + AGV + H2S	
Fenilalanina	CO2 + NH3 + fenilacetato	
Tirosina	CO2 + NH3 + p-hidroxifenilacetato + p-cresol	
Triptofano	CO2 + NH3 + indolpropionato + indol + esquatol	
Hidroxiprolina	6-aminohidroxivalerato	
Prolina	6-aminovalerato + valerato	

#### EFICIENCIA DE UTILIZACIÓN DEL NITRÓGENO EN EL RUMIANTE

La síntesis de aminoácidos en el rumen implica que en el mismo momento estén presentes la cadena carbonada, la energía y el amonio para poder sintetizar los aminoácidos. Si la relación energía proteína de la dieta es baja, el amonio producido en el rumen no es utilizado por los microorganismos para síntesis de proteína y se absorbe para ir al hígado a formar urea, por medio del ciclo de la urea en un proceso que necesita energía (4 ATP por molécula de urea formada). Teniendo en cuenta que la excreción de 1 g de nitrógeno le cuesta al animal 5,45 Kcal, un exceso de 160 g de N en la dieta necesitaría 872 Kcal para ser excretado como urea. Considerando que la energía necesaria para producir 1 L de leche es de 700 Kcal, se dejarían de producir 1,24 L de leche.

# METABOLISMO ANABÓLICO DEL NITRÓGENO

#### Asimilación de amonio

El amonio es la fuente más importante de nitrógeno en el rumen. Su concentración varía desde 1 mM en animales que consumen forrajes bajos en proteína hasta 40 mM en animales que reciben proteína altamente degradable o urea. Aunque la actividad proteolítica de los protozoos es mayor que la de las bacterias y ambos desaminan los aminoácidos, los primeros no pueden sintetizar aminoácidos a partir de amonio. Por lo tanto, los protozoos son exportadores de amonio y por eso la defaunación (eliminación de protozoos) produce una disminución en los niveles de amonio ruminal.

El primer paso de la incorporación del amonio es el transporte hacia los microorganismos y parece que la tasa de transporte del amonio no es limitante para su incorporación en aminoácidos. Los aminoácidos son sintetizados a partir de glutamato por la acción de una aminotransferasa. Así, el amonio debe incorporarse al glutamato por acción de la enzima glutamato deshidrogenasa.

El sistema de mayor afinidad es el par acoplado de la glutamina sintetasa-glutamato sintetasa (GS-GOGAT). El amonio es incorporado primero en el grupo amido de la glutamina utilizando glutamato como substrato.

con gasto de una molécula de ATP por acción de la glutamina sintetasa. Esta enzima tiene un valor de K,, de 1,8 mM. El amino de la amida se transfiere al alfa-cetoglutarato para formar dos moléculas de glutamato (Figura 13). Este sistema funciona mejor en medio ruminal donde el amonio es limitante. Sistemas con valores mayores de KM se han encontrado en microorganismos ruminales. Entre estos están la glutamato deshidrogenasa dependiente de NADP (NADP-GDH K,, 1,8 a 3,1 mM), NAD-GDH (K<sub>M</sub> 20-33 mM) y alanina deshidrogenasa (K<sub>M</sub> 70 mM). La deshidrogenasa ligada a NAD es la enzima con mayor actividad para asimilar el amonio y está presente no solamente en fluido ruminal sino en la mucosa y en bacterias unidas a la pared ruminal. Con frecuencia su actividad es mayor que la NADP-GDH pero varía con la dieta y las dos actividades pueden ser similares. En estas circunstancias, el mayor valor de KM de la NAD-GDH restringe su actividad al catabolismo del glutamato. Los niveles de amonio en el rumen oscilan entre 1-40 mM. La reacción de la glutamato deshidrogenasa se muestra en la Figura 14.

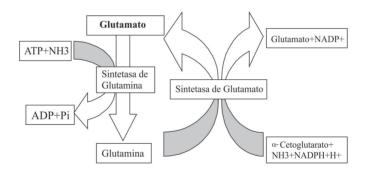


Figura 13. Incorporación de amonio en los microorganismos ruminales a niveles bajos de amonio ruminal.

A niveles bajos de amonio hay un gasto energético adicional de un ATP por acción de la glutamina sintetasa. El glutamato puede donar su grupo amino a un cetoácido para la síntesis de aminoácidos por acción de aminotransferasas. Las más abundantes son la alanina aminotrans-

ferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST). Los microorganismos del rumen sintetizan todos los aminoácidos esenciales y no esenciales a partir de cadenas carbonadas (Tabla 11).

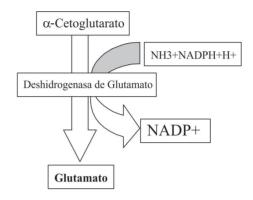


Figura 14. Incorporación de amonio a los microorganismos ruminales.

Tabla 11. Precursores de las cadenas carbonadas de los aminoácidos en microorganismos del rumen.

PRECURSOR	Aminoácidos
α-cetoglutarato	glutamato, glutamina, prolina, arginina
Oxalacetato	aspartato, asparragina, metionina*, treonina*, lisina*, isoleucina*
Piruvato	alanina, valina*, leucina*
3-fosfoglicerato	serina, glicina, cisteina
Ribosa-5P	histidina
PEP y eritrosa-4P	triptofano*, fenilalanina*, tirosina*

<sup>\*</sup> Aminoácidos esenciales

# SÍNTESIS DE PROTEÍNA MICROBIANA

Los microorganismos pueden sintetizar proteína a partir de amonio, aminoácidos o péptidos pequeños. El amonio entra al microorganismo

por difusión mientras que los aminoácidos y péptidos necesitan energía ya que atraviesan la membrana del microorganismo por transporte activo. El paso de estos compuestos por la membrana externa se hace a través de canales denominados porinas, que permiten el paso de compuestos con peso molecular hasta 600 daltons. Esto significa que péptidos con 5 aminoácidos o menos pueden atravesar esta membrana. Transportadores peptídicos de la membrana citoplasmática de las bacterias Gram positivas y Gram negativas también tienen una exclusión de tamaño de péptidos con cinco aminoácidos. Asumiendo que la cantidad de energía necesaria para transportar los péptidos es similar a la de los aminoácidos, la energía necesaria para sintetizar proteína a partir de un péptido es menor que a partir de los aminoácidos.

# COMPOSICIÓN DE LOS MICROORGANISMOS DEL RUMEN

Los microorganismos que pasan desde el rumen al tracto posterior del animal representan una porción mayor de la dieta del animal y la mayor parte del nitrógeno. La composición de la masa microbiana representa una variable importante en nutrición de rumiantes (Tabla 12). La parte indigerible de los microorganismos es la membrana celular, que en las bacterias está compuesta de peptidoglicanos que contienen cerca del 7% del nitrógeno y representan un promedio de la tercera parte del nitrógeno microbiano total. La digestibilidad de los protozoos es mayor que la de las bacterias. Los microorganismos del rumen contienen cantidades significantes de proteínas, lípidos y carbohidratos que, como los contenidos celulares de los forrajes, constituyen una fuente de energía para el animal. El almidón microbiano puede suplir al rumiante con glucosa aunque se sabe que la actividad de la amilasa pancreática en el rumiante es baja posiblemente debido al pH del intestino que no es óptimo para su actividad. Muchos de los ácidos grasos de número impar de carbonos, de cadenas cortas y ramificadas que se encuentran almacenados en tejido adiposo son derivados de los microorganismos del rumen.

Tabla 12. Composición de los microorganismos (% materia seca).

CONSTITUYENTE	BACTERIAS		Protozoarios
	Probable	Rango	Rango
Nitrógeno total	10	5,0-12,4	3,8-7,9
Proteína verdadera	47,5	38-55	
RNA	24,2		
DNA	3,4		
Lípidos	7,0	4-25	
Polisacáridos	11,5	6-23	
Peptidoglicanos	2		
Digestibilidad del N (%)	71	44-86	76-85

La proteína microbiana es de alta calidad porque tiene un buen balance de los aminoácidos esenciales que necesita el animal. La proteína microbiana es una proporción alta de la proteína que el animal digiere en el intestino delgado. De 1,5 a 2 kg de proteína pueden ser sintetizados al día en el rumen de una vaca adulta. Como los aminoácidos que llegan a la circulación proceden en su mayoría de proteína microbiana, el perfil de aminoácidos de la proteína de la leche es similar al de la proteína microbiana (Tabla 13).

Tabla 13. Composición de aminoácidos de la proteína bacteriana del rumen y de la leche.

Aminoácidos	% de aminoácidos esenciales		
	Bacterias	Leche	
Isoleucina	11,5	11,4	
Leucina	15,9	19,5	
Lisina	16,6	16,0	
Metionina	5,0	5,5	
Fenilalanina	10,1	10,0	
Treonina	11,3	8,9	
Triptofano	2,7	3,0	
Valina	12,3	13,0	
Arginina	10,4	7,2	
Histidina	4,2	5,5	

El contenido de algunos aminoácidos es relativamente alto en los microorganismos del rumen. Estos incluyen lisina, serina, treonina, fenilalanina, isoleucina y valina. El nivel alto de lisina es importante cuando se suministra al animal forrajes tratados y dietas altas en granos.

Como la composición de aminoácidos de la proteína microbiana está genéticamente determinada, alimentar un rumiante con proteínas de alta calidad no es eficiente. Lo que debe buscar es una relación energía/proteína apropiada para optimizar la síntesis de proteína microbiana que es finalmente la fuente proteica para el animal. Las bacterias y la proteína bypass llegan al abomaso y luego al intestino delgado donde son degradadas por medio de enzimas proteolíticas como la pepsina, tripsina, quimotripsina y otras.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

BERGMAN, E.N. Energy contributions of volatile fatty acids from the gastrointestinal tract in various species. Physiological Reviews v. 70, p. 567-590, 1990.

CHURCH D.C. The ruminant animal. Digestive Physiology and Nutrition. Englewood Cliffs: Waveland Press Inc., 1988, 564p.

HOBSON, P.N., STEWART, C.S. The rumen microbial ecosystem. London: Blackie Academic and Professional, 1997. 719p.

VAN SOEST, P.J. Nutritional ecology of the ruminant. 0 & B Books. 1988.

# PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES METABÓLICAS Y RUMINALES DE LOS BOVINOS

En los rumiantes, especialmente en los bovinos, los trastornos digestivos que ocurren en el rumen y las enfermedades metabólicas son fenómenos que se presentan con mucha frecuencia. La mayoría de las dismetabolías ocurren en su forma subclínica. Durante el curso de las enfermedades metabólicas subclínicas los animales pueden disminuir de 10 a 30% su producción, aunque aparenten buen estado de salud, sin que el propietario perciba ninguna anormalidad o el clínico diagnostique trastornos.

En la mayoría de los trastornos ruminales y metabólicos, las alteraciones bioquímicas iniciales pueden ser detectadas en el líquido ruminal, la orina y la leche. Estas alteraciones bioquímicas pueden llegar a ser mayores en la orina y en el líquido ruminal que en la sangre. Por eso, es posible precisar el diagnóstico mediante exámenes de laboratorio simples en el líquido ruminal y en la orina, que pueden ser realizados en condiciones de campo. El análisis del líquido ruminal y de la orina puede ser realizado con equipos más simples y baratos que los utilizados comúnmente en las determinaciones específicas de la sangre.

La detección de los trastornos ruminales y metabólicos en forma subclínica debe respetar la metodología descrita en el sistema preventivo de diagnóstico de enfermedades metabólicas o de alta producción. Se sugiere explorar vacas en épocas de riesgo de presentación de problemas, haciendo el examen en 5 o 6 animales que se encuentren en cada uno de los siguientes estadios: (a) entre 1 a 8 semanas después del parto y (b) de 2 a 3 semanas antes del parto. Esta exploración comprende los siguientes componentes:

- 1. Historia clínica: evaluación de las dietas, nivel de producción, indicadores médico-clínicos como morbilidad, mortalidad, parámetros reproductivos y calidad de la leche
- 2. Inspección de los animales: con énfasis en la evaluación de la condición corporal, especialmente en las vacas de alta producción entre 1ª y 8ª semanas después del parto y en las vacas con 2 a 3 semanas antes del parto
- 3. Examen clínico de los animales: procurando evaluar si hay animales presentando manifestaciones clínicas, derivadas de cuadros anteriormente subclínicos
  - 4. Examen del líquido ruminal, la orina y la leche en condiciones de campo:

#### a. Líquido ruminal

- examen de color, olor, viscosidad, sedimentación, flotación
- determinación de pH
- actividad reductiva de la microflora
- evaluación del movimiento y, si posible, conteo de la población de protozoos.

#### b. Orina

- examen de color, olor y aspecto
- determinación de pH
- determinación de proteínas
- determinación de cuerpos cetónicos
- determinación de bilirrubina y urobilinógeno
- determinación de hemoglobina y sangre.

#### c. Leche

- examen organoléptico
- prueba de California (CMT) para mastitis.

- 5. Análisis laboratoriales: posteriormente a los realizados a nivel de campo y cuando sea necesario, se pueden recoger muestras de sangre y orina de 15 vacas, dependiendo del tamaño de la explotación, con 5 vacas de cada uno de los siguientes grupos:
  - vacas entre 1 a 8 semanas después del parto
  - vacas de producción promedio, entre 3 a 5 meses después del parto
  - vacas entre 2 a 3 semanas antes del parto.

Antes de la recogida de sangre, es recomendable asesorarse con el laboratorio encargado de realizar los análisis acerca del anticoagulante más adecuado, el volumen de sangre a extraer, y la manipulación más adecuada para el envío de las muestras. Todo ello estará en función tde la técnica utilizada, en general ligada a la infraestructura de los equipos que el laboratorio disponga.

Evaluaciones en sangre: hematocrito, fibrinógeno, leucograma y otros parámetros hematológicos, y cuando sea posible el equilibrio ácido-básico (pH, pCO<sub>2</sub>, exceso de base).

Evaluaciones en plasma: urea, ácidos grasos libres (no esterificados), beta-hidroxibutirato, AST, CK, minerales (P inorgánico, Ca, Mg, Na, Cu, Zn, Se), proteínas totales, albúmina y glucosa.

Evaluaciones en orina: pH, cuerpos cetónicos, hemoglobina/sangre, bilirrubina, minerales (Na), densidad.

Evaluaciones en leche: grasa, proteínas, contaje celular y examen bacteriológico.

Evaluaciones en tejidos: prueba de flotación para esteatosis en hígado y cenizas en hueso.

6. Examen patológico con material de matadero o de necropsia.

Después de estas etapas cabe una interpretación de los resultados, favoreciendo el diagnóstico, para posterior determinación de las terapias más apropiadas y, principalmente en los casos de animales de producción, determinar las estrategias de prevención.

# UTILIDAD DE LOS PERFILES METABÓLICOS EN BOVINOS

Los trastornos metabólicos y ruminales se caracterizan primero por alteraciones bioquímicas en los líquidos corporales (orina, líquido ruminal, leche y sangre), y más tarde por disminución de la eficiencia reproductiva, además de un descenso de la producción. En general, el diagnóstico en rumiantes está dirigido a una medicina de población.

Los perfiles metabólicos son utilizados en países de Europa, Estados Unidos y Canadá, desde la década de 1970, teniendo continua mejoría y optimización. Son usados como procedimiento de monitoreo rutinario para el diagnóstico de trastornos metabólicos, deficiencias derivadas de la nutrición y como preventivo de trastornos subclínicos, además de servir de herramienta en la investigación de problemas de salud y de desarrollo de rebaños.

Para la identificación de los trastornos es necesario respetar un sistema general de diagnóstico. Este sistema incluye: anamnesis, análisis de registros, análisis de la dieta, examen físico de los animales, recogida de muestras, análisis de muestras a nivel de campo y laboratorio y, finalmente, la interpretación de resultados. En vacas lecheras conviene analizar 6 vacas en preparto (1-2 semanas) y 6 vacas en posparto (2-4 semanas).

# PARÁMETROS DE INTERÉS CLÍNICO

# β-hidroxibutirato (BHB)

BHB es un cuerpo cetónico que aumenta en el plasma de los animales cuando existe deficiencia de energía. El nivel ideal para vacas en lactación es de  $\leq$  1,0 mmol/L (< 10 mg/dL) y en vacas secas de  $\leq$  0,6 mmol/L.

# Ácidos grasos libres (AGL)

También son llamados ácidos grasos no esterificados (AGNE) o NEFA (por sus siglas en inglés non esterified fatty acids). Miden la movilización de grasa (lipomovilización) y su determinación es importante en vacas

secas y en posparto. Los valores normales para vacas lactantes son de  $\leq$  0,7 mmol/L y en vacas antes del parto de  $\leq$  0,4 mmol/L.

#### Glucosa

Su concentración en el plasma bovino, entre 40 a 60 mg/dL, no es tan buen indicador del balance energético como BHB o AGL. La concentración de glucosa en sangre depende de la dieta, siendo mayor en animales alimentados con concentrado o granos que en animales con dieta exclusiva de pastos o forraje.

#### **Albúmina**

Esta proteína es sintetizada en el hígado y su disminución en la concentración plasmática refleja condiciones de insuficiencia hepática o pobre suministro de aminoácidos en la dieta. Sus valores normales son de 30 a 42 g/L. La diferencia entre las proteínas totales y la albúmina indican la concentración de globulinas, la cual es de 35 a 50 g/L. La causa más común de aumento de globulinas es la inflamación crónica (mastitis, metritis, laminitis).

#### Urea

Buen indicador del consumo de proteínas en la dieta y su balance con glúcidos fermentables. El valor ideal de urea plasmática es de 2,50 a 6,66 mmol/L (15-40 mg/dL). La evaluación del nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) ofrece exactamente la misma información, aunque teniendo cuidado en la interpretación de los valores, que en este caso son de 8 a 18 mg/dL.

# Fósforo inorgánico

Los niveles plasmáticos ideales son de 1,60 a 2,26 mmol/L (5-7 mg/dL). Su concentración indica el ingreso de P en la dieta o deficiencias de este elemento.

#### Calcio

La calcemia normal en vacas es de 2 a 3 mmol/L (8 a 12 mg/dL) y un descenso puede ocurrir en la hipocalcemia de la lactación o fiebre de leche, que ocurre en vacas de alta producción.

#### Magnesio

La concentración ideal en el plasma es de 0,8 a 1,1 mmol/L (1,9-2,6 mg/dL). También indica consumo apropiado o deficiente de este elemento en la dieta.

#### Cobre

El plasma debe tener de 11 a 19  $\mu$ mol/L (70-120  $\mu$ g/dL). La deficiencia puede ser debida a alimentos pobres en Cu o a exceso de molibdeno.

#### Glutation-peroxidasa (GSH-Px)

Esta enzima sirve para evaluar indirectamente el consumo adecuado o deficiente de selenio en la dieta en los 2 meses anteriores a la recogida de sangre. Es una enzima antioxidante. Los efectos más comunes de la deficiencia de Se son retención placentaria, distrofia muscular, baja fertilidad y alta mortalidad de terneros neonatos.

#### **Zinc**

Sus valores correctos en el plasma son de 12 a 36  $\mu$ mol/L (80-240  $\mu$ g/dL). La deficiencia de este elemento se manifiesta principalmente como disminución en la inmunidad de los animales.

Además de los metabolitos descritos, los estudios se complementan con el análisis del líquido ruminal, la orina y otras determinaciones sanguíneas como hemograma, actividades de AST y GGT, bilirrubina, Na, K, Cl y análisis de pH y gases sanguíneos. En el caso de los terneros neonatos, también pueden ser determinadas las gamma-globulinas o las inmunoglobulinas séricas.

La Tabla 1, refleja algunas alternativas para realización de un perfil metabólico en rumiantes.

# RECOGIDA E INTERPRETACIÓN DE MUESTRAS DE FLUIDOS EN BOVINOS

La fiabilidad de los análisis clínicos como apoyo diagnóstico depende en gran medida de que el material utilizado en los análisis haya sido recogi-

do y conservado adecuadamente. Para el mayor aprovechamiento debe haber una relación estrecha entre el clínico y el laboratorio de diagnóstico.

El envío de muestras inadecuadas implica en pérdida de tiempo, de recursos y, en ocasiones, complicaciones en la salud del animal debido a una interpretación incompleta o incorrecta de resultados. Con frecuencia se argumenta que en la rutina del clínico de rumiantes es complicado recurrir al uso de los laboratorios para apoyar el diagnóstico, porque generalmente están localizados a grandes distancias. Sin embargo, cuando se domina el adecuado uso de las muestras, este hecho puede ser superado.

Tabla 1. Perfiles bioquímicos en el diagnóstico de trastornos metabólicos en rumiantes.

PERFIL METABÓLICO GENERAL	PERFIL HEPÁTICO / NUTRICIONAL	PERFIL BÁSICO INDIVIDUAL	PERFIL MINERAL / FERTILIDAD
Urea	Urea	Glucosa	Urea
Proteínas totales	Proteínas totales	Urea	Proteínas totales
Albúmina	Albúmina	AST	Albúmina
Globulinas	Globulinas	GGT	Fósforo inorgánico
Relación A/G	Relación A/G	СК	Magnesio
Calcio	AST	Proteínas totales	Cobre
Fósforo inorgánico	GGT	Albúmina	Glutation- peroxidasa
Ca/P	β-hidroxibutirato	Globulinas	Zinc
Magnesio	AGL	Relación A/G	β-hidroxibutirato
AST		Calcio	
GGT		Fósforo inorgánico	
Cobre		Relación Ca/P	
Glutation-peroxidasa		Magnesio	
Zinc		Potasio	
β-hidroxibutirato		Sodio	
AGL		Cloro	
		Bicarbonato	
		Osmolaridad sérica	_

Cada vez que se remiten muestras a cualquier laboratorio de diagnóstico, es fundamental hacer una adecuada identificación, utilizando material que resista al manejo, o sea, tintas permanentes resistentes a agua, cintas adhesivas o etiquetas con adhesivo apropiado. Es necesario acompañar las muestras de un protocolo que incluya:

- Identificar el propietario, médico veterinario o persona responsable, teléfono y dirección
- Identificar el animal o los animales muestreados
- Realizar una anamnesis completa del paciente y/o del rebaño, sin omitir datos relevantes de la historia clínica, nutrición, reproducción, producción, etc.
- Indicar si existe sospecha de enfermedades infecciosas, con atención especial a casos de zoonosis.
- Debido a cambios físico-químicos que pueden ocurrir en la muestra con el tiempo, debe ser registrada la fecha y la hora de la recogida de la muestra, así como el tipo de conservante utilizado.

#### **RECOGIDA DE MUESTRAS**

Existen diferentes métodos para obtener una muestra de sangre:

Aguja directa: útil y rápido para obtener grandes volúmenes; su contra-indicación más importante es que puede favorecer la contaminación de la muestra y, especialmente, del medio ambiente y del rebaño, en caso de vehicular microorganismos patógenos.

Jeringa: evitar presión negativa excesiva durante la aspiración de sangre; se recomienda el uso de anticoagulante en forma líquida; cuando la sangre va a ser transferida a otro recipiente, debe ser retirada la aguja de la jeringa para evitar hemólisis en la muestra, permitiendo que la sangre fluya lentamente por la pared del tubo.

Sistema de tubos con vacío (vacutainer): el color del tapón de caucho identifica el tipo de anticoagulante contenido en el tubo para orientar la muestra apropiada al análisis hematológico deseado; el vacío es suficiente para el llenado del tubo en las proporciones adecuadas de sangre/anticoagulante, por lo tanto, se debe respetar el volumen especificado por el fabricante; la homogenización de la muestra con el anticoagulante debe ser hecha inmediatamente por suaves movimientos de inversión del tubo.

Sistema de vacío con tubos de plástico: su principal ventaja es que el vacío es regulable; su utilización está más orientada para determinaciones serológicas, tales como detección de anticuerpos para diferentes enfermedades.

El principal factor de alteración de resultados a nivel laboratorial es la hemólisis, cuyas causas más comunes son las siguientes:

- Vacío exagerado en la recogida de la muestra con aguja de calibre fino
- Impacto del chorro de sangre en el fondo del recipiente
- Material húmedo con agua o alcohol
- Material sucio o contaminado
- Material de mala calidad, con bordes o paredes rugosas
- Muestra exageradamente agitada al incorporarla con el anticoagulante
- Choques térmicos tanto por calor como por frío
- Muestra expuesta a temperaturas extremas
- Muestras manipuladas bruscamente para obtención del suero antes que el coágulo hay sido formado.

# **DETERMINACIONES DE BIOQUÍMICA CLÍNICA**

Para la determinación de bioquímica sanguínea se utiliza suero o plasma. El suero es obtenido a partir de una muestra de sangre extraída sin anticoagulante, esperando el tiempo necesario para la formación del coágulo. Este tiempo es variable, entre 15 a 60 minutos, dependiendo de la temperatura ambiente. Por esta razón, es más práctico enviar al laboratorio muestras de plasma utilizando heparina de sodio como an-

ticoagulante (tubos de tapón verde). El EDTA no debe ser utilizado para determinaciones bioquímicas, sólo para hematología. En recipientes de plástico, el tiempo de formación del coágulo es aproximadamente el doble que en tubos de vidrio.

Después de formado el coágulo, debe ser separado de las paredes del tubo o jeringa donde fue obtenida la muestra utilizando un palito largo de madera o una pipeta Pasteur. Posteriormente, debe ser centrifugado a 1.500 g (2.500 a 3.500 rpm) durante 10 minutos y transferir el suero para otro recipiente libre del coágulo (tubos *eppendorf*). La muestra no debe ser centrifugada ni colocada en refrigeración antes que el coágulo esté bien formado, pues se prolonga el tiempo de coagulación y existe predisposición a hemólisis.

Es necesario separar el suero del coágulo o el plasma de las células sanguíneas dentro de un período máximo de 2 horas después de la recogida de la muestra. Si este tiempo es mayor, las fracciones de los parámetros a medir varían debido al intercambio de elementos entre las fases celular y líquida de la sangre.

Con el suero o el plasma separados, es conveniente analizar cuanto antes los valores de glucosa o ácido láctico. Las muestras de suero destinadas a determinar la concentración de estos componentes se recogen en tubos de vacío que contiene como anticoagulantes EDTA y fluoruro de sodio, el cual inhibe las enzimas glucolíticas, o tubos con gel separador con activador de coágulo, que centrifugado inmediatamente tras la recogida funciona como barrera física entre las células y el suero. Si esto no es posible, es conveniente conservar la muestra bajo refrigeración (0-4°C). Cuando la obtención de los resultados no es urgente, es posible congelar las muestras (-8 a -20°C) pues la gran mayoría de los parámetros son estables por lo menos una semana bajo estas temperaturas.

La mejor forma de obtener plasma es recogiendo las muestras de sangre con heparina como anticoagulante, en la proporción de 3 gotas de heparina 1% (0,2 mg o 200 UI) por cada 10 mL de sangre. Es importante mezclar varias veces de forma suave para incorporar el anticoagulante con la sangre. La muestra heparinizada debe centrifugarse a 1.500 g durante 10 minutos y después transferido solamente el plasma (libre de

células) para otro tubo (*eppendorf*), con auxilio de una pipeta Pasteur o una jeringa. Para los análisis de bioquímica clínica completa (8-10 metabolitos) es suficiente con extraer 3 a 5 mL de plasma, volumen que se obtiene a partir de 7 a 10 mL de sangre aproximadamente. En los laboratorios que utilizan microtécnicas 1,5 mL de plasma es suficiente.

Cuando se trata de determinar oligoelementos, particularmente Zn, es recomendado colocar *parafilm* en vez de tapón de caucho para cerrar el tubo, pues el material de los tapones puede alterar el resultado.

La muestra de plasma o suero debe estar protegida de la luz cuando se trata de determinar pigmentos biliares (bilirrubina). Si existe interés de medir valores del perfil lipídico (ácidos grasos no esterificados, colesterol,  $\beta$ -hidroxibutirato, triglicéridos, lípidos totales), se recomienda que su determinación sea hecha en suero y no en plasma.

Para la determinación de glucosa es posible refrigerar inmediatamente la muestra de sangre completa con heparina, para ser analizada en las 3 horas siguientes a la recogida de sangre. Cuando una muestra está hemolizada los valores pueden presentarse alterados, generalmente aumentados.

# **DETERMINACIONES HEMATOLÓGICAS**

Para la realización del hemograma no importa el vaso sanguíneo seleccionado en la venopunción, ya que no existen diferencias significativas en las concentraciones de los componentes sanguíneos que son medidos en el hemograma. El anticoagulante de elección es el EDTA, pues preserva mejor las células sanguíneas, además de no interferir con los colorantes hematológicos. El EDTA debe ser utilizado en la proporción de 10-20 mg o 2 gotas de una solución a 10% por cada 10 mL de sangre; debe ser considerado que el exceso de EDTA puede alterar los resultados. Si se utiliza el sistema vacutainer es importante llenar el tubo en la capacidad que marca el fabricante, pues el anticoagulante está dosificado para el volumen máximo de cada tubo.

Tan pronto como la muestra es recogida puede ser conservada durante 4 horas a temperatura ambiente (15-25°C), pero lo ideal es realizar el hemograma dentro de la primera hora después de la recogida. También es posible refrigerar la muestra para ser procesada dentro de las 24 horas

posteriores a la recogida, aunque, esperando el tiempo mínimo de 15 minutos después de hecha la recogida en temperatura ambiente antes de ser refrigerada, para evitar que ocurra hemólisis. Después de 24 h de la recogida, comienzan a ocurrir cambios significativos en la muestra.

Para el análisis del hemograma son suficientes 3 mL de sangre. En los casos de realizar solamente la técnica del hematocrito o la medición de proteínas y fibrinógeno, si el procesamiento se realiza durante la primera hora después de la recogida, puede ser usada heparina como anticoagulante.

Cuando existe interés en observar hemoparásitos (*Babesia* spp., *Anaplasma* spp.) se recomienda preparar el frotis en un portaobjetos inmediatamente después de retirada la muestra. Si esto no es posible, es necesario preparar el frotis en las siguientes 6 horas después de la obtención de la muestra como máximo, a fin de no tener falsos negativos, pues en esa condición los parásitos no serán observados en las células. La muestra ideal, en esos casos, es obtenida de vasos periféricos debido a que en ocasiones esto ayuda en la diferenciación de especies de hemoparásitos, como en el caso de *Babesia bigemina* y *Babesia bovis*.

# **DETERMINACIÓN DEL STATUS ÁCIDO-BÁSICO**

Este tipo de análisis requiere una manipulación muy precisa de las muestras. Los pasos para hacer una adecuada recogida son descritos a seguir:

- Cargar una jeringa limpia de 1-3 mL de capacidad con una solución de heparina a 1% (1000 UI por mL), permitiendo que las paredes queden humedecidas
- Devolver la heparina, de forma suave, a su recipiente; la cantidad de heparina adherida a las paredes de la jeringa es suficiente para la conservación de la muestra
- Cambiar la aguja usada en los pasos anteriores por una limpia y seca
- Hacer presión sobre la vena máximo por 30 segundos, para no alterar los resultados
- Obtener la sangre sin hacer vacío excesivo y evitando la formación de burbujas y/o espuma en la muestra; es suficiente con 1-2 mL de sangre

- Rápidamente proceder a la eliminación de las burbujas en la jeringa y observar que salga una gota de sangre en la punta de la aguja
- Tapar la punta de la aguja con plastilina (no es suficiente con doblar la aguja)
- Depositar inmediatamente la jeringa en un recipiente de agua con hielo (0-4°C), para bloquear el proceso de la glicólisis
- Enviar al laboratorio.

La determinación debe ser hecha en las primeras 2 horas posteriores a la recogida de la muestra. En ocasiones, es posible analizar la sangre de bovinos durante las 24 horas siguientes, usando tablas de corrección, para lo cual es importante anotar la hora de recogida de la muestra.

Cuando el médico veterinario tenga dudas sobre el envío de muestras al laboratorio, debe entrar en contacto directo con el patólogo veterinario responsable, lo que permitirá un intercambio de informaciones y, de esa forma, el clínico hará un uso más eficiente del laboratorio como herramienta de ayuda en sus diagnósticos.

# OBTENCIÓN Y ANÁLISIS DE LA MUESTRA DE LÍQUIDO RUMINAL

En la mayoría de los trastornos ruminales y metabólicos, las alteraciones iniciales pueden ser detectadas en el líquido ruminal, en la orina y en la leche, pues en estas alteraciones los cambios en los valores de referencia pueden ser significativamente más evidentes en esos líquidos que en la propia sangre. Durante las enfermedades subclínicas, los desvíos de los valores normales en la sangre son muy pequeños debido a los mecanismos de homeostasis. Por eso, es muy importante el diagnóstico mediante exámenes de laboratorio simples en el líquido ruminal y en la orina, que puedan ser realizados en condiciones de campo. El análisis del líquido ruminal y la orina puede ser realizado mediante pruebas y equipos mucho más simples y baratos que los usados comúnmente en las determinaciones específicas de la sangre.

El líquido ruminal debe ser recogido de 2 a 5 horas después de la alimentación con concentrados o de 4 a 8 horas después de la 1ª alimentación con dieta integral. Para la determinación del pH de la muestra, es necesario considerar

que al extraer el líquido ruminal por succión mediante sondaje ruminal, existe el riesgo de contaminación con saliva y, por tanto, de aumento del valor del pH. Por eso, se recomienda eliminar los primeros 100 a 200 mL de líquido ruminal, para después recoger la muestra. La recogida puede ser realizada con el uso de sonda ruminal con bomba de doble vía o para la recogida de pequeños volúmenes de líquido ruminal también puede ser realizada por ruminocentesis.

Para la realización del sondaje ruminal debe disponerse de una sonda, un abre-bocas y estructura (brete) que permitan mantener la integridad física del animal y también del técnico responsable de la recogida.

Para la realización de la ruminocentesis debe disponerse de los siguientes materiales: aguja, alcohol, yodo, algodón, lidocaína 2%, jeringa descartable de 30 mL, pHmetro. Para realizar el procedimiento, seguir los siguientes pasos:

- Seleccione 5 o 6 vacas en inicio de la lactación (0-20 días en lactación) y en mitad de la lactación (45-120 días)
- Prepare un área de 10 x 10 cm en el flanco izquierdo, 20 cm caudal a la última costilla y a nivel de la articulación de la rótula
- Prepare el área, aplicando alcohol y yodo, y después aplique anestésico local (5 mL de lidocaína 2% con vasoconstrictor); este procedimiento debe ser realizado por lo menos 6-7 horas antes del ordeño siguiente
- Repita la desinfección del área con alcohol y yodo
- Sujete el bovino e introduzca la aguja en el rumen; después haga movimientos continuos y circulares; la tendencia es una salida espontánea de líquido ruminal, aunque esto no siempre ocurre
- Fije la jeringa de 30 mL, que debe ser llena con 15 mL de aire
- Aspire suavemente; si no sale líquido ruminal, inyecte una cantidad de aire para limpiar la aguja, que se pudo haber obstruido por partículas del propio líquido ruminal
- Repita la aspiración; si necesario, repita ese procedimiento hasta que 5-10 mL de líquido ruminal hayan sido recogidos

- En el área de la punción debe ser hecha una antisepsia con yodo o con alcohol yodado
- El pH del rumen es medido inmediatamente después de la recogida de la muestra, usando un pHmetro; lo ideal es realizar la medición por duplicado.

# **EXAMEN DEL LÍQUIDO RUMINAL**

El examen puede ser realizado en condiciones de campo, o sea, en la propiedad, inmediatamente después a su obtención. Los valores de referencia figuran en la Tabla 2.

Tabla 2. Valores de referencia de parámetros del líquido ruminal en bovinos lecheros.

Parámetro	Intervalo
рН	6,0 a 7,0
Actividad reductiva	3 a 6 minutos
Amonio (NH3)	6,0 a 17,5 mmol/L
Ácidos grasos volátiles	< 120 mmol/L
Ácido acético	55 a 65%
Ácido propiónico	15 a 25%
Ácido butírico	10 a 15%
Ácido láctico	< 3,3 mmol/L
Cloro (CI-)	15 a 25 mmol/L
Protozoos	2 a 4 x 10 <sup>8</sup> /L

En el líquido ruminal deben ser medidas las siguientes variables:

- Color: la coloración normal del líquido ruminal puede variar desde el verde oliva o el verde marrón hasta el verde gris, de acuerdo con el tipo de alimentación que el animal reciba. Dentro de las anormalidades en coloración puede aparecer un color lechoso-gris en casos de acidosis ruminal; la aparición de un color verde oscuro sugiere alcalosis ruminal o putrefacción ruminal.

- Olor: el olor normal del líquido ruminal puede definirse como "aromático, no repulsivo". Sin embargo, olores anormales perceptibles son el ácido-picante en acidosis ruminal, o pútrido-amoniacal en putrefacción del contenido ruminal
- Consistencia: la consistencia normal es levemente viscosa, mientras que la consistencia acuosa sugiere acidosis ruminal aguda.
- Sedimentación y flotación: la prueba consiste en dejar en reposo una muestra de líquido ruminal y medir el tiempo en que aparezcan los eventos de sedimentación-flotación. El tiempo normal esperado es de 4 a 8 minutos, mientras que la ausencia de uno de esos eventos o la modificación de su valor podrá ser considerada como anormalidad (por ejemplo, ausencia de flotación en la acidosis o en la indigestión simple).
- Determinación del pH: esta valoración puede ser obtenida mediante pHmetro, esperando que el valor registrado se encuentre dentro del intervalo de pH de 6,0 a 7,0 (6,4 a 7,0 en dietas ricas en fibra y 6,0 a 6,6 en dietas de alto contenido de concentrado). Los valores obtenidos fuera de ese intervalo, para arriba o para abajo, son considerados como patológicos: así, un pH 4,0 a 5,0 indica la presencia de acidosis aguda/clínica; un pH 7,3 a 8,5 es característico de alcalosis ruminal. Para animales con acidosis subclínica, algunos autores consideran que un animal está en esta condición cuando el pH del líquido ruminal está por debajo de 6,0 después de 4 horas de la alimentación, mientras otros consideran que ocurre cuando el pH del rumen está abajo de 5,6 por un período mayor de 3 horas por día.
- Determinación de la actividad reductiva bacteriana: para esta prueba se adicionan 0,5 mL de azul de metileno solución 0,03% en una muestra de 10 mL de líquido ruminal inmediatamente después de la recogida y se compara con otra muestra de líquido ruminal testigo (sin colorante) del mismo animal. Se mide el tiempo transcurrido desde la adición del colorante hasta su degradación dentro de la muestra, hasta quedar igual a la muestra testigo. Los tiempos son así interpretados: microflora normal: 3 a 6 minutos; indigestión simple: más de 8 minutos y acidosis aguda: más de 30 minutos.

- Evaluación de protozoos: las características más importantes de evaluar son la densidad de población y la intensidad de movimientos de estos microorganismos, pues por su tamaño pueden ser observados, inclusive a ojo, en una muestra recién recogida. La observación podrá ser hecha de forma directa en un tubo de vidrio o en una gota de líquido en un portaobjetos con cubre bajo el microscopio óptico con aumento de 100x.

# **OBTENCIÓN Y ANÁLISIS DE MUESTRAS DE ORINA**

El examen y análisis de la orina son considerados como una herramienta básica para el clínico en el diagnóstico, especialmente de los trastornos que ocurren de forma subclínica (ejemplo: acetonemia y acidosis ruminal), así como para el establecimiento de pronóstico en muchos de estos casos.

Para la recogida de muestra de orina en vacas es necesario mantener bien sujeto al animal, lavar y desinfectar la región perianal. Después de la desinfección de la región, el operador localiza con el dedo indicador el "fondo de saco" del divertículo suburetral y después, retrayendo levemente el dedo, encuentra el meato urinario, localizado entre 0,5 a 1,0 cm del final del divertículo. Tras ello, levanta con el mismo dedo el pliegue que cubre el divertículo, mientras introduce un catéter estéril, que debe pasar por el lado del dedo indicador en dirección cráneo-ventral. Si la vejiga está llena, la orina saldrá inmediatamente por el catéter. De lo contrario, será necesario mover suavemente el catéter en el interior de la vejiga urinaria o introducir aire usando una jeringa limpia y estéril para provocar la distensión de la vejiga de forma que la orina salga cuando aquella se retraiga. La no obtención de la muestra después de este procedimiento es sugestiva de que hubo vaciado reciente de la vejiga y el procedimiento debe ser repetido 20 minutos más tarde.

La orina también podrá ser recogida por micción espontánea o provocada, friccionando levemente la vulva y el periné o masajeando la vejiga por vía rectal. La muestra obtenida de esa forma puede estar contaminada por moco, sangre, pus, entre otros elementos cargados por el paso a través de las vías de eliminación o por heces. De esta forma, muestras de orina para pruebas bacteriológicas, químicas o microscópicas deben ser recogidas directamente de la vejiga, por cateterismo vesical. Es suficiente enviar 10 mL de orina en refrigeración para el urianálisis completo.

#### **EXAMEN DE ORINA**

- Color: en una muestra normal, la coloración de la orina es amarilla clara a oscura leve. La orina incolora-acuosa es indicativo de excreción aumentada (poliuria), ingestión aumentada de agua, acetonemia o insuficiencia renal grave. Un color amarillo-dorado indica reducción de la diuresis como ocurre en enfermedad febril o en trastornos generales graves. Color rojo-marrón a rojo-oscuro corresponde a la presencia de sangre o hemoglobina. Una forma práctica de distinguir estas dos alteraciones es dejar la muestra en reposo durante 15 minutos. Si pasado ese tiempo se observa un sedimento rojo, existe hematuria, o sea, eritrocitos en la orina; si no existe formación de sedimento, puede determinarse que existe hemoglobinuria. Adicionalmente, en la hematuria se observa turbidez, mientras que en la hemoglobinuria el aspecto es transparente y el color frecuentemente es parecido con vino tinto. Pueden estar presentes las dos alteraciones.
- Viscosidad: la normal es líquida o acuosa; en procesos inflamatorios puede adquirir consistencia mucosa por la presencia de moco o pus.
- Transparencia: normalmente es clara.
- Olor: de forma normal se caracteriza por ser levemente aromático; el olor dulzón es frecuente en la acetonemia, mientras que el aroma amoniacal puede indicar presencia de infección bacteriana.
- pH: el pH normal de la orina puede llegar a variar dentro del intervalo de 7,7 a 8,4, medido con potenciómetro o con tiras reactivas. Estas tiras no permiten la evaluación pormenorizada del pH de la orina, por utilizar una escala de 1; así, solo serán diagnosticadas alteraciones de curso agudo, mientras que en las alteraciones subclínicas en que las variaciones son menores, las tiras no son útiles. Algunas alteraciones posibles incluyen: pH reducido en la acidosis y, normalmente, en los terneros (pH 5,0 a 6,0); pH aumentado en la alcalosis, pielonefritis y cistitis.
- Proteína: en la orina normal no debe haber proteína, aunque en algunas circunstancias pueden aparecer en cantidades muy bajas (hasta 10 mg/L); la presencia de proteínas en la orina también puede ser evaluada por el uso de tiras reactivas y se trata de un evento fre-

cuentemente asociado a cualquier proceso inflamatorio o a nefrosis. Algunas enfermedades pueden también provocar cambios con relación a la presencia de proteínas en la orina, en orden creciente: reticuloperitonitis traumática localizada crónica o aguda; hepatitis y esplenitis traumática y peritonitis difusa; en casos de nefritis y pielonefritis la orina será observada turbia y en casos de nefrosis, no turbia. Debe tenerse cuidado, pues como la orina normal del bovino es alcalina, en el caso de hacer determinaciones de proteína mediante tiras comerciales, preferiblemente para uso veterinario, es frecuente la aparición de reacciones falso-positivas. La proteinuria también puede ser fisiológica en terneros con hasta 36 horas de nacidos. La proteinuria pre-renal es observada en la hemoglobinemia y en la hemoglobinuria. Proteinuria renal ocurre en nefrosis, nefritis y pielonefritis y la proteinuria pos-renal en la cistitis, la uretritis y la urolitiasis.

- Cuerpos cetónicos: en la orina normal no existen cuerpos cetónicos y, en caso de haberlos deberá ser de forma insignificante (<7 mg/mL). Las pruebas para detectar cuerpos cetónicos incluyen tiras reactivas, que es una prueba sensible y específica para el ácido acetoacético (reacción positiva rosa a púrpura), e tabletas reactivas. Algunos de los trastornos que pueden cursar con cetonuria son: cetosis de las vacas, enfermedades asociadas con el catabolismo (mastitis, metritis) y desplazamiento de abomaso.
- Sangre: existen en el mercado tiras reactivas comerciales que permiten esta determinación. La presencia de hematuria o de hemoglobinuria es un hallazgo común en alteraciones tanto locales como sistémicas. Así, hematuria es observada en pielonefritis, nefritis embólica, urolitiasis, anaplasmosis y hematuria vesical crónica. La hemoglobinuria se observa en babesiosis, leptospirosis, en la hemoglobinuria bacilar, hemoglobinuria posparto y en la intoxicación crónica por cobre.

# **BIBLIOGRAFÍA**

BOUDA, J., DOUBEK, J., MEDINA-CRUZ, M., PAASCH, M.L., DVORAK, R, SOSKA, V. Pathophysiology of severe diarrhea in calves of different age. Acta Vet. (Brno), v. 66, p. 87-94, 1997.

BOUDA, J., JAGOS, P. Biochemical and hematological reference values in calves and their significance for health control. Acta Vet. (Brno) v. 53, p. 137-142, 1984.

BOUDA, J., PAASCH, M.L., YABUTA, O.A. Desarrollo y empleo de diagnóstico preventivo de los trastornos ruminales y metabólicos en bovinos. Vet. Méx. v. 28, p. 189-195, 1997.

BOUDA, J., PAASCH, M.L., CANDANOSA, M.E., LÓPEZ, R.C., QUIROZ, R.G.F. Estudio de los parámetros clínico-bioquímicos antes y después de rehidratación oral en becerros diarreicos. Vet. Méx. v. 28, p. 87-91, 1997.

GRAHAM, T.W. Trace element deficiencies in cattle. Vet. Clin. North Am.: Food Anim. Pract. v. 7, p. 153-215, 1991.

HOWARD, J. L. Ruminal metabolic acidosis. Bovine Practitioner v. 16, p. 44–53, 1981.

JAGOS, P.; BOUDA, J.; DVORAK, R., ILLEK, J. Chronic metabolic acidosis in cows. Vet. Med. (Praga), v. 22, p. 143-151, 1977.

JAIN, N.C. Essential of Veterinary Hematology. Lea & Febiger. Philadelphia, 1993.

KELLY J.M., WHITAKER D.A., SMITH E.J. A dairy herd health and productivity service. Brit. Vet. J., v. 144, p. 470-481, 1988.

MILLS, C.F. Biochemical and physiological indicators of mineral status in animals: copper, cobalt and zinc. J. Anim. Sci. v. 65, p. 1702-1711, 1987.

NORDLUND, K.V., GARRETT, E.F. Rumenocentesis: A technique for collecting rumen fluid for the diagnosis of subacute rumen acidosis in dairy herds. Bovine Practitioner v. 28, p. 109-112, 1994.

NORDLUND, K. V., GARRETT, E. F., OETZEL, G. R. Herd-based rumenocentesis: A clinical approach to the diagnosis of subacute rumen acidosis. Compendium Continuing Education Practice Veterinary (Supplementum Food Animal Medicine and Management) v. 17, p. 48-56, 1995.

PAYNE, J.M., PAYNE, S. The Metabolic Profile Test. Oxford University Press, New York, 1987.

PRATT, P.W. Laboratory Procedures for Veterinary Technicians. 2nd Ed. Mosby, St. Louis, USA, 1992.

QUIROZ, R.G.F., BOUDA, J., MEDINA, C.M., NÚÑEZ, O.L., YABUTA, O.A.K. Impacto de la administración y la calidad del calostro sobre los niveles de inmunoglobulinas séricas en becerros. Vet. Méx. v. 29, p. 161-165, 1998.

RADOSTITS, O.M., BLOOD, D.C., GAY, C.C. Veterinary Medicine. 8th Baillière Tindall, London, 1994.

RAMÍREZ, C.E., FERRER, C.G. Influencia de diferentes fuentes de variación sobre la concentración plasmática de Cu y Zn en bovinos de tambo. Rev. Med. Vet. v. 72, p. 16-18, 1991.

ROUSSEL, A.J., KASARI, T.R. Using fluid and electrolyte replacement therapy to help diarrheic calves. Vet. Med. v. 85, p. 303-311, 1990.

WIKSE, S.E., HERD, D., FIELD, R., HOLLAND, P. Diagnosis of copper deficiency in cattle. J. Am. Vet. Med. Assoc. v. 200, p. 1625-1629, 1992.

# TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO HIDRO-ELECTROLÍTICO

# 

# CÓMO ES REALIZADA LA REGULACIÓN DEL EQUILIBRIO HÍDRICO

La capacidad de los animales para mantener constante la composición de los fluidos intra y extra-celulares les permite una gran independencia con relación a los cambios del medio.

Los mecanismos de control del equilibrio hídrico están básicamente localizados en los riñones, la sangre y los pulmones, teniendo como objetivo mantener el volumen, la composición iónica y el pH de esos fluidos, para que puedan ser realizadas las reacciones enzimáticas del metabolismo.

Del 60 al 75% del peso corporal es agua. Del total de agua, 2/3 están localizados dentro de las células constituyendo el fluido intracelular. El fluido existente fuera de las células, o sea, el fluido extracelular (restante 1/3) está distribuido en varios compartimientos: 2/3 están en el fluido intersticial, que baña las células y 1/3 constituye el plasma sanguíneo. La principal diferencia entre el líquido intersticial y el plasma es que este último contiene más proteínas. En el fluido extracelular también están incluidos la linfa, el líquido cerebro-espinal y el líquido transcelular, o sea, aquel contenido en el tracto gastrointestinal. La llamada agua metabólica es una de las fuentes de agua del organismo y proviene de los procesos de oxidación. La oxidación total de 1 g de grasa, carbohidrato o proteína, resulta en la producción de 1,07, 0,06 o 0,41 g de agua, respectivamente.

Como el agua pasa libremente a través de las membranas, el volumen en cada compartimiento está determinado por los solutos que caracterizan cada espacio. En el plasma son las proteínas y el ion cloruro (Cl<sup>-</sup>), en el fluido extracelular es el sodio (Na<sup>+</sup>) y en el espacio intracelular es el potasio (K<sup>+</sup>). Los cambios en el espacio extracelular afectan los otros compartimientos y su control constituye la regulación homeostática. El control es realizado sobre el volumen y sobre la presión osmótica del fluido extracelular, mediante la acción hormonal del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y de la vasopresina (VP) u hormona antidiurética (ADH). Otros puntos de control involucran al sistema nervioso central, como, por ejemplo, el centro de la sed.

Los cambios en el volumen efectivo circulante (líquido extracelular en el sistema vascular) producen cambios en la presión sanguínea y en la osmolaridad del plasma. El control de la presión osmótica del fluido extracelular, a su vez, está determinado por la regulación del volumen sanguíneo, o sea, por la ingestión y excreción de agua.

La ingestión de agua está controlada por los mecanismos de la sed, que responden a dos estímulos diferentes:

- (a) Deshidratación celular, cuyos receptores neurales están localizados en las áreas laterales preópticas del cerebro y responden a una disminución hídrica de 1-2% en las células. Pérdidas de agua mayores a 4% del total corporal llevan a signos de deshidratación, mientras que pérdidas de 10 a 20% (dependiendo de la especie) son fatales.
- (b) Disminución en el volumen extracelular detectado a través de baro-receptores localizados en los grandes vasos sanguíneos. Estos últimos receptores también estimulan la liberación de renina y la producción de angiotensina II, la cual estimula directamente el centro de la sed. El sistema renina-angiotensina estimula la síntesis y secreción de aldosterona en la corteza adrenal. Esta hormona aumenta la reabsorción de Na+ en los túbulos renales, aumentando, por tanto, el volumen del fluido extracelular, y promueve también la excreción de K+ y de H+ en los mismos túbulos.

La excreción de agua es regulada por la acción de la vasopresina, cuya secreción en la neurohipófisis es estimulada por aumentos de 1-2% en la osmolaridad plasmática, a través de osmo-receptores localizados en la región supraóptica del hipotálamo. Sin embargo, el volumen del plasma está regulado de forma más rígida por el contenido de Na<sup>+</sup>, mediante su excreción y su reabsorción a nivel renal. El aumento en el volumen del fluido extracelular, lleva a aumento de la excreción renal de

Na<sup>+</sup>, provocando una mayor pérdida de agua en la orina para disminuir el volumen extracelular. Los mecanismos que regulan la excreción de Na+son la tasa de filtración glomerular y la tasa de reabsorción tubular controlada por el sistema renina-angiotensina-aldosterona, principalmente.

#### **EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA**

Este sistema tiene un importante papel en el mantenimiento del volumen efectivo circulante. La renina es una enzima proteolítica producida por las células yuxtaglomerulares de las arteriolas aferentes de los glomérulos renales. La secreción de renina puede ser estimulada por:

- (a) disminución de la presión arterial
- (b) disminución de la concentración de sodio
- (c) estímulo β-adrenérgico
- (d) prostaglandinas
- (e) hipovolemia.

Los eventos que inhiben la secreción de renina son:

- (a) hipervolemia
- (b) aumento de la presión arterial renal
- (c) hipernatremia
- (d) estímulos  $\alpha$ -adrenérgicos
- (e) angiotensina II.

La renina convierte el angiotensinógeno, proteína de origen hepático que circula en el plasma sanguíneo, en angiotensina I, un decapéptido con limitada acción biológica. La angiotensina I es convertida enzimáticamente en el pulmón y en las células endoteliales de los vasos sanguíneos en angiotensina II, octapéptido biológicamente activo. La angiotensina II actúa en varios niveles:

- (a) estimulando la biosíntesis de aldosterona en la corteza adrenal;
- (b) causando vasoconstricción y estimulando la liberación de catecolaminas, que también causan vasoconstricción y aumento de la presión arterial;

(c) induciendo sed para, mediante la ingestión de agua, elevar el volumen y la presión sanguíneos.

La aldosterona es producida en la zona glomerular de la corteza adrenal por estímulo de la angiotensina II, siendo la hormona más potente que actúa en la reabsorción del sodio en el riñón. La aldosterona también puede ser secretada en respuesta al aumento en la concentración plasmática de K<sup>+</sup> obedeciendo a pequeños aumentos (del orden de 0,1 mEq/L). El mecanismo de acción de la aldosterona es mediante la inducción de la formación de proteínas transportadoras que incrementan la permeabilidad de la membrana apical (luminal) para el sodio, llevando este ion de la luz del túbulo para la célula del túbulo de forma pasiva y de esta para el espacio intersticial por transporte activo, a través de la bomba Na K ATPasa. La aldosterona también estimula la síntesis de varias enzimas mitocondriales, llevando a la formación del ATP necesario para que la bomba funcione.

#### **VASOPRESINA**

La vasopresina (VP) u hormona antidiurética (ADH) tiene función importante en la regulación de la osmolaridad de los tejidos. Ella es sintetizada en el hipotálamo y almacenada en la neurohipófisis. La secreción de ADH está relacionada con la concentración de sodio en el plasma, pues este catión es determinante primario de la osmolaridad plasmática. Un aumento de la osmolaridad plasmática es detectado por sensores del hipotálamo y la respuesta es estimular tanto el centro de la sed, para aumentar el consumo de agua, como la secreción de ADH.

La ADH también es liberada cuando disminuye el volumen efectivo circulante, aunque el sistema renina-angiotensina ejerce el control primario sobre cambios en este volumen. La vasopresina aumenta la reabsorción de agua en los túbulos contorsionados distales y en los túbulos colectores, utilizando el AMP cíclico (cAMP) como segundo mensajero, el cual activa proteína-quinasas que actúan alterando la permeabilidad de las células tubulares. Cuando la ingestión de agua es poca, el aumento en la tonicidad de los fluidos corporales induce la secreción de vasopresina y el riñón elabora orina hipertónica (concentrada y en poco volumen). La pérdida de volumen extracelular (como en hemorragias) también estimu-

la la secreción de vasopresina. Extra-renalmente la ADH actúa como vasoconstrictor arterial, aumentando la presión sanguínea. La acción de la ADH permite mantener la osmolaridad del plasma en intervalos normales relativamente estrictos (270-300 mOsm/kg H<sub>2</sub>O).

# TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO HÍDRICO

## **DESHIDRATACIÓN**

La deshidratación es una alteración del equilibrio hídrico donde la pérdida de líquidos del organismo es mayor que el líquido ingerido. La consecuencia es una disminución del volumen sanguíneo circulante que lleva a cambios tisulares.

Existen dos causas principales de deshidratación: por consumo insuficiente de agua y por pérdida excesiva de líquidos, esta última siendo la más común. La pérdida de agua puede ser debida a vómito, diarrea, sudoración excesiva, poliuria, hiperventilación, hemorragia, ingestión excesiva de carbohidratos en rumiantes y patologías gastrointestinales (peritonitis, obstrucción). El bajo consumo debe tener en cuenta la calidad y la cantidad de agua, especialmente en animales de alta producción y en días más calientes.

Cuando la pérdida de agua ocurre sin pérdida o con poca pérdida de electrolitos, como en la respiración jadeante por estrés, por calor o por ejercicio intenso, o en la restricción de agua, la osmolaridad y la concentración de sodio tienden a aumentar. En este caso ocurre deshidratación hipertónica, donde la pérdida de agua excede a la pérdida de Na + K. Las pérdidas de agua son compartidas por los espacios intra y extracelulares. Por tanto, la hipernatremia (aumento de la concentración plasmática de sodio) producida por la pérdida de agua es caracterizada por contracción del volumen intracelular y reducción del volumen de las células.

Cuando la pérdida de agua viene acompañada de pérdida de cationes (Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>), el volumen total disminuye, quedando, sin embargo, isotónicos los líquidos del organismo. Esto ocurre, por ejemplo, en la sudoración excesiva en caballos, en vómito, diarrea aguda, choque hipovolémico, secuestro de fluidos en el tracto gastrointestinal, fiebre prolongada, quemaduras exudativas, heridas abiertas y hemorragias.

Cuando ocurre pérdida excesiva de Na<sup>+</sup> con disminución de la osmolaridad del plasma, como en la administración inapropiada de diuréticos o en la insuficiencia adrenocortical para producir aldosterona, hay una deshidratación hipotónica.

# IMPLICACIONES METABÓLICAS DE LA DESHIDRATACIÓN

La capacidad de sobrevivir sin agua es nula. Algunos animales pueden mantener un equilibrio hídrico en circunstancias adversas (camello, carnero Merino). Sin embargo, esta capacidad no es ilimitada y depende de la posibilidad de almacenamiento de agua en el rumen y en los espacios extracelulares, de la posibilidad de ajustar las concentraciones de electrolitos y del funcionamiento renal. Cuando se producen fallos en los mecanismos reguladores del equilibrio hídrico, la muerte ocurre por acidosis, deseguilibrio electrolítico, toxemia y septicemia.

En la deshidratación ocurre una disminución en la concentración de líquido en los tejidos con alteración del metabolismo tisular y caída del volumen circulante. La respuesta fisiológica inicial es la desaparición del líquido de los tejidos y la conservación del volumen sanguíneo, mediante la extracción de líquidos del espacio intersticial. Los órganos esenciales (corazón, tejido nervioso) aportan poco líquido, ocurriendo más pérdidas en los tejidos conectivo, muscular y cutáneo. La respuesta secundaria es la disminución del contenido líquido de la sangre (volumen circulante) con aumento de la concentración de los solutos plasmáticos, llevando a viscosidad de la sangre que afecta la dinámica circulatoria y aumenta la insuficiencia circulatoria periférica. Inicialmente el riñón se encarga de mantener el equilibrio hídrico por disminución de la producción de orina, que se vuelve más concentrada. Ese mecanismo es controlado por la vasopresina y por la aldosterona. A nivel de tracto digestivo disminuye la humedad y el volumen de las heces.

En el metabolismo tisular, la deshidratación ocasiona aumento del catabolismo de grasa, glúcidos y proteínas para producir agua metabólica. Las condiciones anaeróbicas en función de la disminución del volumen circulante, que causa poca irrigación sanguínea, favorecen la presentación de acidosis por el aumento de lactato (aumento de la glicólisis anaeróbica por la caída en la irrigación sanguínea), mientras que la disminución de la filtración renal causa acumulación de urea y creatinina en la sangre

(azoemia pre-renal). También hay leve hipertermia, pues no existe líquido suficiente para mantener la disipación del calor corporal.

## SIGNOS CLÍNICOS

Los signos clínicos de la deshidratación aparecen cuando la pérdida representa alrededor del 8% del peso corporal, lo que en un bovino adulto equivale a aproximadamente 40 L de agua. En animales confinados y en clima cálido es necesario mantener agua fresca para consumo suficiente, considerando que, en condiciones normales, un animal consume por lo menos 12% del peso vivo en agua y pierde 62% del agua corporal en mantenimiento (sudoración) y 38% en la respiración, pérdida que aumenta en situación climática desfavorable (humedad y temperatura ambientales excesivas). En pequeños animales, se configura polidipsia con un consumo de agua superior a 100 mL/kg/día y poliuria una producción de orina mayor de 50 mL/kg/día.

Los principales signos clínicos de deshidratación son resecamiento y pérdida de elasticidad de la piel, pulso débil, taquicardia, disminución en la producción de saliva, oliguria, hundimiento del globo ocular, debilidad muscular, pérdida del apetito, convulsiones, hemoconcentración, caída de la producción de leche, pérdida marcada de peso, pérdida de la función renal, uremia y muerte.

Se considera una deshidratación leve la que ocurre con hasta 6% de pérdida de líquidos, moderada de 6 a 8%, severa con 10 a 12% y choque con más de 15% de pérdida de agua corporal. Una forma de evaluación laboratorial del grado de deshidratación es a través del valor hematócrito y de la concentración de hemoglobina y de proteínas totales en el plasma (principalmente la albúmina), las cuales aumentan proporcionalmente al grado de deshidratación. La urea también se encuentra elevada en la deshidratación.

La diarrea es una frecuente manifestación clínica en múltiples enfermedades que afecta de forma dramática en animales jóvenes afectando el equilibrio hidroelectrolítico y ácido-básico. En la diarrea existe pérdida de líquidos, lo que causa deshidratación, pérdida de bicarbonato que lleva a acidosis metabólica, pérdida de electrolitos (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>) y alteraciones en el metabolismo energético, principalmente llevando a hipoglucemia. Las principales manifestaciones clínicas de la diarrea envuelven

anorexia, hemoconcentración, acidosis metabólica, hiponatremia, hipocalemia, hipoglucemia, oliguria y azoemia.

#### **TRATAMIENTO**

En el tratamiento de la deshidratación debe considerarse la composición, cantidad y vía de las pérdidas de líquidos para reponer y para elegir la ruta de administración más adecuada. El volumen a ser aplicado debe asegurar la restauración del líquido perdido más el líquido necesario para retomar las funciones normales y el equilibrio ácido-básico. En la medida de lo posible, la vía de rehidratación debe ser oral, siempre que se mantenga el reflejo de deglución, el cual se pierde en deshidrataciones severas, y el ritmo de hidratación debe inicialmente calcularse para 24 horas, a fin de permitir la compensación intracelular y evitar un posible edema pulmonar. En la Tabla 1 están relacionadas las principales indicaciones terapéuticas en casos de alteraciones hidro-electrolíticas para pequeños animales.

Un protocolo sugerido en caso de deshidratación leve por diarrea en becerros puede incluir rehidratación oral, administrando bicarbonato, sales y glucosa. Una fórmula básica puede incluir bicarbonato sódico  $\rm NaHCO_3$  (entre 20 a 30 g), cloruro sódico  $\rm NaCl$  (38 g), KCl (2,2 g) y glucosa (200 g) en 2 L de agua para administrar tres veces al día. Se recomienda no administrar leche y aplicar la rehidratación oral por 2 días como mínimo.

Para una deshidratación moderada o severa en becerros, se recomienda usar soluciones intravenosas isotónicas de cloruro sódico NaCl (18 g), bicarbonato sódico NaHCO $_3$  (17 g), cloruro potásico KCl (2,2 g) y glucosa 10% para 4 L de agua. El primer litro de la solución debe administrarse vía endovenosa durante 20 a 30 minutos y los siguientes 3 litros durante las siguientes dos horas. Después puede continuarse con rehidratación oral con 6 litros por día, divididos en tres dosis cada 24 h por 2 a 3 días, añadiendo 5% de su peso corporal, que es la ingesta diaria fisiológica.

Tabla 1. Alteraciones hidro-electrolíticas e indicaciones terapéuticas en pequeños animales (Montiani y Pachaly, 2000).

ALTERACIÓN	PÉRDIDA HIDRO- ELECTROLÍTICA	ALTERACIÓN METABÓLICA	ALTERNATIVAS DE TERAPIA
Estrés, ejercicio intenso, fiebre	agua	deshidratación hipotónica	solución de glucosa 5%; solución hipotónica (NaCl 0,45%)
Anorexia	K <sup>+</sup>	deshidratación isotónica, acidosis metabólica	solución isotónica Ringer-lactato + KCI + glucosa
Vómito	agua, K⁺, Na⁺, Cl⁻, H⁺	deshidratación iso o hipertónica, alcalosis metabólica	solución isotónica Ringer-lactato; solución hipotónica (NaCl 0,45%)
Vómito crónico	agua, K <sup>+</sup> , Na <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> , H <sup>+</sup> , HCO <sup>-</sup> <sub>3</sub>	deshidratación isotónica, acidosis metabólica	solución isotónica Ringer-lactato
Diarrea	agua, K⁺, Na⁺, Cl⁻, HCO⁻ <sub>3</sub>	deshidratación iso o hipertónica, acidosis metabólica	solución isotónica Ringer-lactato; solución isotónica NaCl 0,9% + bicarbonato
Diarrea crónica	agua, K <sup>+</sup> , Na <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> , HCO <sup>-</sup> <sub>3</sub>	deshidratación isotónica, acidosis metabólica	solución isotónica NaCl 0,9% + bicarbonato
Obstrucción intestinal	agua, Na <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> , HCO <sup>-</sup> <sub>3</sub>	acidosis metabólica	solución isotónica Ringer-lactato
Hiperadrenocorticismo	agua, K+	deshidratación isotónica, alcalosis metabólica leve	solución isotónica NaCl 0,9%; solución isotónica Ringer-lactato + KCl
Hipoadrenocorticismo	agua, Na+, retención de K+	acidosis metabólica, hipercalemia	solución isotónica NaCl 0,9%; solución isotónica Ringer-lactato

Insuficiencia renal aguda oligúrica	HCO-3, retención de K+, Na+, Cl-,	deshidratación iso o hipertónica, acidosis metabólica	diurético (glucosa 20%, manitol, furosemida, dopamina); solución hipotónica NaCl 0,45% + bicarbonato
Insuficiencia renal aguda poliúrica	agua, K <sup>+</sup> , Na <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> HCO <sup>-</sup> <sub>3</sub>	acidosis metabólica	solución isotónica Ringer-lactato
Insuficiencia renal crónica	agua, K <sup>+</sup> , Na <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> , HCO <sup>-</sup> <sub>3</sub>	deshidratación iso o hipertónica, acidosis metabólica, hiponatremia	solución isotónica NaCl <sup>-</sup> 0,9% + bicarbonato + KCl
Insuficiencia hepática	K <sup>+</sup> , Na <sup>+</sup> , HCO <sup>-</sup> <sub>3</sub> , HPO <sup>=</sup> <sub>4</sub>	hiponatremia, hipocalemia, hipofosfatemia, acidosis metabólica	solución isotónica NaCl <sup>-</sup> 0,9% + glucosa + bicarbonato + KCl; fosfato, proteína
Insuficiencia cardíaca	retención de agua e Na+	acidosis metabólica	solución de glucosa 5%, evitar Na
Obstrucción uretral	Na <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> , retención de K <sup>+</sup>	deshidratación iso o hipertónica, acidosis metabólica	solución isotónica NaCl 0,9%
Diabetes mellitus tipo I	agua, K <sup>+</sup> , Na <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> , HCO <sup>-</sup> <sub>3</sub>	acidosis metabólica	solución isotónica NaCl 0,9% + KCl + fosfato; solución hipotónica 0,45% si osmolaridad del plasma >350 mOsm/L; bicarbonato si concentración del plasma <13 mEq/l
Diabetes mellitus tipo II	K+	hiperglucemia, hiperosmolaridad, acidosis metabólica, deshidratación hipertónica	solución isotónica 0,9% + KCl; solución hipotónica 0,45% cuando densidad urinaria esté normal; insulina exógena

## **SOBREHIDRATACIÓN**

La sobrehidratación o intoxicación acuosa no es frecuente en los animales, pero puede ocurrir de forma yatrogénica cuando se administra exceso de fluidos en pacientes con función renal comprometida, o en la intoxicación con sal en cerdos. En ese caso, la retención de sodio es el problema primario, mientras que el exceso de fluidos (en una tentativa de diluir los electrolitos) es secundario. La hiponatremia y la hiposmolaridad subsecuentes llevan a la expansión del espacio extracelular con aumento del volumen celular, aumento del volumen plasmático y del espacio extracelular. Con eso, ocurre sobrecarga cardiovascular que puede llevar a la formación de edema pulmonar y generalizado. En general, el animal compensa la sobrehidratación con aumento de la excreción renal de agua.

#### **POLIURIA Y POLIDIPSIA**

El síndrome poliuria/polidipsia es frecuentemente observado asociado a una gama de disturbios hormonales o no hormonales. Se define la poliuria como un volumen exagerado de orina por día, mientras que la polidipsia se define como una ingestión excesiva de agua por día. El consumo de agua diario de perros y gatos normalmente varía entre 20 y 90 mL/kg/día, considerando la presencia de polidipsia cuando la cantidad ingerida de agua diaria es superior a 90-100 mL/kg/día en perros o superior a 45 mL/kg/día en gatos. Una densidad urinaria menor o igual a 1.015 sugiere la ocurrencia de poliuria, definida clásicamente por una diuresis superior a 50 mL/kg/día, tanto para perros como para gatos. El volumen urinario normal para ambas especies está entre 20-45 mL/kg/día.

# PRINCIPALES CAUSAS DE POLIURIA / POLIDIPSIA

En la mayoría de los casos, existe una enfermedad de base que provoca poliuria por mecanismos distintos, y polidipsia compensatoria. Sin embargo, algunas condiciones clínicas están asociadas a polidipsia primaria y poliuria compensatoria. Las principales causas de poliuria/polidipsia están listadas en la Tabla 2.

En general, la ocurrencia de polidipsia psicógena está asociada a una alteración de comportamiento (especialmente perros), muchas veces para llamar la atención del propietario, y comúnmente animales con este tipo de disturbio viven en ambientes restringidos. Sin embargo, puede haber disturbios idiopáticos en el centro de la sed causando una ingestión excesiva de agua. De cualquier forma, en estos casos ocurre una supresión de la secreción de ADH en consecuencia de la ingestión excesiva de agua.

La diabetes insípida central, también llamada diabetes insípida endocrina es debida a déficit de ADH, siendo de rara ocurrencia, y frecuentemente asociada a la incapacidad total o parcial de la neurohipófisis en secretar ADH frente a estímulos como aumento de la osmolaridad plasmática, por ejemplo. Esta incapacidad puede estar asociada a alteraciones congénitas, o a lesiones adyacentes a las neuronas secretoras de la hormona. Sin embargo, en la mayoría de las veces el origen para el problema es idiopático. La diabetes insípida nefrogénica primaria se refiere a una condición rara donde los túbulos renales no responden a los estímulos de la ADH, a pesar de esta ser secretada de forma normal. Esta alteración puede ser funcional o estructural, aunque ocurre una insensibilidad del nefrón a los efectos antidiuréticos de la ADH, como puede ocurrir en hipocalemia o en hipocalcemia.

La forma más común de poliuria primaria observada en la clínica es lo que puede ser llamado diabetes insípida secundaria, o adquirida. En esta situación, un desorden renal, metabólico u hormonal promueve una insensibilidad renal a la hormona ADH. Esta insensibilidad puede ser reversible si la causa del problema es identificada y tratada (por ejemplo, piómetra, pielonefritis). De una forma general, la ocurrencia de poliuria y polidipsia puede agravar aún más el problema por causar pérdida excesiva de solutos del intersticio renal (sodio, urea). La tasa de flujo aumentada en los túbulos renales reduce la absorción de estos solutos, provocando una menor concentración de ellos en la médula renal (washout medular). El resultado final es una disminución de la fuerza osmótica para absorción del líquido tubular, resultando una poliuria.

Tabla 2. Principales causas de polidipsia primaria y de poliuria primaria.

CAUSAS DE POLIDIPSIA PRIMARIA	Causas de poliuria primaria
Polidipsia psicógena (compulsión por beber agua)	Diabetes insípida central (falta de ADH)
Diabetes insípida dipsinogénica (disturbio del centro de la sed)	Diabetes insípida nefrogénica primaria (congénita o familiar)
Trastornos metabólicos (hipertiroidismo, insuficiencia hepática)	Diabetes insípida nefrogénica secundaria (acromegalia, insuficiencia renal crónica, drogas, trastornos hepáticos, hiperadrenocorticismo, hipercalcemia, hipertiroidismo, hipoadrenocorticismo, hipocalemia, diuresis pos-obstructiva, pielonefritis, piómetra)
	Diuresis osmótica (diabetes mellitus, glucosuria renal primaria, diuresis pos-obstructiva, falencia renal, hipoadrenocorticismo – natriuresis, uso de diuréticos, dietas pobres en proteínas)

Condiciones como la diabetes mellitus, el síndrome de Fanconi (glucosuria renal primaria acompañada de aminociduria no selectiva) o períodos pos-obstructivos, donde una gran cantidad de solutos está presente en la luz tubular, resultan en diuresis osmótica, una vez que estos solutos impiden la reabsorción adecuada de agua. De la misma forma, en el hipoadrenocorticismo ocurre una deficiencia de secreción de aldosterona, resultando en una reabsorción de sodio inadecuada con consecuente aumento en la carga de sodio en el fluido tubular (natriuresis). Esta mayor carga de sodio en el túbulo distal promueve un efecto osmótico, inhibiendo la reabsorción de agua con consecuente diuresis osmótica y poliuria.

# ABORDAJE DEL PACIENTE CON POLIURIA / POLIDIPSIA

Inicialmente frente a la queja de poliuria/polidipsia es de fundamental importancia determinar el real volumen de agua ingerido por día, y evitar confusión entre poliuria, polaquiuria (micción frecuente de volúmenes pequeños) e incontinencia urinaria. Después de verificada la magnitud del problema, debe iniciarse la búsqueda detallada de signos clínicos y datos de anamnesis que puedan justificar la causa del problema. Historia

reciente de traumatismo, uso de medicaciones, cambios de dieta, estado reproductivo, edad, sexo y raza pueden auxiliar a descartar algunas causas inicialmente. El cambio de dieta de una ración húmeda para ración seca, puede causar polidipsia y poliuria por la menor cantidad de agua ingerida en la dieta, y eventualmente mayor cantidad de sal, lo que provoca más consumo de agua. De la misma forma, dietas hipoproteicas pueden causar la reducción de solutos en los riñones perjudicando la reabsorción de agua (washout medular) llevando a poliuria y polidipsia. El comienzo de los signos después de los cambios en la dieta es extremadamente sugestivo de que esta pueda ser la causa del problema. Uso de medicamentos (glucocorticoides, diuréticos, fenobarbital, primidona) puede llevar a poliuria/polidipsia y su uso debe ser investigado durante la anamnesis.

Muchas veces es fácil identificar el problema cuando la enfermedad que está causando poliuria/polidipsia presenta una manifestación clásica. Por ejemplo, una hembra en diestro con secreción vaginal purulenta y abdomen dolorido y distendido (piómetra), un perro de media edad a viejo con rarefacción pilosa bilateral y abdomen pendular (hiperadrenocorticismo), un felino con queja de adelgazamiento, agitación y tiroides palpables (hipertiroidismo), o un paciente con poliuria/polidipsia, polifagia, pérdida de peso y surgimiento abrupto de cataratas bilaterales (diabetes mellitus). La presencia de andar plantígrado en un gato con poliuria y polidipsia es bastante sugestiva de diabetes mellitus. Los linfonodos del paciente deben ser evaluados en búsqueda de linfadenopatía, que puede indicar linfoma con hipercalcemia secundaria. La presencia de un tumor perianal (adenocarcinoma de saco anal) también puede estar asociado a hipercalcemia, con poliuria/polidipsia concomitante. Sin embargo, animales con diabetes insípida o polidipsia psicógena se presentan alertas y activos no acostumbrando a presentar alteraciones al examen clínico. Ni siquiera la deshidratación es visible en estos pacientes, una vez que ellos solo desarrollarán este signo si tienen restricción de agua.

# **EXÁMENES COMPLEMENTARIOS**

El examen cualitativo de orina (urianálisis) es el examen más simple e importante a ser solicitado frente a una queja de poliuria/polidipsia. La hipostenuria (densidad específica de la orina menor que 1.008), isostenuria (entre 1.008 y 1.012) o una densidad inferior a 1.025 deben estar

obligatoriamente presentes. La evaluación de la densidad específica de la orina es importante porque permite una buena diferenciación entre las causas para el problema. Por ejemplo, la hipostenuria persistente aleja la posibilidad de insuficiencia renal una vez que demuestra que los riñones aún son capaces de diluir la orina. La hipostenuria persistente está asociada a polidipsia psicógena, diabetes insípida central total o hipertiroidismo en gatos. Ocasionalmente pacientes con hiperadrenocorticismo pueden presentar hipostenuria. Una densidad específica de la orina entre 1.008 y 1.029 está asociada con formas de diabetes insípida nefrogénica, a pesar de que, ocasionalmente, casos de polidipsia psicógena y deficiencia parcial de secreción de ADH, puedan resultar en densidad específica en este intervalo. Pacientes con diabetes mellitus deben obligatoriamente presentar glucosuria, lo que acostumbra a causar densidad superior a 1.035. Una densidad específica de la orina superior a 1.030, sin glucosuria, descarta la existencia de poliuria.

En el examen químico de la orina, la presencia de proteinuria puede indicar desde procesos patológicos glomerulares hasta infección del tracto urinario inferior, pero la evaluación del sedimento urinario es útil en esta situación. Por ejemplo, la bacteriuria, así como la piuria, pueden indicar pielonefritis, aunque diversas enfermedades que cursan con poliuria/polidipsia predisponen el paciente a infecciones del tracto urinario inferior. Es indicada la realización de cultivo y antibiograma de muestras de orina con baja densidad específica de la orina, ya que el sedimento urinario puede estar diluido en el gran volumen urinario. Del mismo modo, la presencia de cilindros hialinos, celulares, granulosos o céreos pueden suministrar buenas pistas de procesos patológicos del tracto urinario asociadas a la poliuria/polidipsia.

El hemograma puede indicar deshidratación, por el aumento del valor hematócrito. Perros con síndrome de Cushing o gatos con hipertiroidismo tienden a presentar hemograma de estrés (neutrofilia con eosinopenia y linfopenia). Un perfil bioquímico completo adicional permite una mejor evaluación del paciente, permitiendo la mayoría de las veces afirmar un diagnóstico presuntivo. La Tabla 3 presenta las principales causas de anormalidades bioquímicas observadas en perros con poliuria/polidipsia.

La evaluación de la natremia es interesante por auxiliar en la investigación de polidipsia primaria y de poliuria primaria. Animales con polidipsia psicógena ingieren volúmenes excesivos de agua y acaban diluyendo el medio extracelular que se vuelve hiposmótico, resultando en hiponatremia. Animales que presentan disturbios asociados a mayor pérdida renal de agua, tienden a presentar diferentes grados de deshidratación, concentrando el medio extracelular que se vuelve hiperosmótico con consecuente hipernatremia.

La evaluación de imágenes de ultrasonografía muchas veces auxilia bastante el proceso diagnóstico al evidenciar la presencia de útero distendido por contenido anecogénico (piómetra), pérdida de la definición cortico-medular renal (insuficiencia renal crónica), dilatación de la pelvis renal y del inicio del uréter (pielonefritis, hidronefrosis inicial) o adrenomegalia asociada a hepatomegalia con parénquima hiperecogénico (hiperadrenocorticismo).

Tabla 3. Principales anormalidades bioquímicas observadas frente a diferentes causas de poliuria/polidipsia en pequeños animales.

ANORMALIDADES EN LA BIOQUÍMICA SANGUÍNEA	CAUSAS QUE CURSAN CON POLIURIA/ POLIDIPSIA
Azoemia pre-renal	Hipoadrenocorticismo, deshidratación, hemorragias severas
Azoemia renal	Insuficiencia renal, hipercalcemia
Baja concentración de urea	Diabetes insípida central, insuficiencia hepática
Aumentos en actividad de las enzimas ALT y FA	Enfermedades hepáticas, insuficiencia hepática, hiperadrenocorticismo, hipoadrenocorticismo, diabetes mellitus, uso de fenobarbital
Hiperglucemia	Diabetes mellitus, hiperadrenocorticismo, uso de glucocorticoides
Hipercalcemia	Hipercalcemia maligna, linfoma, adenocarcinoma de sacos anales, hipoadrenocorticismo, insuficiencia renal, hiperparatiroidismo primario
Hiperlipidemia	Diabetes mellitus, hiperadrenocorticismo, fallo renal, edema nefrógeno
Hipocalemia	Diabetes mellitus, hiperaldosteronismo, insuficiencia renal, pérdidas gastrointestinales
Hipercalemia	Hipoadrenocorticismo, insuficiencia renal crónica
Hiponatremia	Hipoadrenocorticismo, polidipsia primaria, insuficiencia hepática, insuficiencia renal
Hipernatremia	Diabetes insípida central o nefrogénica primaria o secundaria

## PRUEBAS ESPECÍFICAS

Cuando aún quedan dudas sobre el origen de la poliuria/polidipsia pueden utilizarse algunas pruebas más específicas, ya que hay causas que no son nítidas durante la anamnesis, el examen clínico y los exámenes laboratoriales de rutina. Por ejemplo, frente a la isostenuria persistente, ronda la sospecha de insuficiencia renal crónica, a pesar de la ausencia de azoemia. Esto puede ocurrir porque la azoemia solo aparece después que el 75% de los nefrones están afuncionales, a pesar de ya haber insuficiencia renal, con isostenuria persistente.

De la misma manera, cuadros de diabetes insípida central son de difícil diagnóstico clínico, habiendo la necesidad de pruebas específicas. De forma general estas pruebas son trabajosas, necesitan de ingreso hospitalario, y representan algunos riesgos para el paciente, de forma que es importante ponderar bien la necesidad de su realización antes de someter al paciente a ellas.

La evaluación de la tasa de filtración glomerular es importante en el diagnóstico de isostenuria persistente, y la prueba de eliminación de creatinina endógena (**clearance de creatinina**) se aplica a este fin.

La vejiga urinaria debe ser vaciada mediante sonda vesical con un catéter de Foley o con sondajes repetidos, y toda la orina producida a lo largo de 8 a 24 horas debe ser recogida, midiéndose el volumen total recogido. Se mide la creatinina urinaria y al final del período se mide la creatinina sérica. La eliminación de creatinina (EC) se calcula mediante la siguiente ecuación:

EC = [volumen urinario (mL) x creatinina urinaria (mg/dL)]
[tiempo (min) x creatinina sérica (mg/dL) x peso corporal (kg)]

Los valores de referencia de EC para perros están entre 2–4,5 mL/kg/min y para gatos entre 1,6–3,8 mL/kg/min. De forma general, valores < 1,5 mL/kg/min son anormales y compatibles con insuficiencia renal no azoémica. Como esta prueba ofrece un resultado poco sensible, una reducción leve en el valor de eliminación no debe ser considerada como insuficiencia renal. Una buena pista en la interpretación es que si el valor es superior a 7 mL/kg/día es indicativo de error en el procedimiento, sea en la recogida de orina, o en la medición del volumen o de la creatinina, y

el proceso debe ser repetido. Una de las principales limitaciones es que la presencia de un valor reducido no asegura que esta sea la causa de la poliuria/polidipsia, sin contar el riesgo de infección urinaria por el sondeo repetido o la manutención de una sonda uretral.

La **prueba de privación de agua** es importante para diferenciar perros con polidipsia psicógena de aquellos con diabetes insípida central o diabetes insípida nefrogénica primaria. El principio de la prueba es evaluar la capacidad de secreción de ADH frente a la deshidratación, y la capacidad de los riñones en responder a este aumento en la concentración plasmática de ADH.

Todas estas pruebas deben ser realizadas solamente después de la realización de las demás pruebas de rutina, en casos que aún no fue posible reconocer la causa de la poliuria/polidipsia. Además, está contraindicada la realización de esta prueba en animales deshidratados o con azoemia, bajo riesgo de producir un choque hipovolémico. El protocolo es relativamente simple, aunque la prueba completa sea bastante onerosa y trabajosa. Algunos autores recomiendan la privación gradual de agua a lo largo de 2-3 días antes de la prueba para minimizar los efectos del washout medular, ya que independiente de la causa de la poliuria/polidipsia ocurrirá pérdida de solutos de la médula renal, lo que puede perjudicar la respuesta renal a ADH durante la prueba. La prueba de privación de agua es realizada en tres pasos:

Paso 1. La reducción gradual de agua se inicia 3 días antes, siendo que en el primer día el paciente tiene acceso al doble de su necesidad diaria de agua normal (120-150 mL/kg) dividido en 8 pequeñas partes a lo largo de las primeras 24 horas. Al día siguiente se ofrece solamente 80-100 mL/kg de agua y al tercer día se ofrece solamente la cantidad necesaria para atender la necesidad de mantenimiento del individuo (60-80 mL/kg).

Paso 2. En esta fase ocurre la retirada abrupta de agua con el objetivo de promover la secreción máxima de ADH así como provocar la densidad urinaria máxima. Esto ocurre cuando se alcanza una reducción del peso corporal entre 3 a 5%. Se somete al paciente a ayuno de 12 horas, se pasa una sonda urinaria para vaciar completamente la vejiga, midiendo la densidad urinaria de esta muestra. El animal debe entonces ser pesado, preferiblemente en balanza de precisión, y una muestra de sangre debe ser recogida para medida de urea plasmática. A partir de

este momento el paciente no recibe más agua y a cada 2 horas es re-evaluado. El objetivo es obtener una densidad urinaria mayor de 1.030, o una pérdida de peso mayor o igual a 5% del peso corporal inicial. Signos clínicos de apatía y postración o azoemia durante la prueba pueden indicar colapso circulatorio secundario a la deshidratación intensa debiendo interrumpirse inmediatamente la prueba, aunque no se haya alcanzado el objetivo. Animales con diabetes insípida central completa o diabetes insípida nefrogénica primaria no consiguen concentrar la orina a densidad urinaria > 1.007 a pesar de la deshidratación. Animales con diabetes insípida central parcial consiguen concentrar la orina arriba de 1.008, pero quedan por debajo de 1.020. Animales con polidipsia psicógena consiguen aumentar la densidad urinaria hasta valores > 1.030. Para la diferenciación entre diabetes insípida central completa y diabetes insípida nefrogénica primaria, se realiza el tercer paso de la prueba.

Paso 3. Caso la densidad urinaria sea inferior a 1.030 después de la prueba de privación hídrica y pérdida de 5% del peso corporal, se administra acetato de desmopresina (análogo sintético de la ADH) por vía intravenosa. La desmopresina está disponible en la forma de preparación para uso intranasal (100 µg/mL) debiendo ser pasada por un filtro bacteriostático antes de la aplicación. Se recomienda la dosis de 5 µg para gatos y perros con menos de 15 kg y 10 µg para perros con más de 15 kg. Después se debe seguir midiendo la densidad urinaria cada 2 horas hasta por 10 horas (respuesta máxima ocurre entre 4 a 8 horas después de la administración). Un aumento en la densidad urinaria mayor de 10% es compatible con diabetes insípida central (por ejemplo, de 1.001 a 1.009 ó de 1.010 a 1.019). Aumentos en la densidad urinaria inferiores a 10%, o falta de respuesta, son sugestivos de desórdenes causadores de resistencia a ADH (diabetes insípida nefrogénica o polidipsia psicógena), a pesar de que perros con este tipo de polidipsia puedan concentrar la orina a valores superiores a 1.030. Es fácil confundirse en la interpretación de esta prueba, caso de que todas las causas de diabetes insípida nefrogénica secundaria no hayan sido descartadas, ya que la mayoría de las enfermedades que perturban la secreción y/o la sensibilidad renal a ADH, pueden causar falta de respuesta en el aumento de la densidad urinaria frente a la deshidratación o administración de desmopresina. El principal ejemplo de esto es el hiperadrenocorticismo no diagnosticado.

El diagnóstico terapéutico a través de la respuesta al tratamiento con desmopresina puede ser realizado de forma más simple y práctica en sustitución a la prueba de privación de agua. Esta medida también puede ser aplicada en aquellos casos donde no fue posible llegar a un diagnóstico después de la prueba de privación de agua. Es fundamental, antes de someter el paciente a este tipo de prueba, haber excluido todas las demás posibilidades de poliuria y polidipsia, restando apenas el diagnóstico diferencial de diabetes insípida central, diabetes insípida nefrogénica primaria o polidipsia psicógena. Para realizar la prueba, el dueño del animal debe controlar diariamente la ingestión de agua a lo largo de 24 horas, por 2-3 días antes, permitiendo al animal libre acceso al agua, sin ninguna restricción. Luego se administran dosis terapéuticas (1 a 4 gotas cada 12 horas) de desmopresina (presentación intranasal) por vía subconjuntival por 5 a 7 días, y durante este período debe solicitar al propietario que siga midiendo el volumen de ingestión hídrica del animal cada 24 horas. Es interesante monitorear la concentración de sodio plasmático durante la prueba para evitar hiponatremia, ya que algunos perros con polidipsia psicógena reducen el volumen urinario frente a la desmopresina, aunque sin reducir la ingestión de agua, pudiendo ocurrir intoxicación por agua asociada a la hiponatremia. lo que puede tener como consecuencia el óbito. A pesar de esto, la mayoría de los animales con polidipsia psicógena presentan una reducción en el volumen ingerido, aunque esta reducción sea pequeña y el volumen hídrico ingerido por día siga exagerado. Se espera una reducción mayor de 50% en la ingestión de agua después de iniciado el tratamiento en perros con diabetes insípida central. La total falta de respuesta a este ensayo clínico es sugestiva de diabetes insípida nefrogénica primaria.

De la misma manera, se puede acompañar la respuesta del animal al ensayo clínico a través de la densidad urinaria, que debe presentar un aumento después del tratamiento, similarmente a lo citado para administración intravenosa de ADH. Sin embargo, la ingestión de agua parece ser el factor más fácil y confiable de evaluar. Diabetes insípida nefrogénica parcial puede presentar resultados similares a los observados frente a diabetes insípida central (reducción en la ingestión de agua a menos de 50% del inicial), aunque menos satisfactorios.

Llegando al diagnóstico de polidipsia primaria (psicógena), el tratamiento puede ser realizado a través de cambios ambientales y de comportamiento, como aumentar la rutina de ejercicios, mantener el animal en ambiente más espacioso, aumentar el contacto del animal con personas, así como introducir un nuevo animal para hacer compañía. Estas medidas pueden tener éxito ya que la mayoría de los perros con polidipsia primaria son sedentarios que viven en ambientes pequeños y aislados. La reducción gradual de la ingestión de agua del animal a valores normales (< 100 mL/kg/día) puede ser forzada a lo largo de 2-4 meses ofreciendo una cantidad fija de agua para el perro suficiente para atender su necesidad diaria (60-80 mL/kg/día) divididas en pequeñas porciones. A largo plazo, este procedimiento puede quebrar el ciclo de polidipsia y poliuria, y restablecer espontáneamente la ingestión de volúmenes adecuados de agua.

# **DIABETES INSÍPIDA**

El término diabetes es originario del griego (diabaino = pasar a través), y fue usado por primera vez por Areteo di Capadoccia, en el siglo II para designar pacientes portadores de un mal asociado a poliuria y polidipsia, adelgazamiento progresivo y que acometía personas jóvenes que morían muy temprano, o a personas de edad y obesas. Este mal relatado por Areteo se trataba de la diabetes mellitus, aunque el término latino mellitus (miel, dulce) solo fue añadido al nombre del trastorno en el siglo XVIII con objetivo de distinguir de la diabetes insípida (sin olor, sin gusto), ya que los pacientes con diabetes mellitus presentaban orina endulzada que atraía moscas y otros insectos.

La diabetes insípida se refiere a una condición patológica asociada a intensa poliuria y polidipsia derivada de la deficiencia en la producción de hormona antidiurética (ADH) (diabetes insípida central) o de la reducida sensibilidad renal a la ADH (diabetes insípida nefrogénica).

La ADH es un neuropéptido formado por 8 aminoácidos (Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH $_2$ ), secretado por las neuronas hipotalámicas de los núcleos supraóptico y paraventricular, frente a situaciones de aumento en la osmolaridad plasmática o reducción en el volumen sanguíneo. En circulación, la ADH presenta una vida media muy corta (1 a 3 minutos) y puede actuar sobre diferentes tipos de receptores (Tabla 4).

Las células-diana de la ADH con relación al control hídrico son los receptores V2 localizados en las paredes basal y lateral de las células que forman el nefrón distal. Una vez activados, estos receptores estimulan mayor absorción de agua por la formación de canales de agua (acuaporinas) para el paso de agua de la luz tubular al intersticio renal hiperosmótico. La ADH presenta distintas funciones, aunque su deficiencia lleva a drásticas consecuencias frente a su acción sobre los receptores V2, ya que otros estímulos y hormonas son capaces de controlar el tono de los vasos y la secreción de ADH.

Tabla 4. Tipos, localización y función de receptores de ADH.

SUBTIPO DE RECEPTOR	Localización	Función
V1	Vasos sanguíneos	Vasoconstricción
V2	Epitelio de los ductos colectores renales, colonocitos y glándulas sudoríparas	Aumentar la permeabilidad al agua
V3	Adenohipófisis	Estimulación de la secreción de ACTH

# CAUSAS DE LA DIABETES INSÍPIDA

La diabetes insípida central (DIC) es un trastorno extremadamente raro, estando asociado a la incapacidad total o parcial de la neurohipófisis en secretar ADH frente a estímulos como aumento de la osmolaridad, o reducción del volumen circulante/presión arterial. Esta incapacidad puede estar asociada a alteraciones congénitas, o a lesiones/traumatismos adyacentes a las neuronas secretoras de la hormona. Sin embargo, la mayor parte de las veces el origen del problema es idiopático. La DIC también es frecuentemente asociada a neoplasias hipofisiarias (macroadenomas o tumores con más de 1 cm de diámetro) u otras neoplasias intracraneanas en animales de edad. La ocurrencia de DIC es una complicación observada después de hipofisectomía (cirugía para retirada de tumores hipofisiarios). En el caso de una deficiencia parcial en la producción de ADH, una deficiente concentración de la orina será observada.

aunque con menor volumen urinario y menor polidipsia que lo observado frente a la DIC total. La diabetes insípida nefrogénica primaria (DINP) se refiere a una condición rara donde los túbulos renales no responden a la ADH, a pesar de esta ser secretada de forma normal. Esta alteración puede ser funcional o estructural, aunque ocurre una insensibilidad de la nefrona a los efectos antidiuréticos de la ADH. De forma general, este tipo de patología es congénita, y puede estar asociada a la ausencia de receptores de ADH, a presencia de receptores de ADH defectuosos, a fallos en la activación de los mensajeros intracelulares postactivación del receptor V2, o a fallos en los mecanismos de traslocación de las acuaporinas para la membrana intracelular.

# PRESENTACIÓN Y DIAGNÓSTICO

La principal razón de consulta de un perro con DIC es la incontrolable poliuria y polidipsia. La sed de estos pacientes es insaciable y los volúmenes de ingestión de agua y producción de orina son excesivamente elevados. Quejas de los propietarios con relación a nicturia e incontinencia urinaria son comunes y de forma general, no hay otra queja o signo clínico excepto la poliuria y polidipsia, ya que los pacientes comúnmente se presentan activos y alertas. Sin embargo, signos neurológicos pueden estar presentes a consecuencia de neoplasias hipofisiarias o cerebrales que pueden estar comprimiendo otras estructuras además de la neurohipófisis, tales como andar en círculos, desorientación, ceguera, comportamientos extraños, entre otros. En los casos secundarios a traumatismos craneanos, secuelas del trauma pueden estar presentes, especialmente si la historia del paciente incluye ocurrencia de trauma. Signos clínicos de otras enfermedades asociadas a problemas hipofisiarios como enanismo, hiperadrenocorticismo pituitario-dependiente o acromegalia pueden estar presentes, evidenciando indirectamente el origen del problema.

El diagnóstico de DIC se basa en la exclusión de otras causas de poliuria y polidipsia. La gran mayoría de los animales presenta densidad urinaria inferior a 1.008 (hipostenuria). Algunos animales podrán presentar densidad un poco más elevada en los casos de DIC parcial, consiguiendo concentrar un poco la orina, pero no se esperan valores superiores a 1.012 (isostenuria). Esto ocurre porque frente a la deficiencia de ADH no hay concentración de la orina, fenómeno característico del nefrón distal,

donde la ADH estimula la reabsorción de agua, pero no de solutos. De esta forma, el ultrafiltrado presente en la luz tubular pierde agua para el intersticio y la concentración de los solutos en la luz del túbulo aumenta. Un organismo saludable reabsorbe diariamente cerca de 98% del volumen diario filtrado, orinando solamente de 1 a 2 % de todo el volumen filtrado a lo largo de 24 horas. Cerca del 30% de esta reabsorción ocurre en la porción distal de la nefrona por influencia de la ADH, y en la ausencia de esta hormona, la deshidratación severa, coma y muerte son una cuestión de tiempo, si no hay agua a disposición del individuo.

#### **TRATAMIENTO**

En animales con DIC, de forma general, la administración de ADH o sus análogos, restablece la hipertonicidad medular y la capacidad de adecuada concentración de la orina. El acetato de desmopresina (DDAVP) es la droga de elección para esta terapia. La desmopresina está disponible en 3 formas. La presentación oral en comprimidos de 0,1 a 0,2 mg, a pesar de tener concentración muy superior a la preparación intranasal (5 µg/ gota), es menos eficaz en el control de los signos clínicos. La preparación inyectable es eficaz administrada por vía subcutánea, aunque su costo es hasta 20 veces superior al de la preparación para uso intranasal. A pesar de no ser propia para administración parenteral, la presentación de uso intranasal, conteniendo 100 µg/mL puede ser filtrada antes de la aplicación por vía subcutánea, o de forma más simplificada y objetiva. puede ser aplicada vía saco-conjuntival, obteniendo una respuesta adecuada en la mayoría de los animales, reduciendo la ingestión de agua y producción de orina en un 50% o más. La administración diaria de la preparación intranasal por vía conjuntival en la dosis de 1-4 gotas cada 12 o 24 horas es suficiente para eliminar totalmente los signos de poliuria y polidipsia. La desmopresina presenta una vida media de 8 a 24 horas y es segura para uso en perros y gatos, a pesar de que intoxicación por agua e hiponatremia puedan ocurrir durante el tratamiento. En el caso de administración una vez por día, la aplicación al atardecer puede prevenir la nicturia y garantizar un buen control de la ingestión hídrica.

Pacientes con DINP pueden beneficiarse del uso de diuréticos tiazídicos. A pesar de parecer antagónico, este tipo de medicación puede provocar deshidratación y mayor reabsorción de sodio en el túbulo con-

torsionado proximal y así de agua. El resultado es la liberación de un volumen menor de fluido para el nefrón distal, lo que puede auxiliar en el control de la poliuria. Clorotiazida a la dosis de 20-40 mg/kg cada 12 horas o hidroclorotiazida (2,5-5 mg/kg cada 12 horas) pueden ser útiles. Sin embargo, algunos animales pueden no presentar respuesta a estas medicaciones. Restricción dietética de solutos urinarios (sodio, proteínas) puede reducir la carga de solutos que precisa ser excretada diariamente, reduciendo indirectamente el volumen urinario.

Por aspectos financieros, muchas veces puede optarse por no tratar el paciente, desde que tenga acceso ininterrumpido a agua, ya que la simple poliuria y polidipsia no representa en este caso un problema o riesgo a la salud del animal. En estos casos el paciente debe vivir en patio o perrera higienizada, donde la poliuria no cause trastornos.

# **TRASTORNOS DE LE QUILIBRIO EL ECTROLÍTICO**

Para efectos de discusión conviene separar los desequilibrios hídricos de los electrolíticos. Sin embargo, en la práctica es más común observar la combinación de alteraciones hídricas, electrolíticas y ácido-básicas. Los datos clínico-patológicos suelen estar afectados no solamente por los problemas primarios y sus respuestas compensatorias secundarias, sino también por la terapia aplicada. Es importante considerar la presencia de enfermedades renales, uso de diuréticos o drogas nefrotóxicas, consumo de agua y alimento, trastornos que impidan el consumo normal de agua (trastornos neurológicos, lesiones en la cabeza, en el cuello, en la boca, lengua o faringe), obstrucciones en el tracto gastrointestinal o, simplemente, errores de manejo (tubos de agua quebrados o deficiencia de bebederos). También son importantes las causas de pérdidas de fluidos como vómito, diarrea, poliuria, sudoración excesiva ó diaforesis por ejercicio en equinos, heridas y quemaduras.

# CÓMO ES REALIZADA LA HOMEOSTASIS ELECTROLÍTICA

El Na<sup>+</sup> es el principal catión extracelular, mientras que el K<sup>+</sup> y el Mg<sub>2</sub><sup>+</sup> son los principales cationes intracelulares. El Cl y el bicarbonato (HCO<sub>3</sub>) son los aniones que predominan en el espacio extracelular, al tiempo que las

proteínas y el fosfato (HPO<sup>2-</sup><sub>4</sub>) son los principales aniones intracelulares. El sodio contribuye principalmente para la presión osmótica del plasma. El Ca<sup>2+</sup>, el Mg<sup>2+</sup>, las proteínas y los fosfatos contribuyen para la presión osmótica del fluido intracelular.

Las concentraciones de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> son mantenidas por la bomba Na K ATPasa de las membranas plasmáticas, la cual transporta de forma activa el Na<sup>+</sup> para el exterior de las células y el K<sup>+</sup> para el interior. La membrana plasmática tiene una permeabilidad muy limitada para los fosfatos orgánicos y para las proteínas.

El riñón es el órgano más importante en la regulación del volumen y la composición de los fluidos corporales. Las unidades funcionales del riñón, los nefrones, realizan tres procesos: (a) ultrafiltración, a través de los capilares glomerulares; (b) reabsorción selectiva de fluidos y de solutos en los túbulos proximales, asa de Henle, túbulos distales y túbulos colectores; y (c) secreción selectiva de solutos en el lumen de los túbulos proximal y distal. El volumen total del filtrado glomerular diario en el humano es de 180 L y la reabsorción es de 179 L, produciendo aproximadamente 1 litro de orina. En torno del 75% del Na<sup>+</sup>, del Cl y del agua del filtrado glomerular son reabsorbidos en los túbulos proximales. El resto es reabsorbido a lo largo de la asa de Henle, túbulos contorsionados distales y túbulos colectores.

La reabsorción de sodio en los túbulos es realizada por 3 mecanismos:

- (a) El sodio es transportado del lumen para el interior de la célula tubular debido al gradiente químico presente, siendo inmediatamente enviado, de forma activa, para el espacio intersticial, mediante la bomba Na K ATPasa, proceso favorecido por la aldosterona:
- (b) Intercambio de Na<sup>+</sup> presente en el líquido luminal del túbulo por el H<sup>+</sup> del interior de la célula tubular, mediante un transportador de membrana antiport; y
- (c) Entrada del sodio impulsado por iones Cl<sup>-</sup>, los cuales están en la luz del túbulo con gradiente favorable para que sean transportados para la célula tubular.

Los aniones (Cl<sup>-</sup>, HPO<sup>2-</sup><sub>4</sub>) son reabsorbidos pasivamente debido al gradiente eléctrico preestablecido por la transferencia de Na+. El agua pasa también pasivamente con el soluto (Na+) y el ajuste restante es realizado por las hormonas vasopresina y aldosterona.

La homeostasis del K<sup>+</sup>, el principal catión intracelular, es regulada de forma diferente al Na<sup>+</sup>. El mecanismo renal está más orientado para la prevención de la hipercalemia (aumento de la concentración plasmática de potasio), la cual puede generar problemas cardíacos, y menos orientado para la prevención de la hipocalemia. El K<sup>+</sup> es secretado en el túbulo distal, aunque 85a 90% del K<sup>+</sup> filtrado sea reabsorbido en el túbulo proximal por mecanismos de transporte activo. El proceso de secreción es pasivo, obedeciendo a un gradiente, ya que la luz tubular se encuentra electronegativa debido a la reabsorción activa del Na<sup>+</sup>. También puede haber excreción activa de K<sup>+</sup> en los ductos colectores.

La secreción tubular del K<sup>+</sup> es regulada por: (a) el K<sup>+</sup> intracelular, (b) la aldosterona, por favorecer la reabsorción activa de Na+, (c) la tasa de flujo urinario (mayor flujo, mayor excreción), y (d) el estado ácido-básico, donde la alcalosis provoca salida de protones H<sup>+</sup> y entrada de K<sup>+</sup> en las células, llevando a un aumento del K<sup>+</sup> intracelular y una disminución del K<sup>+</sup> plasmático (hipocalemia), ocurriendo mayor excreción de K<sup>+</sup> renal debido al aumento de este ion en las células tubulares.

# **DISTURBIOS DEL SODIO**

#### **HIPERNATREMIA**

La hipernatremia o aumento del sodio plasmático está casi siempre asociada a la elevación de la osmolaridad en el plasma. Ocurre en animales deshidratados cuando las pérdidas de agua exceden a las pérdidas de electrolitos como en los siguientes casos:

- (a) Fases iniciales de vómito, diarrea, peritonitis, pancreatitis y enfermedad renal
- (b) Quemaduras cutáneas, fiebre, excesiva temperatura ambiental
- (c) Causas yatrogénicas: uso exagerado de diuréticos, nutrición parenteral, administración de solución salina hipertónica o bicarbona-

to de sodio, con restricción de agua de beber, intoxicación con sal combinada con falta de agua

- (d) Respiración jadeante por calor o ejercicio físico intenso
- (e) Diabetes insípida, central y nefrógena, si hay restricción de agua
- (f) Falta de agua de beber
- (g) Diabetes mellitus
- (h) Exceso de mineralocorticoides (hiperaldosteronismo).

El exceso de sodio en el plasma viene acompañado de aumento en el agua corporal, provocando una sobrehidratación isotónica que causa hipertensión y edema generalizado. El problema primario, en esos casos, es la retención de sodio. Secundariamente, el exceso de agua, retenida o ingerida para diluir el sodio, resultará en problemas tales como insuficiencia cardíaca congestiva, hipoalbuminemia y fibrosis hepática. Antes que el edema sea visible, debe ocurrir una expansión del volumen extracelular de por lo menos 30%. La terapia de fluidos con sodio en pacientes con daño renal es causa yatrogénica de hipernatremia que puede llevar al edema.

La intoxicación con sal puede ocurrir en animales que pastan cerca de pantanos de agua salobre o en alimentos contaminados o por uso de piensos con exceso de sal como sucede en porcinos, siempre que no se suministre agua dulce. En la intoxicación con sodio aparecen signos neurológicos debido al edema del córtex cerebral por aumento del fluido cerebro-espinal, cuadro más observado en porcinos. Otros signos observadas son debilidad, letargo, sed, irritabilidad, depresión, ataxia, mioclonía y coma. Esos signos aparecen cuando la concentración plasmática de Na alcanza niveles superiores a 170 mmol/L (valor de referencia= 132-155 mmol/L) y son debidos a la deshidratación neuronal ya que el agua intracelular se desplaza para el espacio extracelular.

La determinación de sodio plasmático ayuda en el diagnóstico. La orina también da información valiosa, pues la densidad urinaria puede estar aumentada (>1.035) ya que la hipernatremia causa liberación de ADH, la cual aumenta la reabsorción tubular de agua, concentrando la orina.

El tratamiento de la hipernatremia envuelve la corrección de la causa primaria y, eventualmente, el uso de soluciones hipotónicas de NaCl (0,45%) + dextrosa (2,5%), de forma lenta para evitar la muerte por edema cerebral (manifestado por convulsiones). El edema cerebral ocur-

re por traslocación del fluido extracelular al interior de la neurona cuando la administración de fluido es rápida. El objetivo del tratamiento es restaurar el volumen extracelular en la hipernatremia con deshidratación severa pudiendo usarse solución salina (0,9%) para expandir el volumen plasmático. La medida de Na en el plasma es útil para evaluar el éxito del tratamiento. Si la hipernatremia persiste, puede ser calculado el déficit de agua a través de la siguiente fórmula:

$$D = 0.6 \times PC \times [1 - (Na^{+}d / Na^{+}p)]$$

Donde D corresponde al déficit de agua (L), PC corresponde al peso corporal (kg), Na<sup>+</sup>d es la concentración de Na deseada y Na<sup>+</sup>p la concentración de Na presente. De cualquier forma, la corrección oral es preferible en caso de déficit de agua, caso esto sea posible.

#### **HIPONATREMIA**

El sodio movilizable está localizado en el espacio extracelular, el cual contiene aproximadamente 2/3 del sodio del cuerpo. El restante del sodio está en los huesos de forma no movilizable.

Una falsa hiponatremia pode ocurrir en cuadros de hiperlipidemia y de hiperproteinemia. Lípidos y proteínas, cuando están en altas cantidades, ocupan un espacio significativo en el plasma. Una vez que la medición de los electrolitos es hecha en la fracción acuosa del plasma, en estos casos, a pesar de la cantidad total de sodio estar normal relativamente al volumen de plasma, su concentración estará disminuida. De la misma forma, se observa falsa hiponatremia en la hiperglucemia, pues la glucosa en exceso provoca aumento en la osmolaridad del plasma e induce el desplazamiento de agua del espacio intracelular para el plasmático, diluyéndolo. El sodio plasmático disminuye 1,6 mmol/L para cada aumento de la concentración de glucosa de 100 mg/dL.

Los cambios en el equilibrio hídrico son los principales responsables por los cambios en la concentración de sodio. Así, la hiponatremia (Na < 140 mmol/L) puede ser considerada como un exceso relativo de agua. Entre las causas de hiponatremia están:

- (a) Pérdidas en el volumen efectivo circulante: en este caso, inicialmente ocurre hipernatremia cuando hay pérdida significativa de agua debido a vómito, diarrea, sudoración excesiva (equinos), dermatitis exfoliativa, quemaduras, terapia diurética o insuficiencia adrenal (hipoaldosteronismo). Sin embargo, la deshidratación induce respuestas neuro-hormonales que resultan en aumento del consumo de agua, vía aumento de la sed y la conservación renal de agua que resulta en hiponatremia compensatoria.
- (b) Hemorragias, compensadas por aumento en el consumo de agua.
- (c) Secuestro de fluidos que contengan sodio en cavidades: como resultado de ascitis, peritonitis, obstrucción intestinal, efusión pleural o ruptura de la vejiga.
- (d) Consumo excesivo de agua debido a problemas psicógenos (polidipsia primaria).
- (e) Enfermedad renal con deficiente reabsorción de Na<sup>+</sup>.
- (f) Deficiente secreción de vasopresina, situación en la cual no ocurre reabsorción de agua y de Na<sup>+</sup>.

Conocer la concentración de sodio en la orina es útil para ayudar a diferenciar los varios tipos de hiponatremias. En los casos de pérdidas de fluidos, como en la diarrea, vómito, hemorragias o quemaduras, la respuesta renal compensatoria mantiene una adecuada reabsorción de sodio y la orina tiene una baja concentración de sodio. En casos de hiponatremia con volumen circulante disminuido una alta concentración de sodio en la orina puede indicar insuficiencia renal. En la insuficiencia adrenal, la disminución de aldosterona provoca reducción en la reabsorción de sodio y en la excreción de potasio, ocurriendo hiponatremia con hipercalemia, al tiempo que la orina tiene una concentración de sodio elevada. En la deficiencia de vasopresina, la hiponatremia viene acompañada de altos niveles de sodio en la orina, ya que no ocurre reabsorción. En la polidipsia psicógena, la hiponatremia está acompañada de orina con baja concentración de sodio. La hiponatremia puede causar signos como anorexia, letargo ("enfermedad de la vaca triste"), taquicardia y trastornos musculares (mioclonías, calambres y convulsiones).

La deficiencia de sodio es rara en la dieta normal de los animales

monogástricos, pues la suplementación con sal es práctica común. En los rumiantes, en función de los vegetales ser bajos en sodio, puede eventualmente ocurrir deficiencia cuando no hay suplementación de sal. En vacas lactantes de alta producción ocurren pérdidas de sodio en la leche y, en dietas bajas de sal, puede acontecer deficiencia de sodio con hiponatremia. En las mastitis también aumentan las pérdidas de sodio en la leche.

El tratamiento de la hiponatremia envuelve fluidoterapia con soluciones isotónicas de NaCl (0,9%) en cantidad que permita reponer una concentración plasmática de sodio de 130 mmol/L o una osmolaridad de > 290 mOsm/kg. La medición de Na en el plasma permitiría adecuar la cantidad a suministrar mediante la siguiente fórmula:

$$Q_{Na} = 0.6 \times PC \times D_{Na}$$

Donde  $Q_{Na}$  corresponde a la cantidad de Na a ser repuesta (L), PC corresponde al peso corporal (kg) y  $D_{Na}$  corresponde al déficit de Na (mmol/L). El tipo de fluido usado va depender de la causa y de la severidad de la hiponatremia: en casos severos, solución salina (0,9%) y en casos moderados, solución de Ringer o Ringer lactato.

El cálculo de la osmolaridad del plasma es útil para diferenciar una hiponatremia falsa de una verdadera, utilizando la siguiente fórmula:

Osmolaridad plasma (mOsm/kg) =  $(2x[Na]^*)$ + [glucosa]\* + [urea]\* \* en mmol/L

En la hiponatremia verdadera, la osmolaridad es < 280 mOsm/kg (valor de referencia= 290-310).

# **DISTURBIOS DEL POTASIO**

Aproximadamente 95% del potasio movilizable se encuentra en el espacio intracelular. La relación K+intracelular/K+extracelular es mantenida mediante la bomba Na K ATPasa, la cual permite la salida de sodio y la entrada de potasio en las células. Este equilibrio mantiene la excitabi-

lidad neuro-muscular y cardíaca mediante la manutención del potencial de membrana de las células. Los cambios en la concentración de potasio tienen profundos efectos neuro-musculares causados por alteraciones en el potencial de membrana de las células. En general, la hipocalemia (disminución de la concentración plasmática de potasio) aumenta el potencial de membrana, produciendo un bloqueo por hiperpolarización que resulta en debilidad muscular y parálisis. En la hipercalemia (aumento de la concentración plasmática de potasio) disminuye el potencial de membrana causando hiperexcitabilidad.

La concentración de potasio en el plasma (referencia: 3.5-5.5 mmol/L) puede revelar tanto factores internos de equilibrio del potasio a través de las membranas celulares entre los fluidos extra e intracelulares, cuanto factores externos de equilibrio entre el consumo y la excreción de potasio. Sin embargo, las respuestas compensatorias a los cambios en el volumen circulatorio y el equilibrio ácido-básico pueden mostrar cuadros confusos o hasta contradictorios. Por ejemplo, en el caso de becerros con diarrea aguda, existe pérdida de fluidos y de electrolitos, entre ellos el potasio. Entretanto, la concentración plasmática de potasio en esos animales puede estar normal o incluso aumentada, como resultado de la deshidratación y de la acidosis, causados por la pérdida de sodio y la deficiencia renal para excretar H+. El aumento de H+ provoca acidosis, habiendo una tendencia a que el H+ en exceso entre al espacio intracelular con la equivalente salida de K+, el cual es movilizado para el espacio extracelular. El tratamiento en esos animales incluve terapia de fluidos y electrolitos (Na+, K+), aunque la concentración de potasio esté normal o elevada, pues la interpretación clínica debe evaluar el consumo y las pérdidas de fluidos, así como el estado renal y el equilibrio ácido-básico.

#### **HIPERCALEMIA**

Puede ser observada una falsa hipercalemia en muestras hemolizadas, especialmente en especies con alta concentración de potasio en los eritrocitos (vaca, caballo, cerdo, oveja). Se considera hipercalemia cuando la concentración de K plasmático es > 5,5 mmol/L. Las causas de hipercalemia pueden agruparse en:

(a) Traslocación de K entre espacios:

- acidosis metabólica o respiratoria
- deficiencia de insulina
- drogas beta-bloqueadoras (propranolol)

#### (b) Comprometimiento de la excreción renal de K:

- falla renal aguda
- insuficiencia renal crónica
- hipoadrenocorticismo
- obstrucción uretral
- ruptura de la vejiga

#### (c) Yatrogénicas:

- fluidoterapia con K en exceso o en pacientes con función renal comprometida
- diuréticos ahorradores de K
- inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (cartopril)
- inhibidores de las prostaglandinas (indometacina)
- digitálicos
- agonistas alfa-adrenérgicos (fenilpropanolamina)

#### (d) Comprometimiento muscular:

- necrosis de tejidos
- lesiones musculares
- ejercicio exagerado

En la hipercalemia son observadas arritmias cardíacas y debilidad muscular. El aumento de K causa disminución del potencial de la membrana muscular afectando su repolarización y alterando la excitabilidad del músculo. La medición de K en el plasma (valor de referencia= 3,5-5,0 mmol/L) y el electrocardiograma ayudan en el diagnóstico.

El tratamiento en la hipercalemia, además de revisar la causa primaria, puede incluir fluidoterapia adicional dependiendo de la causa. Así, en acidosis puede ser suministrada solución de bicarbonato de Na y en la obstrucción urinaria se recomienda la aplicación de insulina (0,5 U/kg) y de solución de glucosa al 5%. La insulina favorece la entrada de K en las células, pero tiene que ser usada con glucosa para prevenir la hipoglucemia.

#### **HIPOCALEMIA**

La hipocalemia es relativamente frecuente en los animales domésticos como resultado de la pérdida de los depósitos de potasio o de la redistribución de potasio entre los espacios extra e intracelulares. Se configura hipocalemia cuando la concentración plasmática de K es < 3,5 mmol/L. Entre las principales causas de hipocalemia están:

- (a) pérdidas de origen gastrointestinal por vómito y diarrea;
- (b) pérdidas renales por alteración de la función tubular renal;
- (c) deficiencia de potasio en la dieta, la cual es rara, pues el potasio está en concentración relativamente alta en los alimentos para animales. Sin embargo, la compensación renal ante una deficiencia alimentaria o una pérdida de potasio, no es muy eficiente;
- (d) movimiento de potasio del espacio extracelular para el intracelular en alcalosis aguda, cuando el H+ intracelular tiende a salir de las células para compensar la baja de H+, debiendo entrar potasio para mantener el potencial de membrana;
- (e) uso exagerado de diuréticos excretores de potasio, como los de asa o la furosemida;
- (f) exceso de mineralocorticoides (hiperadrenocorticismo);
- (g) tratamiento inadecuado de insulina en pacientes diabéticos.

Una falsa hipocalemia puede ocurrir en hiperlipidemia, hiperproteinemia, hiperglicemia e azoemia, principalmente en mediciones por método seco.

La hipocalemia puede causar, además de la alteración (aumento) en el potencial de membrana, disminución en el volumen intracelular y alteración del pH intracelular, el cual es acidificado por la entrada de H<sup>+</sup> para compensar la salida de K<sup>+</sup>. También hay alteraciones de la actividad de enzimas dependientes de K<sup>+</sup>. Los signos clínicos incluyen debilidad muscular, arritmias cardíacas, rabdomiólisis, alteraciones renales (poliuria) y calambres. En miopatía hipocalémica hay aumento de la actividad de creatina quinasa (CK) plasmática.

El tratamiento de la hipocalemia incluye la corrección de la causa primaria y, eventualmente, corrección con soluciones de KCI (varían de 7,5% a 20%) administrados de forma muy lenta para evitar arritmia cardíaca. El tratamiento con fluidos es indicado cuando la concentración de K en el plasma es < 3 mmol/L o dependiendo de los síntomas. La medición de K plasmático ayuda en la cantidad de KCI a suministrar, la cual no debe exceder 0,5 mmol/kg/hora. La suplementación oral de K es preferible. Los plátanos son una buena fuente de K.

## **DISTURBIOS DEL CLORO**

#### **HIPERCLOREMIA**

La hipercloremia (exceso de concentración plasmática de Cl<sup>-</sup>) con aumento proporcional de sodio, es observada en la deshidratación. La hipercloremia sin aumento proporcional de sodio es observada en la acidosis metabólica y en la alcalosis respiratoria compensada. Para entender las alteraciones del cloro debe considerarse que su concentración varía inversamente con la concentración de bicarbonato (HCO $_3$ -). Así, en la alcalosis respiratoria hay disminución de la pCO $_2$  y la compensación incluye la excreción renal de bicarbonato, la cual está asociada con aumento de la reabsorción de Cl<sup>-</sup>. La acidosis metabólica hiperclorémica puede estar asociada con una diferencia aniónica normal o baja y puede ser vista como una respuesta compensatoria a una alcalosis respiratoria primaria.

#### **HIPOCLOREMIA**

Casos de hipocloremia con disminución simultánea de sodio son observados en la sobrehidratación. Cuando no hay disminución proporcional en la concentración de sodio, la hipocloremia está asociada a una alcalosis metabólica (aumento de bicarbonato se relaciona con disminución de Cl<sup>-</sup>) o a la compensación de una acidosis respiratoria. En la acidosis respiratoria hay aumento de la pCO<sub>2</sub> y la compensación es hecha por el aumento de la retención de bicarbonato, con pérdida de Cl<sup>-</sup>.

### **BIBLIOGRAFÍA**

ARGENZIO R.A. Pathophysiology of neonatal calf diarrhea. Vet. Clin. North Am. (Food Anim. Pract). v.1, p.461-469, 1985.

BOUDA J., DOUBEK J., MEDINA-CRUZ M., PAASCH M.L., DVORAK R, SOSKA V. Pathophysiology of severe diarrhea and suggested intravenous fluid therapy in calves of different age under field conditions. Acta vet. (Brno) v.66, p.87-94, 1997.

DIBARTOLA, S.P. (ed.) Fluid therapy in small animal practice. 2 ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000.

FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. Water metabolism and diabetes insipidus. In: FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. (Eds.). Canine and Feline endocrinology and reproduction. 3rd Ed. Missouri: Saunders, p. 2-44, 2004.

GANONG, W.F. Review of medical physiology. 22nd Ed. New York: McGraw-Hill, 2005. p. 912.

HOUPT, R.T. Água e eletrólitos. In: REECE, W.O (Ed.). Dukes: Fisiologia dos Animais Domésticos. 12ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 11-23, 2006.

KASARI T.R. Metabolic acidosis in diarrheic calves: The importance of alkalinizing agents in therapy. Vet. Clin. North Am. (Food Anim Pract.) v.6, p.29-43, 1990.

MICHELL A.R., BYWATER R.J., CLARKE K.W., HALL L.W, WATERMAN, A.E. Veterinary Fluid Therapy. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1989.

MONTIANI F., PACHALY J.R. Manual de fluidoterapia em pequenos animais. Sión Paulo: Ed. Guará, 2000. 80p.

NICHOLS, R. Polyuria and polydipsia. Diagnostic approach and problems associated with patient evaluation. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, v. 31, n. 5, p. 833-844, 2001.

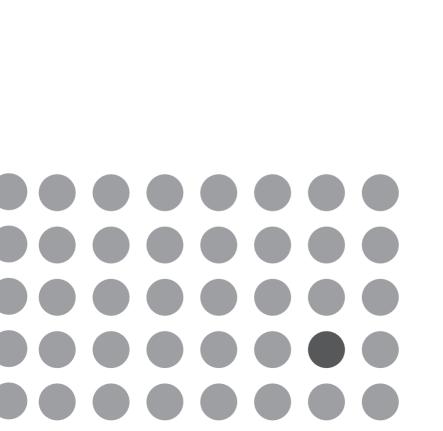
PANCIERA, D.L.; CARR, A.P. Endocrinologia para o clínico de pequenos animais. São Paulo: Roca, p. 176, 2007.

PETERSON, M.E.; NICHOLS, R. Investigation of polyuria and polydipsia. In: MOONEY, C.T.; PETERSON, M.E. (Eds.). BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology. 3rd Ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Medical Association, p. 16-25, 2004.

ROUSSEL A.J., KASARI T.R. Using fluid and electrolyte replacement therapy to help diarrheic calves. Vet. Med. v.85, p.303-311. 1990.

SAMSON, W.K. The posterior pituitary and water metabolism. In: GRIFFIN, J.E.; OJEDA, S.R. (Eds.). Textbook of endocrine physiology 5th Ed. New York: Oxford University Press, p. 147-166, 2004.

WATSON, A.D.J. A polidipsia e a poliúria. Waltham Focus. Nov , p. 27-31, 2005.





# TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BÁSICO

# COMO ES REALIZADO EL EQUILIBRIO ÁCIDO-BÁSICO

En el organismo animal, el pH del medio puede afectar la interacción iónica entre las biomoléculas, debiendo, por tanto, tener mecanismos rigurosos de control. De especial importancia es la interacción iónica que puedan tener las proteínas, ya que su actividad puede ser afectada en función del pH, principalmente cuando se trata de la acción catalítica de las enzimas, de la acción biológica de las hormonas o de los anticuerpos. El pH también puede afectar el equilibrio de las reacciones de óxidoreducción en las cuales hay transferencia de H<sup>+</sup> entre las coenzimas. Los sistemas que controlan el equilibrio ácido-básico son llamados sistemas tampón o amortiguadores (*buffer*). Estos sistemas reducen las variaciones en el pH en las soluciones en que pueden ocurrir cambios en la concentración de ácidos o de bases.

El pH de la sangre mantiene valores estrechos, entre 7,35 a 7,45, siendo que el pH compatible con la vida es de 6,8 a 7,8. El pH intracelular varía en función de la célula. En el eritrocito este valor es de 7,2, mientras que en otras células puede llegar a 7,0. Las células musculares constituyen una excepción, pues en ejercicio prolongado el pH puede caer a 6,0 debido a la acumulación de ácido láctico. El interior del estómago también constituye un extremo, pues los valores de pH pueden estar en torno de 2,0 siendo más ácido en carnívoros que en rumiantes.

Los fluidos del organismo mantienen constante su pH por acción de varios tipos de control. Primero por los sistemas tampón y, complementariamente, por eventos equilibradores a nivel pulmonar, mediante el intercambio gaseoso de  $O_2$  y  $CO_2$  y, a nivel renal, a través de la excreción de  $H^+$  y la reabsorción de  $HCO_3$ , procesos que ocurren en mayor o menor grado según el medio sea ácido o alcalino.

En el fluido intracelular los tampones más relevantes son los grupos fosfato y las proteínas. La actividad amortiguadora de estas últimas es consecuencia de la presencia de grupos disociables contenidos en residuos de aminoácidos ácidos (glutámico, aspártico) y básicos (lisina, histidina). También colaboran algunos nucleótidos, como el ATP, que tiene grupos fosfatos disociables. El sistema tampón fosfato opera con los fosfatos monobásico ( $H_2PO_4^{-1}$ ) y dibásico ( $HPO_4^{-2}$ ), siendo el primero un ácido débil y el segundo la base conjugada del tampón. Este sistema tiene un límite para su capacidad amortiguadora, determinado por el consumo de uno de los componentes. Siendo el pKa de este sistema de 6,86 su actividad tampón más eficiente está localizada en los pHs entre 6,1 y 7,7 intervalo adecuado para el pH intracelular (7,0 7,4).

En el espacio extracelular funciona como tampón el sistema ácido carbónico/bicarbonato, de acuerdo a la ecuación:

Este par ácido-base, de forma aislada (in vitro), tiene un pKa de 3,7 lo que lo haría poco eficiente como tampón en las condiciones del pH de la sangre. Sin embargo, in vivo este tampón tiene como importante característica que uno de sus componentes, el ácido carbónico ( $H_2CO_3$ ), es formado a partir de  $CO_2$  e  $H_2O$ , en una reacción reversible por la acción de la enzima anhidrasa carbónica, que se encuentra prácticamente en todas las células del organismo:

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3$$

A su vez, el CO2 es un gas disuelto en la sangre, que tiene intercambio en los pulmones con el aire que está en los alvéolos:

$$CO_2$$
 (ar)  $\leftrightarrow CO_2$  (sangre)

La nueva ecuación del sistema será, por tanto:

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H CO_3^- + H^+$$

Suprimiendo el H<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>, resulta en la siguiente ecuación:

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H^+ + HCO_3$$

Esta ecuación es más realista una vez que el equilibrio de la reacción  $CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3$  está más inclinado para la izquierda, debido a que el valor de la relación  $H_2CO_3/CO_2$  en la sangre es de 1:200. La proporción normal de  $HCO_3/CO_2$  en la sangre es de 20:1. Como la concentración de agua en el plasma es virtualmente constante, la reacción y su constante de equilibrio pueden ser expresadas así:

La Keq de esta ecuación corresponderá a:

$$K_{eq} = \frac{[H^+][HCO_3^-]}{[CO_2]} = 7,95 \times 10^{-7}$$

De esta forma, el valor del pK para el sistema bicarbonato es modificado a 6,1 dejándolo más efectivo en el pH de 7,4 valor que prevalece en el plasma sanguíneo de los mamíferos. El valor normal de la concentración de  ${\rm HCO_3}^-$  en la sangre es de 24 mM y el valor normal de p ${\rm CO_2}$  es de 40 mmHg. La conversión de la presión del gas (en mmHg) para concentración del gas disuelto (en mM) se hace multiplicando por el factor 0.03. Así:

$$pCO_2 \text{ (mmHg) x 0,03 = [CO}_2 \text{ (mM)}$$

Mediante la ecuación de Henderson-Hasselbalch aplicada para el sistema HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>/CO<sub>2</sub>, puede ser calculado el pH de la sangre así:

$$pH = pK_a + log - \frac{[HCO_3]}{[CO_2]}$$

pH = 6,1 + log 
$$\frac{[24]}{[0,03 \times 40]}$$
  
pH = 6,1 + log 24 - log 1,2  
pH = 6,1 + 1,38 - 0,079  
pH = 7,4

De forma que en el sistema tampón bicarbonato puede considerarse como componente ácido el CO<sub>2</sub>, el cual no es propiamente un ácido, sino un anhídrido ácido, mientras que el ión bicarbonato corresponde a la base conjugada.

### Control respiratorio del tampón bicarbonato

Aunque el sistema  $HCO_3$ / $CO_2$  actúe como tampón en el intervalo de pH entre 5,1 y 7,1 según se deduce de su pK<sub>a</sub> (6,1), él es efectivo en un intervalo más amplio debido a la remoción del componente ácido ( $CO_2$ ) en la respiración.

En un sistema tampón típico (HA  $\leftrightarrow$  H<sup>+</sup> + A<sup>-</sup>), cuando ocurre aumento de H<sup>+</sup>, la reacción es desplazada para la izquierda, aumentando la [HA] y disminuyendo la [A<sup>-</sup>]. Por tanto, la relación [A<sup>-</sup>]/[HA] disminuye. Según la ecuación de Henderson-Hasselbalch, la disminución de ese cociente causa disminución del pH (acidificación). Sin embargo, si la fracción [HA] está siendo constantemente retirada, la relación [A<sup>-</sup>]/[HA] permanecerá estable y el pH sufrirá menor alteración. Esto es lo que ocurre en el sistema HCO $_3$ -/CO $_2$ , en el cual el CO $_2$  (equivalente a la fracción HA) es eliminado por la respiración. Por tanto, la relación HCO $_3$ -/CO $_2$  cambia poco y el pH es menos alterado. La retirada de una fracción del sistema significa que el sistema es abierto. Cuando ocurre adición de base (OH·), esta es neutralizada por el ácido carbónico, el cual es convertido en bicarbonato. La concentración del bicarbonato es controlada por el riñón mediante su reabsorción en los túbulos.

El sistema  $HCO_3^-/CO_2$  es complementado, aún, por otros sistemas. En el caso de un aumento de  $CO_2$  (acidosis), el exceso de  $H^+$  producido es retirado por el sistema de las proteínas o del fosfato. En ese caso, el  $HCO_3^-$  aumenta más que el  $H^+$ , pues este último es removido por excreción renal, favoreciendo el aumento de pH. Por otro lado, si ocurre una disminución de  $CO_2^-$  la reacción compensatoria en el sentido  $H^+ + HCO_3^- \to CO_2^-$  es favorecida por el aumento de  $H^+$  a través de la disociación de los grupos  $H^-$ proteínas y  $H_2PO_4^-$ .

El equilibrio del sistema bicarbonato no depende solamente de la concentración de  $HCO_3$ , sino también de la concentración de  $CO_2$ , la cual, a su vez, determina la concentración de  $H_2CO_3$ . La concentración sanguínea de  $CO_2$  depende de la frecuencia y de la intensidad de la respiración, la cual es regulada por el sistema nervioso central, en el centro respiratorio, y por otros centros de los grandes vasos (cuerpos aórtico y carotideo). Estos centros son sensibles a variaciones en el pH sanguíneo y la presión parcial de  $CO_2$  arterial  $(pCO_2)$ . Cuando el pH tiende a disminuir (acidosis), es estimulada la respiración, disminuyendo la presión alveolar de  $CO_2$  y, por tanto, disminuyendo la concentración de  $CO_3$ 0 extracelular. Cuando existe tendencia a la elevación del pH (alcalosis), la frecuencia respiratoria disminuye, con el consecuente aumento de la  $CO_3$ 1 alveolar y de la concentración de  $CO_3$ 2.

Adicionalmente, el sistema bicarbonato aumenta su eficiencia en mantener el pH constante en la sangre debido a la presencia de los eritrocitos, ya que el  $\rm H_2CO_3$  puede entrar en ellos y reaccionar con la hemoglobina (Hb), en la siguiente reacción:

$$H_2CO_3 + Hb \leftrightarrow HCO_3^- + HbH^+$$

En los eritrocitos la hemoglobina funciona como tampón en forma seis veces más efectiva que las otras proteínas, debido a su alta concentración en esas células y a sus 38 residuos de histidina. Para captar H<sup>+</sup>, la hemoglobina debe estar desoxigenada, forma en la cual es encontrada en los capilares venosos que reciben el CO<sub>2</sub> proveniente de los tejidos.

## Control renal del tampón bicarbonato

Además de los controles mencionados, el pH extracelular también puede ser regulado vía renal, mediante la excreción de iones H<sup>+</sup> y la reabsorción de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Este evento puede ser realizado por tres mecanismos inter-relacionados, en los cuales están comprometidos tres compartimientos: la sangre, la célula tubular renal y la luz tubular. Los mecanismos incluyen: (a) reabsorción de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>/excreción de H<sup>+</sup>; (b) excreción de ácido; (c) excreción de amonio (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

La reabsorción de bicarbonato comprende la formación de  $H^+$  y  $HCO_3^-$  a partir de  $CO_2$  y  $H_2O$  en las células tubulares, por acción de la enzima

anhidrasa carbónica. El H<sup>+</sup> es excretado en la luz tubular, en parte de forma pasiva por gradiente electroquímico, y en parte de forma activa a cambio del ión Na<sup>+</sup> (sistema *antiport*), mientras que el bicarbonato sigue para el espacio intersticial y, posteriormente, para la sangre.

Sustancias con acción inhibitoria sobre la anhidrasa carbónica, como las sulfonamidas, reducen la formación de  $\mathrm{CO}_2$ , a partir del  $\mathrm{H_2CO}_3$ , en la luz tubular, además de la formación del  $\mathrm{H_2CO}_3$ , a partir del  $\mathrm{CO}_2$ , en el interior de la célula tubular. De esta forma, la reabsorción del ión bicarbonato queda comprometida, causando una acidosis de tipo metabólica, por pérdida de base.

El ión H<sup>+</sup> presente en el fluido tubular puede reaccionar con:

- (a)  ${\rm HCO_3}$  para formar  ${\rm H_2CO_3}$ , el cual es convertido en  ${\rm CO_2}$  y  ${\rm H_2O}$  (en ese caso ocurre reabsorción de  ${\rm CO_2}$ , o sea en últimas, reabsorción de bicarbonato);
- (b)  $HPO_4^{2-}$  para formar  $H_2PO_4^{-}$ , el cual es excretado como ácido titulable; o
- (c)  $\mathrm{NH_3}$ , el cual proviene de la desaminación de la glutamina en la célula tubular, para formar amonio  $(\mathrm{NH_4}^+)$ , compuesto que no es reabsorbido y es excretado por la orina.

Los carnívoros tienen la orina más ácida (pH 6,0 a 7,0) que los herbívoros (pH 7,0 a 8,5), en función de la mayor excreción de H<sup>+</sup> proveniente de la mayor cantidad de aminoácidos proteicos en la dieta. La excreción de ácido titulable requiere la reabsorción del catión correspondiente (Na<sup>+</sup>) para mantener la neutralidad. En casos de acidosis, la concentración de Na<sup>+</sup> puede, sin embargo, estar disminuida debido a la excreción de K<sup>+</sup>, aunque la excreción de este catión es bien regulada y en seguida debe funcionar el mecanismo de excreción de amonio, para evitar una hipocalemia, que llevaría al fallo cardíaco. En la alcalosis, la reabsorción renal de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, así como la excreción de H<sup>+</sup> están disminuidas.

#### Otros órganos que intervienen en el equilibrio ácido-básico

#### Hígado

Durante el ejercicio físico intenso, la necesidad de producción de energía por las células musculares es mayor que el aporte de O2, no permitiendo que toda la glucosa sea metabolizada en el ciclo de Krebs. Así, por lo menos parte de la energía necesaria deberá ser producida por la metabolización anaeróbica de la glucosa, con producción de lactato. Este exceso de lactato producido en los músculos es transportado por el sistema circulatorio hasta el hígado, donde será utilizado para síntesis de glucosa (gluconeogénesis). La glucosa resultante podrá, entonces, ser almacenada en forma de glucógeno hepático o, en caso que la demanda energética requiera que la glucemia sea repuesta, la glucosa será colocada nuevamente en circulación para ser captada por el tejido muscular. También en el músculo, la glucosa podrá ser utilizada para almacenamiento, en la forma de glucógeno o metabolizada para suplir la demanda energética.

Esta interconversión cíclica de lactato en glucosa es llamada ciclo de Cori. De esta forma, el hígado es responsable por retirarun ácido orgánico en circulación y convertirlo en una sustancia neutra (glucosa), reduciendo la acidificación sanguínea provocada por el ejercicio. Bajo el punto de vista fisiológico, es probable que el ciclo de Cori, así descrito, solamente ocurra en períodos de ayuno, situación en la cual el metabolismo hepático está dirigido para la gluconeogénesis.

En condiciones normales, el lactato también es producido de forma masiva por los eritrocitos, células que por no poseer mitocondrias son obligadas a hacer glucólisis anaeróbica. El lactato así producido puede ser captado por el hígado o por diversos otros tejidos y metabolizado para producción de energía.

## Estómago

El pH del jugo gástrico normalmente es inferior a 2,0. El ácido clorhídrico responsable por este pH extremadamente ácido es secretado por las células parietales de la mucosa gástrica. En un mecanismo de transporte activo, iones H<sup>+</sup> son bombeados para el interior de la cavidad estomacal contra un gradiente de concentración de aproximadamente 10<sup>-7</sup> M en el interior de la célula parietal a 10<sup>-0,4</sup> M en el lumen del

estómago. La fuente inmediata de estos protones (H<sup>+</sup>) es el ácido carbónico, que al disociarse genera también el ión bicarbonato, el cual será transportado para el fluido intersticial y, posteriormente, para la sangre, con la concomitante entrada de un ión Cl<sup>-</sup> en la célula parietal.

El ácido clorhídrico no es secretado como tal, sino en un proceso donde los iones H<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup> son transportados por procesos diferenciados para la cavidad del estómago. El Cl<sup>-</sup> que difunde pasivamente del interior de la célula parietal es activamente transportado del fluido intersticial para esta por dos mecanismos: cambio por el ión bicarbonato (sistema *antiport*) y entrada acoplada junto con el Na<sup>+</sup>. El ácido carbónico (que se disocia en H<sup>+</sup> y bicarbonato) es originado del CO<sub>2</sub> y el agua, en una reacción catalizada por la enzima anhidrasa carbónica. Es relevante resaltar que en el proceso de producción de jugo gástrico, hay una alcalinización asociada del plasma sanguíneo (por el bicarbonato), constituyendo la llamada *onda alcalina* posterior a las refecciones.

## TRASTORNOS ÁCIDO-BÁSICOS

Las alteraciones ácido-básicas de la sangre pueden ser debidas a uno de cuatro posibles estados: acidosis respiratoria, acidosis metabólica, alcalosis respiratoria y alcalosis metabólica. Alteraciones mixtas también son posibles. En rumiantes puede ocurrir acidosis láctica de origen ruminal en situaciones de errores de manejo en la alimentación con prevalencia de consumo de concentrados, así como alcalosis ruminal en casos de utilización de urea en la alimentación. El principal ácido de la sangre está representado por el  ${\rm CO_2}$  y la principal base por el bicarbonato ( ${\rm HCO_3}$ -). Las principales alteraciones del equilibrio ácido-básico, los respectivos parámetros alterados y las respuestas compensatorias son mostrados en la Tabla 1. Los principales cuadros patológicos que cursan con desequilibrios ácido-básicos e hidroelectrolíticos son presentados en la Tabla 2.

# **ACIDOSIS METABÓLICA**

## Etiología

La acidosis metabólica es el problema más frecuente de desequilibrio ácido-básico en veterinaria y está caracterizada por una caída en el pH y en la concentración de HCO<sub>3</sub>. Puede ser causada por el aumento de

iones H<sup>+</sup> o por la pérdida de bicarbonato. Entre las principales causas pueden contarse:

- Acumulación de ácido láctico en casos de ejercicio exagerado o en estados hipóxicos
- Aumento de cuerpos cetónicos (ácidos acetoacético y beta hidroxibutírico) en el ayuno prolongado, en la diabetes mellitus, en la cetosis de vacas en lactación o en la toxemia de la gestación en ovejas y cabras con gestación gemelar avanzada
- Pérdida de HCO<sub>3</sub>- debida a fallos renales que llevan a una menor capacidad para su reabsorción o para la excreción de H<sup>+</sup>
- Pérdida de HCO3 en diarrea severa
- Ingestión de salicilatos, paraldehído, metanol o etilenglicol
- En rumiantes es frecuente la presentación de acidosis láctica ocasionada por la rápida fermentación de glúcidos solubles (concentrados) ingeridos súbitamente por animales adaptados o no. La producción de lactato en el rumen puede aumentar en más de 200 veces comparado con dietas de pasto. El pH del rumen puede caer del valor normal (6,0-7,0) a valores inferiores a 5,0.
- Sialorrea con disfagia en vacuno, en el caso de obstrucciones esofágicas, lo cual impide el acceso del bicarbonato salivar al rumen, imposibilitándose así neutralizar los ácidos producidos durante la fermentación ruminal.

Tabla 1. Desequilibrios ácido-básicos y respuestas compensatorias.

		ACIDOSIS			ALCALOSIS				
	Valor	METABÓLICA		RESPIRATORIA		METABÓLICA		RESPIRATORIA	
PARÁMETRO	normal	NC	С	NC	С	NC	С	NC	С
рН	7,4	<b>↓</b>	=	1	=	<b> </b> ↑	=	1	=
$[HCO_3^{-}] / [CO_2^{-}]$	20	↓	=	↓	=	<b> </b> ↑	=	1	=
$[HCO_3^-]$ (mEq/I)	24 a 27	U	O	=	仓	0	0	=	$\hat{\mathbf{T}}$
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	40	=	Û	0	0	=	û	O	O

Las flechas indican los aumentos ( $\downarrow$ ) o las disminuciones ( $\uparrow$ ) en los respectivos parámetros. Aquellos no alterados son indicados por (=). Las flechas correspondientes a los parámetros alterados por la causa primaria del trastorno ácido-básico están indicadas por ( $\mathbf{0}$ ) o ( $\mathbf{0}$ ), y las correspondientes a las respuestas compensatorias están indicadas por ( $\mathbf{1}$ ) o ( $\mathbf{1}$ ). NC, no compensada; C, compensada.

Endógenamente, el lactato puede surgir de cuadros de lleven al desencadenamiento de procesos fermentativos anaeróbicos para la producción de energía. En el choque hipovolémico, debido a un avanzado cuadro de deshidratación, como ocurre en las diarreas intensas, en especial en neonatos, el organismo disminuye la circulación sanguínea periférica para órganos no-vitales (musculatura y piel), generando ácido láctico en exceso, dado que ante la ausencia de oxígeno en la zona, la glucólisis ocurre en condiciones anaerobias, explicando la génesis del ácido.

La menor eliminación de iones H<sup>+</sup> por los riñones, como ocurre en ciertas lesiones tubulares o en la hipoperfusión, colabora decididamente para la instalación de acidosis metabólica. Cuadros diarreicos agudos causan pérdida considerable de bicarbonato. Además de bicarbonato y otros electrolitos importantes, como sodio, potasio y cloruros, las heces diarreicas causan depleción de agua en el organismo, que invariablemente provocan hemoconcentración. Animales con lesiones bucales crónicas que cursan con sialorrea continuada pueden tener acidosis metabólica por pérdida de bicarbonato salivar.

El cuadro clínico resultante de una acidosis metabólica es muy variable de acuerdo con la causa primaria. En general, ocurre depresión, apatía y menor respuesta a los estímulos. En los cuadros iniciales el animal tiende a elevar la frecuencia respiratoria, como mecanismo compensador, dando origen a la respiración de Kussmaul característica. Toda vez que disminuye el pH sanguíneo, existe un estímulo al centro respiratorio para aumentar la ventilación, incrementando la frecuencia respiratoria. Sin embargo, cuando la acidosis metabólica es muy intensa (pH < 7,1) el centro respiratorio es inhibido desencadenando una hipoventilación, que muchas veces antecede a la muerte.

Tabla 2. Principales cuadros patológicos que cursan con alteraciones del equilibrio ácido-básico e hidroelectrolítico.

CUADRO PATOLÓGICO	TIPO DE ALTERACIÓN				
Diarrea	Deshidratación, hipo o hipercalemia, hiponatremia, acidosis metabólica (pérdida de bicarbonato y reducción en la excreción de H*), azoemia pre-renal				
Torsión de abomaso (bovinos)	Hipocloremia (secuestro de Cl <sup>-</sup> en el abomaso), hipocalemia, alcalosis metabólica (aumento de bicarbonato, con orina ácida), deshidratación				
Acidosis láctica (rumiantes)	Acidosis metabólica, hemoconcentración				
Anestesia en sistema cerrado (equinos)	Acidosis respiratoria				
Obstrucción intestinal (equinos)	Acidosis metabólica, deshidratación				
Ejercicio extenuante	Acidosis metabólica (acumulación de lactato)				
Insuficiencia renal	Deshidratación (con isostenuria), acidosis metabólica (reducción en la excreción de H <sup>+</sup> y en la reabsorción de bicarbonato), hipercalemia, hiponatremia				
Vómito	Deshidratación, alcalosis metabólica (por pérdida de ácido), hipocalemia, hipocloremia				
Diabetes mellitus	Acidosis metabólica (cetoacidosis), hiponatremia (por diuresis), hipercalemia (con hipocalemia después de corrección de la acidosis)				
Diabetes insípida	Deshidratación				
Insuficiencia adrenal (Síndrome de Adisson)	Hipercalemia, hiponatremia, hipovolemia, deshidratación				
Choque hipovolémico	Acidosis metabólica (por hipoxia tisular, con acumulación de CO <sub>2</sub> )				
Insuficiencia cardíaca congestiva	Deshidratación (por aumento de fluido extracelular con hipoproteinemia)				
Anorexia	Deshidratación con tendencia a acidosis metabólica				

# Respuesta compensatoria en la acidosis metabólica

La respuesta compensatoria inicial a una acidosis metabólica es hecha por los sistemas tampón extracelulares, especialmente por el tampón bicarbonato, cuyo proceso de reabsorción tubular renal aumenta. Los sistemas tampón intracelulares (proteínas y fosfato) contribuyen en el proceso de tamponamiento. Además, ocurre intercambio de iones H<sup>+</sup> de la sangre que entran al espacio intracelular a cambio de K<sup>+</sup>, el cual aumenta en el espacio extracelular, causando hipercalemia. El efecto compensatorio inmediato será hecho por el pulmón. La baja del pH es captada por los quimio-receptores de los grandes vasos, estimulando una hiperventilación que causa una disminución de la pCO<sub>2</sub> (de 40 mmHg a 15 mmHg). Este efecto, sin embargo, es a veces insuficiente y el efecto compensatorio a largo plazo requiere de la acción del riñón, que responde aumentando la excreción de iones H<sup>+</sup> por la orina, volviéndola ácida, y aumentando la reabsorción de bicarbonato por los túbulos renales. La compensación de una acidosis metabólica puede estar comprometida cuando hay mal funcionamiento renal.

En la acidosis, el exceso de H<sup>+</sup> extracelular invade el espacio intracelular, desplazando el K<sup>+</sup> de dentro para fuera de la célula (*intercambio catiónico*). Este evento ayuda a prevenir el aumento excesivo de H+ extracelular. Ese intercambio puede causar hipercalemia, aún con las reservas de potasio en el organismo disminuidas debido a las pérdidas en riñón e intestino.

Para una identificación de acidosis metabólica es útil el cálculo del anion gap. El *anion gap* puede estar normal en casos de acumulación de cloro como efecto compensatorio (diarrea) o puede estar aumentado por acumulación de ácidos orgánicos (cetosis, acidosis ruminal, insuficiencia renal, deshidratación, choque).

#### Tratamiento de la acidosis metabólica

El animal solamente debe ser tratado en condiciones extremas de pH sanguíneo (< 7,2) observándose la causa primaria del problema. En la mayoría de los casos este cuadro viene acompañado de deshidratación, de forma que el clínico debe decidir si el estado de deshidratación es más grave que el desequilibrio ácido-básico para tomar medidas. Como en la acidosis metabólica ocurre pérdida de bicarbonato o aumento de ácidos orgánicos, es necesario administrar sustancias alcalinizantes. En la determinación del estado ácido-básico, el valor de exceso de base (EB) sirve para implementar la terapia con bicarbonato de sodio a través de la siguiente fórmula:

Cantidad de  $NaHCO_3$  (mmol) a administrar = peso corporal (kg) x 0,3 x EB (mmol/L)

La cantidad infundida debe ser suficiente para elevar el pH de la sangre a un mínimo de 7,25. En el cálculo, el valor 0,3 corresponde al líquido extracelular (20% del volumen total) más un 10% por causa del intercambio entre líquidos extra e intracelulares (LIC y LEC). No es adecuado calcular con base en el agua corporal total (60%), porque el intercambio entre LIC y LEC es lento y llevaría a una sobredosificación. Es más seguro administrar la mitad de la dosis y monitorear los valores de  $\rm CO_2$  y pH de la sangre. Si el tratamiento es eficiente, no es necesario continuar la terapia con el bicarbonato. En este caso, se prefiere que el propio paciente normalice el desequilibrio.

Ejemplo de tratamiento en acidosis metabólica

En un ternero de cuatro días de edad con 45 kg de peso e intensa diarrea: pH de la sangre de 7,18 y EB de -15 mmol/L (al resolver la fórmula no se toma en consideración el signo negativo del EB).

Cantidad de NaHCO<sub>3</sub> (mmol) =  $45 \times 0.3 \times 15 = 202.5 \text{ mmol}$ 

Si 1 litro de NaHCO3 1,3 % contiene 156 mmol de  $HCO_3$ , entonces 202 mmol están en 1.3 L.

Errores de exceso de infusión de bicarbonato pueden transformar una acidosis en alcalosis metabólica, siendo mucho más difícil de ser corregida. Así, de ese cálculo inicial se descuenta por precaución de 30 a 50%, dependiendo de la intensidad de la acidosis, de forma que este animal reciba entre 650 a 900 mL de solución.

En casos de acetonemia, la terapia con bicarbonato debe ser realizada con buen criterio, pues los cetoácidos pueden ser metabolizados a sus respectivos álcalis. Durante la terapia de corrección del equilibrio ácido-básico, debe ser hecho un análisis por lo menos una vez al día para no tener el riesgo de exceder las necesidades y causar efecto opuesto (alcalosis). También deben ser observados pacientes con insuficiencia cardíaca debido al aumento de la osmolaridad y del volumen del plasma. Cuando la acidosis es corregida, el potasio se mueve para el interior de la célula, pudiendo enmascarar una hipocalemia.

Un problema práctico de este tratamiento es cómo estimar el EB en la rutina, sin contar con aparato de gasometría. Una alternativa para

tratamiento de casos de acidosis láctica en bovinos, es estimar el valor de EB a partir del pH urinario mediante la siguiente ecuación (Ortolani, 2003):

EB (mmol/L) = 
$$-47.4 + 7.42 \times [pH \text{ urinario}]$$

Como ejemplo, un animal con pH urinario de 5,0, tendrá un EB de -10,3 mmol/L.

## **ACIDOSIS RESPIRATORIA**

#### Etiología

La acidosis respiratoria está caracterizada por disminución del pH y por aumento en la pCO $_2$ . Ocurre debido a una hipoventilación pulmonar que lleva a acumulación de CO $_2$  en la sangre. Esa hipoventilación puede ser ocasionada por dos tipos de problemas básicos. El más común hace referencia al bloqueo de los mecanismos respiratorios que provocan fallas en el intercambio de gases en los alvéolos, tales como en las siguientes situaciones:

- Obstrucciones del tracto respiratorio
- Neumonía, neumotórax, enfisema, edema pulmonar, hemotórax, hidrotórax, botulismo
- Drogas (organoclorados, organofosforados)
- · Fracturas en las costillas.

La segunda causa es por depresión del sistema nervioso central (centro respiratorio) en casos de:

- Trastornos neuro-musculares
- Infecciones
- Traumatismos
- Drogas (anestésicos) o tóxicos
- Inhalación de CO<sub>2</sub> en exceso (menos común en animales).

De especial importancia es la anestesia general con agentes volátiles en sistema cerrado. En estos casos la pO<sub>2</sub> mantiene niveles elevados,

aunque si la absorción del CO<sub>2</sub> en el sistema de anestesia es ineficiente hay acumulación de este gas con consecuente acidosis respiratoria.

### Respuesta compensatoria en la acidosis respiratoria

La respuesta compensatoria a corto plazo en la acidosis respiratoria está inoperante debido al compromiso pulmonar, siendo, por tanto, dependiente de los mecanismos compensatorios renales de largo plazo. Esta respuesta compensatoria será hecha mediante la retención de  $HCO_3$  y el aumento de la excreción de  $H^{+}$ . En estos casos no es aconsejable suministrar bicarbonato exógeno pues será excretado sin afectar la concentración final de  $HCO_3^{-}$  sanguíneo.

El aumento de la p $\mathrm{CO}_2$  en el plasma causa vasodilatación, aumentando el flujo sanguíneo cerebral causando señales neurológicas (letargia). Valores superiores a 70 mmHg de  $\mathrm{CO}_2$  causan narcosis. También puede ocurrir taquicardia, sudoración, aumento de la temperatura corporal, vasodilatación periférica y arritmias. Animales con acidosis respiratoria muchas veces asumen actitud ortopneica, con el cuello distendido, las piernas anteriores y los ollares bien abiertos, pudiendo ser acompañado de disnea, respiración superficial y taquipnea. En algunas situaciones puede ser verificada congestión o cianosis de las mucosas.

## Tratamiento de la acidosis respiratoria

Eltratamiento debe considerar la causa primaria. Los casos de trastornos respiratorios crónicos son complicados pues pueden ser irreversibles. En casos de neumonías u obstrucciones del tracto respiratorio pueden ser usados bronco-dilatadores y antibióticos. Convulsiones y arritmias cardíacas son complicaciones de las modificaciones rápidas de la p $\mathrm{CO}_2$ . La ventilación artificial debe ser usada apenas en casos agudos, para no inhibir el estímulo de la hipoxia. Nunca usar bicarbonato en tratamiento de acidosis respiratoria ya que puede elevar la p $\mathrm{CO}_2$  causando narcosis. En algunos casos puede ocurrir acidosis metabólica concomitante, debido a menor oxigenación en los tejidos periféricos y formación de ácido láctico, y deben ser tratados con pequeña cantidad de tampones.

# **ALCALOSIS METABÓLICA**

### Etiología

La alcalosis metabólica es caracterizada por una elevación en el pH y en la concentración de bicarbonato. En rumiantes este cuadro se presenta asociado a:

- Disturbios digestivos con pérdida excesiva de líquidos, como en el secuestro de fluidos en los pre-estómagos
- Administración oral de bicarbonato de sodio en exceso (usado como tamponanteruminal)
- Intoxicación con urea
- · Desplazamiento de abomaso.

En otros animales, puede ser debido a:

- Ingestión excesiva de álcalis, como en el uso excesivo de bicarbonato de sodio como anti-ácido
- Pérdida anormal de ácido del organismo en el vómito prolongado (pérdida de HCI)
- Administración de diuréticos excretores de potasio (pérdida de ácido en la orina)
- Pérdida renal de H<sup>+</sup> asociada con exceso de mineralocorticoides y bajo consumo de Cl<sup>-</sup>.

La administración excesiva de bicarbonato puede ser una causa de alcalosis metabólica, especialmente cuando hay déficit en el volumen efectivo circulante o déficit de K<sup>+</sup> o de Cl<sup>-</sup>, casos en los cuales el bicarbonato no podrá ser excretado por el riñón de forma normal, creando condiciones para el mantenimiento de la alcalosis. La disminución del volumen efectivo circulante favorece el mantenimiento de la alcalosis, pues en la hipovolemia ocurre liberación de aldosterona con aumento de la reabsorción de Na<sup>+</sup> para ayudar al restablecimiento del volumen plasmático normal. El mantenimiento de la electroneutralidad requiere que la reabsorción de Na<sup>+</sup> en los túbulos distales esté asociada con la secreción de un catión, generalmente H<sup>+</sup>, o, en menor cantidad, el K<sup>+</sup>. Una vez que la excreción renal de H<sup>+</sup> está directamente relacionada con la reabsorción de bicarbonato, no sería posible la eliminación del bicarbonato en exceso, tendiendo la alcalosis a continuar al tiempo que la orina gana más H<sup>+</sup>. Esta es la razón de la llamada aciduria paradójica, una orina ácida producida por pacientes con alcalosis metabólica e hipovolemia.

La hipocalemia también contribuye para el mantenimiento de la alcalosis metabólica. En la hipocalemia ocurre aumento de la concentración intracelular de iones H<sup>+</sup> (que entran para mantener el equilibrio electrolítico intracelular). Con esto, el aumento de H<sup>+</sup> en el interior de las células tubulares renales provoca un aumento en la excreción de H<sup>+</sup> y, por tanto, en la reabsorción de bicarbonato.

#### Respuesta compensatoria en la alcalosis metabólica

La respuesta compensatoria en la alcalosis metabólica es realizada por el pulmón, reduciendo la tasa de ventilación. Este efecto es controlado por los quimio-receptores del centro respiratorio y de los cuerpos carotideos, los cuales captan el valor elevado de pH, con el efecto final de aumento de la p $\mathrm{CO}_2$  (de 40 mmHg a 55 mmHg). El cuadro clínico es muy variable dependiendo del grado de alcalosis, pudiendo ocurrir bradipnea y respiración superficial, depresión en el estado general e intensa apatía.

#### Tratamiento de la alcalosis metabólica

Debe ser tratada la causa primaria para no perpetuar la descompensación de la alcalosis. Solución salina (NaCl 0,9%) ayuda en la expansión del plasma y puede disminuir el pH. En casos de hipocalemia, acrecentar cloruro de potasio en las soluciones intravenosas.

Diferentemente de la acidosis metabólica, la alcalosis tiene un pronóstico más reservado, pues el organismo tiene mecanismos compensatorios menos eficientes para la auto-corrección del problema y la terapia tiene resultados más inciertos. Deben ser utilizadas en la corrección de la alcalosis soluciones de sales que contengan aniones tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio o cloruro de amonio. Estas dos últimas sales tienen el inconveniente de traer efectos colaterales cuando se aplican en exceso. Así, se recomienda la aplicación de 100 a 150 mL/kg PV de solución isotónica de cloruro de sodio (0,9%).

En casos de alcalosis metabólica causada por intoxicación yatrogénica por bicarbonato, ocurre elevación en el pH urinario pudiendo llegar a 9,2 debido a la mayor eliminación renal de bicarbonato. En casos de alcalosis metabólica con hipovolemia la presentación de aciduria paradójica puede ocurrir hasta 4 días pos-tratamiento. En esos casos, a pesar de la alcalosis sanguínea, el pH urinario puede estar aún ácido, alcanzando hasta 5,4.

## **ALCALOSIS RESPIRATORIA**

#### Etiología

La alcalosis respiratoria está caracterizada por aumento en el pH y disminución de la pCO<sub>2</sub>. La pCO<sub>2</sub> puede caer del valor normal de 40 mmHg a 20 mmHg o menos. Puede ser debido a una hiperventilación pulmonar, que puede ocurrir en los siguientes casos:

- Compensación respiratoria (hiperventilación) en una hipoxemia asociada con enfermedades pulmonares, como las que ocasionan la acidosis respiratoria, en los fallos cardiacos o en anemias severas
- Disturbios psicógenos o neurológicos que estimulan el centro respiratorio de la médula
- Fiebre (septicemia)
- Intoxicación por salicilato
- · Ventilación artificial exagerada
- · Ansiedad, dolor intenso o estrés
- Sobre-calentamiento en perros, gatos y otros animales que no sudan y que utilizan la ventilación como forma de perder calor
- Anhidrosis en los equinos
- $\bullet$  Disminución de la presión atmosférica (baja  $\rm pO_2)$  como la observada a grandes altitudes (por encima de 2.000 m sobre el nivel del mar).

## Respuesta compensatoria de la alcalosis respiratoria

La respuesta compensatoria inicial en la alcalosis respiratoria es hecha a través de la amortiguación por el sistema bicarbonato (hay desplazamiento de  $HCO_3$  para formación de  $CO_2$ ). El efecto compensatorio posterior es hecho por el riñón, donde ocurrirá disminución tanto de la excreción de  $H^+$  como de la reabsorción de  $HCO_3$ . La disminución en la concentración plasmática del bicarbonato es equilibrada por el aumento

en la retención de Cl<sup>-</sup>, para mantener la electroneutralidad, llevando a una hipercloremia de compensación. La hipercloremia también puede ser observada en la acidosis metabólica compensada, pues la concentración de Cl<sup>-</sup>tiende a variar inversamente con la concentración de bicarbonato. El límite de compensación renal en la alcalosis respiratoria es alcanzado cuando la concentración de bicarbonato llega a 12 mmol/L (concentración normal de 20 24 mmol/L).

#### Tratamiento de la alcalosis respiratoria

La causa primaria debe ser tratada. En calor excesivo, reducir la temperatura corporal, en lesiones del SNC es recomendado oxigeno-terapia, en casos de ansiedad y dolor intentar tranquilizantes y analgésicos. En el caso de hiperventilación, el animal debe ser tratado con un sedativo que provoque la disminución de la frecuencia respiratoria. Además de esto, se recomienda colocar el animal temporalmente en un ambiente cerrado con poca renovación de aire, rico en CO<sub>2</sub> para aumentar los niveles de este gas en la sangre.

# **ACIDOSIS LÁCTICA**

La acidosis láctica constituye una forma relativamente común de acidosis metabólica que afecta animales monogástricos y rumiantes y que es consecuencia de la producción exagerada y/o de la subutilización de lactato. La acidosis láctica está caracterizada cuando el nivel de lactato sanguíneo excede a 5 mmol/L. Los valores normales de lactato sanguíneo para las diferentes especies están en torno de 1,2 mmol/L. En animales monogástricos, la acidosis láctica está relacionada con problemas respiratorios o de transporte de oxígeno en la sangre, mientras que en los rumiantes es común la presentación de casos de acidosis láctica a partir de una acidosis ruminal usualmente derivada del manejo alimentario en animales que consumen altas cantidades de granos. Las necesidades de energía para la producción de leche o carne necesitan de una fuente alimentaria adicional, que cuando es ofrecida de manera súbita o en exceso puede llevar a acidosis.

La acidosis ruminal aguda es un trastorno que ataca principalmente vacas, ovejas y cabras lecheras de alta producción o novillos en la fase final de engorde teniendo signos clínicos característicos. La acidosis ruminal

subaguda o crónica generalmente no tiene signos clínicos aparentes y sus consecuencias aparecen tiempo después de haber ocurrido el disturbio. En 1998, fue propuesto por Garrett el nombre de SARA (Subacute Ruminal Acidosis) para describir un conjunto de síntomas asociados con situaciones ocurridas en el rumen y que se refieren a la situación más común encontrada en el campo de una acidosis ruminal latente, siendo responsable por significativas pérdidas económicas en los rebaños.

#### Etiología

Todos los tejidos tienen capacidad de producir lactato por glicólisis anaeróbica, a pesar de no ser la ruta preferente, pues más ATP se obtiene mediante la completa oxidación del piruvato vía glicólisis aeróbica. Sin embargo, los tejidos responden con una elevación en la generación de lactato cuando la oxigenación es inadecuada, como es el caso del ejercicio físico exagerado, en convulsiones o en condiciones de choque y enfermedades relacionadas con disfunción circulatoria y/o pulmonar.

Las rutas metabólicas de utilización de lactato son dos: oxidación total hasta  $\mathrm{CO}_2$  y  $\mathrm{H}_2\mathrm{O}$  y síntesis de glucosa en el hígado, vía gluconeogénesis. Ambos procesos demandan oxígeno. Por lo tanto, en condiciones de baja disponibilidad de oxígeno, no solamente aumenta la producción de lactato, como también disminuye su metabolización. La utilización de lactato puede también estar disminuida por disfunciones hepáticas o por efecto del etanol.

En el caso de los rumiantes, este trastorno también es denominado impactaciónruminal, acidosis ruminal aguda o subaguda (SARA), acidosis metabólica, sobrecarga por granos e intoxicación por carbohidratos. La acidosis metabólica es común en ganado alimentado con excesivas cantidades de carbohidratos de fácil fermentación en el rumen, lo que resulta en producción de ácido láctico, causando ruptura de la homeostasis ruminal. El equilibrio entre bacterias, protozoarios y substratos en el rumen garantiza un dinámico proceso de fermentación. Cualquier alteración en ese mecanismo ocasiona indigestión, disfunción ruminal y absorción de toxinas.

La causa principal de la acidosis aguda es el cambio alimentario en el patrón normal de los rumiantes. La caída en el consumo de fibra junto al consumo de glúcidos rápidamente fermentables (GRF) genera un profundo desarreglo en la población bacteriana ruminal que, a su vez, altera la producción de ácidos grasos volátiles (AGV). Así, cuando los

cambios acontecen, la producción de AGV sube y el pH cae. El valor límite de pH ruminal considerado de riesgo es de 5,5. Por debajo de este valor los signos clínicos se hacen evidentes.

Es frecuente que la acidosis ruminal se presente en animales con bajo consumo de fibra o cuando hay cambios en el sistema alimentario sin que haya sido hecho un período previo de adaptación, en especial al inicio de la lactación o cuando ocurre mezcla inadecuada en los sistemas con ración totalmente mezclada (TMR). Dos son las alteraciones principales que ocasionan el problema: en primer lugar, la rápida fermentación de los glúcidos que afecta la población de bacterias celulolíticas a causa de la acidez ruminal. A pH < 5,5 la flora bacteriana del rumen se torna amilolítica, los protozoarios mueren y su función de disminuir la cantidad de almidón en el rumen se pierde. Adicionalmente, el Streptococcusbovis prolifera afectando otras cepas de la microfloraruminal necesarias para mantener todas las funciones ruminales. También ocurre pérdida de la estructura de las papilas ruminales por la acción conjunta del bajo pH y de las endotoxinas, además de las sustancias inflamatorias liberadas. Con la pérdida de las papilas, la capacidad ruminal para absorber los AGV disminuye, lo que agrava la acidosis ruminal.

Los casos más comunes de acidosis ruminal son debidos a la ingestión de granos como trigo, cebada y maíz (alimentos concentrados). Menos comúnmente puede ocurrir por la ingestión de manzanas, uvas, pan o subproductos de panadería, melazas, subproductos de cervecería y soluciones concentradas de sacarosa (usadas en apicultura). En general, los azúcares son más tóxicos que el almidón, debido a su mayor velocidad de fermentación. Dependiendo del tipo de material y de la cantidad consumida, así como de la adaptación del animal, la morbilidad del trastorno puede llegar a 50%, mientras que la mortalidad, en casos no tratados, puede llegar a 90%.

La producción excesiva de lactato ruminal modifica la flora ruminal, propicia el crecimiento de lactobacilosy de Streptococcusbovis, con lo cual hay mayor producción, acumulación y absorción de ácido láctico. La producción de lactato en el rumen supera la cantidad que puede ser absorbida. Como consecuencia, el pH ruminal cae a valores por debajo de 5,0 causando atonía del rumen y ruminitis química. La osmolaridad del rumen aumenta, provocando desplazamiento de fluidos corporales de la sangre para el rumen, causando deshidratación, hemoconcentración, disminución de la excreción renal e incluso choque hipovolémico, que puede ser fatal.

En la sangre, el ácido láctico reacciona con bicarbonato produciendo lactato sódico y CO<sub>2</sub>, agotando la reserva alcalina y limitando la capacidad amortiguadora de la sangre. El resultado es una caída en el pH sanguíneo con la consecuente acidosis metabólica, pues el ácido láctico es 10 veces más fuerte que los ácidos grasos volátiles. En acidosis severa, la presión sanguínea disminuye y el suministro de oxígeno a los tejidos se compromete. De esta forma, el metabolismo es forzado a aumentar la tasa de glicólisis anaeróbica, exacerbando la producción de lactato. La orina se vuelve más ácida, de forma que los valores, normalmente alcalinos de pH urinario de los rumiantes (7,0 a 8,0), pueden caer a cerca de 5,0.

La acidosis ruminal subaguda también es producida por dietas con exceso de carbohidratos de fácil fermentación, aunque su diagnóstico y caracterización sea más difícil que la acidosis aguda, porque el pH sanguíneo puede variar dentro del intervalo fisiológico y los signos clínicos pueden ser tan leves como apenas una disminución en el consumo. Usualmente la acidosis subaguda es causada por la utilización de granos o concentrados en mayor proporción a la que la fermentación bacteriana puede equilibrar para mantener una adecuada producción de AGV y lactato. La acidosis ruminalsubguda puede entonces ser definida en términos del pH ruminal cuando cae a valores entre 5,5 y 6,2 aunque la duración e intensidad de la caída de pH pueden variar sustancialmente. Para algunos autores, la principal diferencia entre la acidosis ruminal aguda y la subaguda consiste en la mayor concentración de lactato sérico en la forma aguda (de 26 a 100 mmol/L) y los menores valores de pH ruminal (entre 4.0 v 5.0), mientras que el lactato sérico en la forma subaguda puede estar normal o levemente aumentado (> 2 mmol/L) sin alteración de los parámetros del estado ácido-básico. Probablemente, la mayoría de las alteraciones en la forma subaguda esté restringida al ambiente ruminal.

# Signos clínicos

Los principales signos clínicos de la acidosis ruminal aguda incluyen dolor abdominal por distensión, anorexia, timpanismo, angustia, ceguera aparente, diarrea, salivación profusa, deshidratación, bruxismo y atonía ruminal. En la sangre se observa aumento del valor de hematocrito y de la AST, ocurriendo también disminución del pH en el rumen, en la sangre, en la orina y en la leche. En la acidosis ruminal subaguda apenas se observa disminución del consumo de materia seca y pérdida de condición

corporal, a causa de la disminución de la motilidad del rumen.

El alto contenido de lactato dentro del rumen desplaza agua para dentro del rumen (hidrorumen), aumentando la sensación de llenado y el riesgo de torsión del abomaso. Otras consecuencias, que no son observables en forma inmediata y pueden ocurrir secundariamente, son laminitis, síndrome de depresión de grasa en la leche (MDF), paraqueratosisruminal, abscesos hepáticos, trombo-embolias pulmonares y pleuroneumonía bacteriana. En los casos más graves aparece necrosis cerebro-cortical o poliencefalomalacia, que se produce por un déficit de la cantidad de tiamina presente en el organismo, como consecuencia de la muerte de bacterias ruminales productoras de tiamina debido al efecto deletéreo del ácido láctico.

Tomando en consideración que la mayor secuela de la acidosis ruminal es el aumento en las tasas de descarte, debido a los efectos posteriores, de difícil diagnóstico y altamente limitante, este trastorno constituye una gran amenaza para los rebaños de producción intensiva.

El principal método diagnóstico es la evaluación del pH ruminal. El fluido ruminal puede ser obtenido a través de sonda esofágica o mediante punción en el saco ventral del rumen (ruminocentesis). Esta última es más aconsejable por la precisión del valor del pH, mientras que el muestreo con sonda, aunque puede ser más fácil de obtener, sufre contaminación del pH básico de la saliva, pudiendo cambiar en hasta 0,3 unidades.

En situaciones de acidosis ruminal, el pH del rumen estará próximo a 5,5 o menos. El tiempo de reducción del azul de metileno (TRAM) estará aumentado, salvo en la forma sobreaguda, en la que el tiempo disminuye drásticamente y, al microscopio, los protozoarios estarán ausentes. El pH de la orina puede ser de ayuda para evaluar la acidosis ruminal, oscilando entre 5,5 y 7,0.

#### **Tratamiento**

El tratamiento de la acidosis láctica ruminal pocas veces es efectivo, siendo necesario en ocasiones vaciar el rumen por ruminotomía o sifonaje, a través de sonda gástrica y lavado ruminal. La aplicación de anti-ácidos y la administración de electrolitos para restaurar el equilibrio ácido-básico son imprescindibles. Como terapia fluida es necesaria la aplicación de solución salina adicionada de bicarbonato y nunca usar Ringer lactato.

El tratamiento a escoger está en función de la manifestación clínica (Tabla 3), debiendo considerar los siguientes principios: (a) corrección de

la acidosis tanto ruminal como sistémica, evitando la formación de más lactato; (b) reposición de las pérdidas de fluidos y electrolitos para la manutención del volumen circulante; (c) utilización de anti-histamínicos, para controlar la laminitis que ocurre en algunos casos; (d) aplicación de corticoides como terapia para invertir los cuadros de choque; (e) administración oral de tiamina o levadura de cerveza para aumentar la utilización ruminal de lactato y (f) corrección de la motilidad intestinal mediante aplicación de parasimpático-miméticos.

Eltratamiento de la acidosis ruminal tiene por objetivo corregir la situación local en el rumen y disminuir los riesgos sistémicos, recomendándose suprimir la oferta de GRF, tamponar el contenido del rumen mediante el uso de bicarbonato de sodio, favorecer el restablecimiento de la motilidad ruminal y aumentar el consumo de fibra. De forma rápida, la mejor manera de reponer la microfloraruminal es aplicar jugo ruminal de un animal sano. Dependiendo del grado de deshidratación, deberá haber rehidratación endovenosa. El uso de antibióticos y drogas anti-histamínicas solo será recomendado en casos individuales.

El pronóstico es desfavorable debido a las secuelas que deja la necrosis de la pared ruminal, que rápidamente se contamina con bacterias y hongos. La mejor forma de prevención de este disturbio es la oferta de suficiente cantidad de fibra de buena calidad, mantener un nivel de GRF inferior a 50% del total de la ración y, en caso de uso elevado de GRF, se deben administrar por vía oral substancias alcalinizantes como bicarbonato de sodio u óxido de magnesio. Los cambios alimentarios de acuerdo a los períodos de producción no deben ser rápidos y deben procurar una gradual adaptación de la microfloraruminal. Debe considerarse que cambios en la población bacteriana del rumen debidos a raciones altas de concentrado requieren en torno de 3 semanas, y que aumentos en la proporción de concentrado deben ser realizados en intervalos de 5 a 7 días para evitar la acidosis.

# ACIDOSIS RUMINAL SUBCLÍNICA

La acidosis ruminal subclínica, también conocida como acidosis ruminal subaguda (SARA), fue caracterizada como acidosis ruminal latente crónica, siendo de ocurrencia más frecuente que la manifestación clínica. Este disturbio, de carácter subclínico, es la principal preocupación de las industrias lácteas en los Estados Unidos, pues ocasiona disminución de los sólidos

totales en la leche. Las pérdidas económicas causadas por SARA, resultan en disminución de la producción de leche, baja en la eficiencia de la producción, presentación de diarrea y aumento en la incidencia de laminitis en el rebaño.

Tabla 3. Hallazgos clínicos y selección de tratamientos en la acidosis láctica de los rumiantes.

PARÁMETROS	GRADO DEL DISTURBIO						
	HIPERAGUDA	AGUDA	SUBAGUDA	MODERADA			
ESTADO GENERAL	depresión severa, decúbito lateral	depresión, ataxia, anorexia	alerta, puede caminar y comer	come y bebe normalmente			
DESHIDRATACIÓN1	8-12 %	8-10 %	4-6 %	no detectable			
DISTENSIÓN ABDOMINAL	prominente	moderada	moderada a ninguna	ninguna			
FREC. CARDÍACA2	110-130	90-100	72-84	normal (72-84)			
TEMP. CORPORAL	35,5-38°C	38,5-39,5°C	38,5-39°C	normal (38,5- 39°C)			
ESTADO DEL RUMEN	distendido con fluido, estasis, pH menor que 5,0 sin protozoarios	distendido con fluido, estasis, pH entre 5,0-6,0 sin protozoarios	moderada distensión con fluido, contracciones débiles, pH entre 5,5-6,5 algunos protozoarios	sin distensión, contracciones abajo de lo normal, pH 6,5-7,0 protozoarios normales			
ruminotomía, bicarbonato de sodio 5% endovenoso, solución isotónica		ruminotomía o lavado gástrico, bicarbonato de sodio 5%, solución isotónica, suministrar heno	hidróxido de magnesio (500 g) directo en el rumen, solución isotónica, suministrar heno	suministrar heno, observar presencia de anorexia			

<sup>1</sup> Porcentual de líquidos perdidos relativo al peso corporal; 2 Valores en latidos por minuto

Uno de los factores que desencadenaron la ocurrencia de SARA fue el gran salto del potencial genético de los bovinos para la producción lechera, aumentando las exigencias nutricionales, lo que exigió la utilización

de alimentos altamente energéticos, ricos en carbohidratos de fácil fermentación (almidón) principalmente durante el inicio de la lactación.

Este tipo de dieta es comúnmente ofrecida sin previa adaptación, con una cantidad limitada de alimentos fibrosos, llevando a una reducción en el tiempo de rumia y consecuentemente baja el volumen de secreción salivar. Basándose en las condiciones bioquímicas y microbiológicas del fluido ruminal, en esos casos, es posible verificar que el ambiente ruminal se encuentra en una condición de pH entre 5,2 y 5,6 caracterizando una acidosis ruminal subclínica. Bajo esa condición, la mayoría de los ácidos grasos volátiles tienen sus concentraciones aumentadas, existiendo principalmente un incremento en la proporción de ácido propiónico, ácido butírico, y acumulación de ácido láctico en el fluido ruminal.

A nivel de rebaño se observan dos grupos de riesgo bien definidos. El primer grupo de riesgo son vacas de inicio de lactación, las cuales son suplementadas con alimentos ricos en energía, sin una previa adaptación, resultando una disminución del pH ruminal. El segundo grupo de riesgo son vacas en la mitad de la lactación, las cuales son particularmente sensibles a repentinas alteraciones alimentarias, como errores en la composición de la dieta.

La mayoría de los animales en que fue diagnosticada SARA, presentaron concentraciones fisiológicas de lactato en el fluido ruminal, indicando que el aumento en la concentración de ácidos grasos volátiles es la principal causa de la disminución del pH ruminal. La incidencia de SARA es de aproximadamente 20% en rebaños lecheros, pero es necesario mejorar el diagnóstico de este trastorno subclínico, pues pocos veterinarios incluyen el análisis de fluido ruminal en la rutina diagnóstica.

Vacas con SARA tienen una pérdida en la producción de leche de aproximadamente 2,7 kg/vaca/día y algunos estudios indican una disminución de hasta 3,5 kg/vaca/día, pérdidas económicas que se calculan en 1,12 dólares/vaca/día en el rebaño diagnosticado con SARA.

En vacas lecheras, en las cuales se indujo SARA, hay una disminución de la ingestión de materia seca en torno de 5,7 kg/vaca/día, siendo esa diferencia significativa en relación al período anterior a la inducción.

Trabajos apuntan a una caída drástica del porcentaje de grasa en la leche dentro de 24 horas después de la inducción de acidosis ruminal, debido a la disminución porcentual de ácido acético, que puede ser de aproximadamente 1%. El porcentaje de grasa en la leche es entonces

un buen indicador en el diagnóstico de SARA, tomando en cuenta el estadio de lactación de la vaca. Otros estudios observaron que cuando la proporción grasa/proteína en leche es menor de 1, los niveles de urea en la leche sean < 3,0 mmol/L y los niveles de proteína en la leche sean < 2,9% es indicativo de posible existencia de SARA.

#### **ALCALOSIS RUMINAL**

La alcalosis ruminal es un disturbio poco estudiado en el medio científico, siendo una patología de frecuente ocurrencia en los sistemas productivos de rumiantes. La fuente proteica en la dieta de un animal es de gran importancia para que alcance buenos índices productivos, pero cuando ocurre un desequilibrio en la formulación de la ración por exceso de proteína o de inadecuación del contenido energético en relación a la proteína ingerida, hay gran riesgo de que el animal presente cuadros de alcalosis ruminal.

Con el sistema de producción de los rumiantes cada vez más intensificado, donde se exige alta productividad en poco tiempo, y con la presión sobre el costo de producción para que el producto se torne competitivo en el mercado, el animal está siendo sometido a una dieta con altos niveles de proteína y poca energía. Cuando la ración no es bien formulada, o cuando hay error de manejo, puede ocurrir un deseguilibrio en la flora ruminal y llevar a alcalosis ruminal. La gravedad de la alcalosis ocurre de acuerdo con la velocidad de liberación de amonio en el rumen. Este trastorno puede ocurrir en sistemas que utilizan urea en la ración como materia prima para la síntesis de proteína por las bacterias ruminales, así como torta de soja que posee altas cantidades de la enzima ureasa, la cual facilita la degradación de la urea y la formación de amonio, o también por el uso de alimentos contaminados con substancias alcalinizantes o pútridas. El trastorno puede ocurrir en un gran lote de animales, cuando se trata de error de manejo, o en pocos, cuando accidentalmente tienen contacto con alimentos pútridos o ricos en proteínas altamente degradables.

# Etiología

El amonio presente en el rumen proviene de la degradación de la proteína verdadera de la ración, del nitrógeno no proteico (NNP) de la

ración (por ejemplo urea), del nitrógeno reciclado para el rumen en forma de urea y de la degradación de las células microbianas muertas. La urea al entrar en el rumen es degradada por las bacterias ureolíticas con acción de la enzima ureasa a amonio, el cual en altas concentraciones es tóxico al animal.

Se debe tener cuidado cuando se formula la ración, pues ocurre un pico de amonio en el rumen de acuerdo con la dieta que el animal recibe. Un animal que tenga urea en su dieta, tiene un pico de amonio ruminal en torno de 1 a 2 horas después de la alimentación, mientras que cuando es alimentado con proteína verdadera el pico es de 3 a 5 horas. Para haber una eficiente utilización del amonio por los microorganismos, el ambiente ruminal debe estar con energía disponible, o en caso contrario su uso es ineficaz. Cuando el amonio no es utilizado para la síntesis microbiana, es absorbido por la pared ruminal por difusión, y por la vena porta va al hígado, donde es transformado en urea, que no es tóxica al animal, pudiendo de esta forma ser eliminada por la orina y por la leche. El exceso de amonio en el rumen (> 80 mg/dL), alcaliniza su fluido (pH > 7,0) y mientras más elevado esté el pH ruminal. mayor es la tasa de absorción de amonio por las paredes ruminales, ya que este se absorbe en la forma no ionizada (NH3). La elevación del pH ruminal deseguilibra su flora, llevando a la muerte de microorganismos, tornando el líquido ruminal pútrido. Cuando ocurre exceso de amonio en la corriente sanguínea, el hígado no consigue transformar todo el amonio en urea y, en casos graves, puede llevar a una alcalosis metabólica, elevando los niveles sanguíneos de amonio y del pH de la sangre, pudiendo causar la muerte. En casos de ingestión de alimentos deteriorados, ocurre la putrefacción del ambiente ruminal, muerte de la flora y elevación del pH del fluido ruminal.

# Signos clínicos

El animal presenta una disminución del consumo, siendo más severa de acuerdo con el grado de compromiso ruminal, halitosis pútrida, disminución de los movimientos ruminales y de la rumia, apatía y, en rebaños lecheros, baja de la producción de leche.

En casos más agudos de alcalosis ruminal, pode ocurrir un aumento en la concentración sanguínea de urea y amonio, pudiendo causar un aumento del pH sanguíneo y del tracto reproductivo, con lo cual se reduce la fertilidad espermática y disminuye la fertilidad del rebaño. Esa elevación del pH sanguíneo derivada de la alcalosis ruminal, también puede desencadenar la aparición de otra enfermedad, como la hipocalcemia, en su forma clínica o subclínica. La hipocalcemia ocurre debido a la reducción de la movilización del calcio óseo, que se observa

en casos de pH elevado de la sangre, inhibiendo la acción de la PTH.

#### Diagnóstico

Para llegar a un diagnóstico preciso del trastorno, se debe tomar en consideración el historial del animal, o cuando sea el caso del rebaño (cantidad de proteína bruta en la dieta, uso de urea en la composición de la ración, restos de cervecería, ingestión de alimentos pútridos, calidad del agua, entre otros). Observar atentamente los signos clínicos descritos anteriormente, y considerar exámenes del líquido ruminal, orina y marcadores bioquímicos sanguíneos.

La evaluación del fluido ruminal puede considerar varios análisis a campo. Se debe tener cuidado de medir el pH del líquido ruminal inmediatamente después de la recogida de la muestra, pues puede aumentar después de 30 minutos. También se debe tomar en cuenta la presencia de saliva, pues esta es alcalina, y puede dar un resultado falso positivo para alcalosis. Los análisis del líquido ruminal de un animal acometido pueden estar de la siguiente forma, de acuerdo a la gravedad:

- pH: 7,0-8,5 - color: marrón - olor: pútrido
- consistencia: aumentada
- tiempo de sedimentación y flotación: aumentado
- actividad reductiva: > 10 minutos
- movimiento de protozoarios: disminuidos o ausente
- ácidos grasos volátiles (AGV): ↓ propiónico y ↑ butírico

En la orina se observa un aumento del pH, que puede llegar a 8,5. En la leche, se ha observado en animales acometidos con alcalosis un aumento en las concentraciones de urea y en el recuento de células somáticas. En el perfil bioquímico sanguíneo se observa un aumento en las concentraciones de urea, albúmina, amonio y glucosa, asociado a una reducción de la concentración de insulina.

#### **Tratamiento**

El tratamiento en cada animal puede ser de forma diferente, tomando en cuenta la gravedad de cuadro clínico. Se debe acidificar el ambiente ruminal, para hacer que el amonio permanezca en su forma ionizada (NH, +), con lo

cual se dificulta su absorción por la pared ruminal, pues no ocurre absorción en la forma ionizada. En los cuadros leves de alcalosis ruminal, se debe hacer la corrección de la dieta del animal, juntamente con el tratamiento de soporte, que consiste en la aplicación de 1 a 2 L de ácido acético a 8%, vía oral. Se pueden también utilizar otros acidificantes como ácido láctico (70 mL en 5 L de agua) o ácido fórmico (70 mL en 5 L de agua). Si es posible se deben recolectar 5 L de líquido ruminal de un animal sano, y administrar por sonda oro-ruminal al animal enfermo. Si es necesario, suministrar vía oral 100 g de propionato de sodio por día, durante 2 a 3 días.

En los casos más graves se recomienda antes del suministro del líquido ruminal de un animal sano, hacer lavados ruminales y ofrecer terapias sistémicas como: 6 a 9 L de soluciones acidificantes, siendo dos partes de NaCl 0,9%, para una parte de KCl 1,1%, de acuerdo con el grado de hidratación, soluciones de glucosa y NaCl 0,9% con tiamina, vía endovenosa, soluciones de calcio y magnesio también por vía endovenosa, antibióticos vía parenteral o infusiones de lino o manzanilla juntamente con propionato de sodio, como protector de la mucosa ruminal.

Si el clínico considera necesario se puede hacer una ruminotomía para la retirada del contenido pútrido, y transferencia de líquido ruminal de un animal sano. De cualquier forma, se debe considerar el estado general del animal, si puede resistir una cirugía, además de la viabilidad económica del procedimiento.

#### Prevención

Siempre deber haber un balance nutricional de la dieta de los animales, cuidando las exigencias proteicas, pues en exceso encarecen el sistema de producción, y el animal gasta mucha energía para liberar el excedente de proteína, así como favorece la ocurrencia de enfermedades y la reducción de la productividad.

Cuando se utilice urea en la ración, debe ser implementada de forma gradual, para la adaptación de la flora ruminal, juntamente con alimentos que ofrezcan energía disponible para que ocurra la completa utilización de la urea. También debe cuidarse que los depósitos estén bien cerrados, evitando que los animales accidentalmente entren e ingieran alimentos que puedan traer perjuicios.

# ABORDAJE LABORATORIAL DE LOS DESEQUILIBRIOS ÁCIDO-BÁSICOS

Acidosis y alcalosis metabólicas o respiratorias pueden ocurrir concomitantemente. En esos casos, la evaluación clínica es fundamental para entender la causa primaria del trastorno. Algunas veces el problema puede ocurrir por la respuesta compensatoria. La concentración de bicarbonato y de pCO2 varía en la misma dirección en desequilibrios ácido-básicos primarios. En los trastornos mixtos, ellos se alejan en direcciones opuestas. En los desequilibrios mixtos es útil determinar el anion gap [(Na+ + K+) - (Cl+ HCO3-)]. Cuando el cambio en el anion gap no va en el mismo sentido que el cambio del bicarbonato, existe la sospecha de un desequilibrio ácido-básico mixto.

Como principio general de la compensación ácido-básica se debe considerar que en la alteración de uno de los términos de la relación  $HCO_3$ -/ $CO_2$ , el organismo causa una alteración compensatoria del otro término (Tabla 1). La compensación no tiende a restablecer las concentraciones normales de  $HCO_3$  y de  $CO_2$ , sino a mantener la relación constante, o sea, la compensación es una alteración secundaria que tiene el efecto de equilibrar la alteración primaria. Cambios en la concentración de  $HCO_3$ - son compensadas con cambios en la concentración de  $CO_2$  en la misma proporción.

La medición de HCO<sub>3</sub> en la sangre es de la mayor importancia en la clínica, porque indica la capacidad del organismo en manejar cantidades adicionales de ácidos orgánicos. Como escribe Baggott (1992): "Medir solamente el pH es como caminar sobre una fina capa de hielo: podemos observar si aún estamos o no en la superficie, pero no podemos tener una idea de cuando puede ocurrir el hundimiento". El conocimiento de la [HCO<sub>3</sub> ] da una información equivalente a conocer que tan cerca se está de la "ruptura del hielo y qué tan profunda está el agua abajo". Valores de HCO<sub>3</sub> muy distantes de la normalidad con valores anormales de pH y de CO<sub>2</sub> indican que los mecanismos compensatorios no están accionados, lo que puede ocurrir, por ejemplo, en cuadros de acidosis o alcalosis mixtos (Tabla 4).

Tabla 4. Disturbios ácido-básicos presentes en enfermedades comunes en la clínica veterinaria.

ACIDOSIS METABÓLICA					
Hipercloremia (anion gap normal)	Normocloremia (anion gap aumentado)				
Diarrea Uso de diuréticos inhibidores de anhidrasa carbónica Sialorrea con disfagia Aciduria tubular renal	Diabetes cetoacidósica Cetosis Toxemia de gestación Fallo renal (fase oligo-anúrica), tanto crónica (uremia) como aguda Intoxicaciones (etilenglicol, paraldehído, ácido acetilsalicílico en gatos) Acidosis láctica (D-lactato) ruminal Acidosis láctica (L-lactato) asociado a fenómenos de hipoperfusióno hipoxia tisular Hígado graso Acidosis ruminal Síndrome de Hoflund (trastorno mixto) Vólvulos (trastorno mixto)				
ALCALOSIS I	ALCALOSIS METABÓLICA				
Hiperaldosteronismo primario (asociado a tumores corteza renal) y secundario (asociado a deshidrataciones) Uso de diuréticos de asa o tiazicidos, excretores de potasio Diaforesis Hipopotasemias (trastorno mixto) Mamitis Peritonitis	Vómitos de contenido gástrico Obtrucciones ruminales o intestinales Terapias orales alcalinizantes Reticulitis traumática Metritis Síndrome de Hoflund (trastorno mixto)				
ACIDOSIS RE	ESPIRATORIA				
Depresión del centro respiratorio por fármacos (anestésicos, opiáceos) Trauma o lesiones en centro respiratorio Hipertermia maligna Hipopotasemias (trastorno mixto)	Patología respiratoria Neumotórax Obstrucción de vías aéreas Neumonía Edema pulmonar Debilidad neuromuscular (miastenia) Restricción de movimientos de la pared costal (traumatismos, obesidad, dolor en la zona)				

ALCALOSIS RESPIRATORIA			
Estados hipermetabólicos Fiebre Estrés por calor Hipoxemia	Estimulación del centro respiratorio Traumatismos en centro bulbar (edema, meningitis) Dolor, miedo, estrés Insuficiencia hepática Insuficiencia renal Gestación Septicemia Ácido acetilsalicílico en gatos (trastorno mixto)		

#### Gasometría

La recogida de muestras para pruebas de gasometría debe ser en tubos con heparina de litio, nunca de sodio, pues modificaría el valor del *anion gap*. En veterinaria, es mejor colectar sangre arterial (arteria femoral en perros), pero también puede utilizarse sangre venosa, pues la diferencia de pH y demás parámetros gasométricos entre sangre arterial y venosa es pequeña, a excepción de la presión de  $\rm O_2$ . La muestra de sangre debe estar libre de aire, acondicionado con hielo y enviado inmediatamente al laboratorio en un período de hasta 2 horas.

Los aparatos de gasometría, en general, suministran los siguientes datos: pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>, exceso de base (EB), hemoglobina, anion gap, sodio, potasio y cloruro. Una limitante de este examen es el costo del equipo y del examen. Valores de referencia para varias especies son mostrados en la Tabla 5.

El cálculo de la diferencia aniónica (anion gap) se usa para clasificar los desequilibrios como acidosis metabólica debida a la pérdida de HCO<sub>3</sub>-o al exceso de ácidos orgánicos, alcalosis metabólica o trastornos ácido-básicos mixtos. El valor de anion gap normal (10-20 mmol/L) puede aumentar en acidosis metabólica (cetósica o láctica), en el choque hipovolémico, en ejercicio intenso, en la diabetes mellitus y en intoxicaciones (salicilatos, paraldehído, metaldehído, metanol, etilenoglicol). El anion gap puede disminuir en los casos de gamapatíapolicional (por aumento de las proteínas catiónicas), en hipoalbuminemia (por disminución de las proteínas aniónicas y aumento de Cl-para compensar)

y en la acidosis metabólica hiperclorémica de origen gastrointestinal o renal (pérdida de fluidos y bicarbonato).

El exceso de base (EB) es un cálculo que apoya la identificación de acidosis o alcalosis metabólica. Se trata de una estimación de la proporción de bases en la sangre, calculada bajo condiciones estandarizadas de  $pCO_2$  y de temperatura. El EB es medido por la cantidad de ácido clorhídrico necesario para alcanzar un pH 7,4, a pCO2 40 mmHg y temperatura de  $37^{\circ}C$ .

El valor de referencia de EB (0 a -4,0 mmol/L) tiene estrecha relación con los valores de HCO<sub>3</sub>-, donde EB de 0 mmol/L equivale a 24 mmol/L. Valor aumentado de EB indica alcalosis metabólica y valor disminuido indica acidosis metabólica. El EB indica indirectamente la cantidad de tampón existente en la sangre. Por eso, los valores normales son alrededor de cero. Entre más negativos son los valores de EB, mayor es la pérdida de reserva de tampón en la sangre, o sea, mayor el grado de acidosis. Inversamente, valores más positivos de EB indican cuadro de alcalosis. El EB es importante para el cálculo de la cantidad de tampón necesario para infundir en un animal con desequilibrio ácido-básico.

Tabla 5. Valores de referencia de gasometría en sangre para varias especies.

Parámetro	Bovinos	Ovinos	CANINOS	FELINOS	Equinos
рН	7,30-7,40	7,28-7,42	7,31-7,42	7,24-7,40	7,32-7,44
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	20-29	19-25	18-24	17-24	24-30
EB (mm/L)	-2,3 a 3,7	-4,0 a 2,0	-3,0 a 2,0		
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	35-44	37-46	29-42	29-42	38-46
pO <sub>2</sub> (mmHg)	80 -102	83-95			
Anion gap (mmol/L)	13,9-20,2		15-25	15-25	6,6-14,7
Osmolalidad (mOsm/kg)	270-300		280-305	280-305	270-300

### EJEMPLOS DE INTERPRETACIÓN DE HEMOGASOMETRÍA

# Acidosis metabólica por formación exógena de ácido láctico en el rumen

Cuadro hemogasométrico de un novillo con acidosis láctica ruminal, inducida experimentalmente (24 h después).

```
Ácido láctico ruminal (mmol/L) = 87 (referencia= 0,1-0,5)

Lactato sanguíneo (mmol/L) = 12,5 (referencia= 0,2-2)

pH sangre venosa = 7,14

Bicarbonato (mmol/L) = 14

EB (mmol/L) = -9,5

pCO<sub>2</sub> (mmHg) = 43

pH urinario = 5,0

Hematocrito (%) = 43 (referencia= 27-35%)
```

Se nota que la acidosis metabólica en el caso de la acidosis láctica ruminal no tiene compensación respiratoria, o sea, no tiene mayor eliminación de  ${\rm CO_2}$  pues este se encuentra dentro de los valores normales en la sangre. Por otro lado, hay caída en el pH urinario indicando intensa excreción de iones  ${\rm H^+}$ .

Acidosis metabólica por formación endógena de ácido láctico Cuadro hemogasométrico de un becerro con diarrea intensa causada por infección entérica aguda (Rotavirus y Cryptosporidium parvum).

```
Lactato sérico (mmol/L) = 11 (referencia= 0,3-0,6)

pH sangre venosa = 7,1

Bicarbonato (mmol/L) = 13,7

EB (mmol/L) = -10

pCO2 (mmHg) = 46,4

pH urinario = 4,9

Hematocrito (%) = 46 (referencia= 28-35%)
```

# Acidosis metabólica por formación de cuerpos cetónicos

Cuadro hemogasométrico de una oveja con toxemia de la gestación tipo 2, sobrealimentada.

```
Cuerpos cetónicos (mmol/L) = 5,5 (referencia= 0,2-1)
Ácidos grasos libres (\mumol/L) = 800 (referencia= 50-200)
pH sangre venosa = 7,02
Bicarbonato (mmol/L) = 8,2
EB (mmol/L) = -17
pH urinario = 4,8
Hematocrito (%) = 46 (referencia = 35%)
```

# Alcalosis metabólica por menor excreción renal de bicarbonato

Cuadro hemogasométrico de un ovino con intoxicación acumulativa por cobre, de sangre venosa obtenida 3 días después de observar hemoglobinuria.

```
Urea sérica (mmol/L) = 50 (referencia= 2-6)
Creatinina (µmol/L) = 490 (referencia= 70-120)
pH sanguíneo = 7,5
Bicarbonato (mmol/L) = 36
EB (mmol/L) = 8,6
pC02 (mmHg) = 48
```

# **BIBLIOGRAFÍA**

BAGGOTT J. Gas transport and pH regulation. In: T.M. DEVLIN (Ed.) Textbook of biochemistry with clinical correlations. New York, Wiley-Liss, 1992.

BERCHTOLD J. Intravenous fluid therapy of calves. Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, v.15, n.3, p.505-31, 1999.

BROSSARD L., MARTIN C., MICHALET-DOREAU B. Ruminal fermentative parameters and blood acid-basic balance changes during the onset and recovery of induced latent acidosis in sheep. Anim. Res. v.52, p.513–530. 2003.

CARLSON G.P. Fluid, electrolyte, and acid-base balance. In: KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. (Eds.) Clinical biochemistry of domestic animals. 5.ed. New York: Academic Press, 1997.

CONSTABLE P.D. Fluid and electrolyte therapy in ruminants. Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, v.19, n.3, p.557-97, 2003.

CONSTABLE P.D., GOHAR H.M., MORIN D.E., THURMON J.C. Use of hypertonic saline-dextran solution to resuscitate hypovolemic calves with diarrhea. American Journal of Veterinary Research, v.57, n.1, p.97-104, 1996.

CONSTABLE P.D., WALKER P.G., MORIN D.E., FOREMAN J.H. Clinical and laboratory assessment of hydration status of neonatal calves with diarrhea. Journal of the American Veterinary Medical Association, v.212, n.7, p.991-6, 1998.

COTTEE, G.; KYRIAZAKIS, I.; WIDOWSKI, T. M.; et al. The effects of subacute ruminal acidosis on sodium bicarbonate-supplemented water intake for lactating dairy cows. Journal of Dairy Science, v. 87, n. 7, p. 2248–2253, 2004.

ECKE P., HODGSON D.R., ROSE, R.J. Induced diarrhea in horses. Part 1: fluid and electrolyte balance. The Veterinary Journal, v.155, n.2, p.149-59, 1998.

ENEMARK J.M.D., JØRGENSEN R.J., KRISTENSEN N.B. An evaluation of parameters for the detection of subclinical rumen acidosis in dairy herds. Vet. Res. Commun. v.28, p.687-709. 2004.

ENEMARK, J M D; JØRGENSEN, R J; ENEMARK, P. Rumen acidosis with special emphasis on diagnostic aspects of subclinical rumen acidosis: a review. Veterinarija ir Zootechnika, t. 20 (42). 2002.

ENEMARK, J. M. D., JØRGENSEN, R. J. Subclinical rumen acidosis as a cause of reduced appetite in newly calved dairy cows in Denmark: Results of a poll among Danish dairy practitioners. Vet. Quart., v. 23, p. 206-210, 2000.

GARRETT E. F. et al. Diagnostic methods for the detection of subacute ruminal acidosis in dairy cows. J. Dairy Sci. v.82, p.1170–1178. 1998.

JORDAN, E. R.; SWANSON, L. V. Effect of Crude Protein on Reproductive Efficiency, Serum Total Protein, and Albumin in the High-Producing Dairy Cow. Journal of Dairy Science v.62 p. 58-63, 1979.

KASARI T.R. Metabolic acidosis in calves. Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, v.15, n.3, p.473-86, 1999.

KASARI T.R., NAYLOR J.M. Clinical evaluation of sodium bicarbonate, sodium L-lactate, and sodium acetate for the treatment of acidosis in diarrheic calves. Journal of the American Veterinary Medical Association, v.187, n.4, p.392-7, 1985.

KEZAR W.W., CHURCH D.C. Ruminal changes during the onset and recovery of induced lactic acidosis in sheep. Journal of Animal Science, v. 49, p.1161-7, 1979.

KEUNEN, J. E.; PLAIZER, J. C.; KYRIAZAKIS, I. et al. Short communication: Effects of subacute ruminal acidosis on free-choice intake of sodium bicarbonate in lactating dairy cows. Journal of Dairy Science, v. 86, p. 954–957, 2003.

KLEEN J.L., HOOIJER G.A., REHAGE J., NOORDHUIZEN J. P. Subacute Ruminal Acidosis (SARA): a review. Vet. Med. A v.50, p.406–414, 2003.

KRAUSE K.M., OETZEL G.R. Understanding and preventing subacute ruminal acidosis in dairy herds: A review. Animal Feed Science and Technology, v.126, p.215–236, 2006.

KRAUSE, K. M., OETZEL, G. R. Inducing Subacute Ruminal Acidosis in Lactating Dairy Cows. Journal of Dairy Science, v. 88, p. 3633–3639, 2005.

LEAL M.L.R., MORI C.S., ORTOLANI E.L. Estudo da capacidade alcalinizante de tampões metabolizáveis em bovinos sadios. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v.59, n.4, p.965-70, 2007a.

LEAL M.L.R., MARUTA C.LA., ORTOLANI E.L. Uso de bicarbonato e lactato-L para correção da acidose metabólica sistêmica em bovinos com acidose láctica ruminal aguda. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v.59, n.4, p.971-6, 2007b.

NAYLOR J.M. A retrospective study of the relationship between clinical signs and severity of acidosis in diarrheic calves. Canadian Veterinary Journal, v.30, n.7, p.577-80, 1989b.

NOCEK, J. E. Bovine acidosis: Implications on laminitis. Journal of Dairy Science, v. 80, p.1005–1028, 1997.

NORDLUND, K. V.; GARRETT, E. F.; OETZEL, G. R. Herd-Based Rumenocentesis: A Clinical Approach to the Diagnosis of Subacute Rumen Acidosis. Compendium on Continuing Education for the Practice Veterinary - Food Animal, v. 17, p. 48-56, 1995.

ORTOLANI E.L. Diagnóstico e tratamento de alterações ácido-básicas em ruminantes. In: GONZÁLEZ FH.D., CAMPOS R. (eds.): Anais del I Simpósio de Patologia Clínica Veterinária da Região Sul do Brasil. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. p.17-29. 2003.

OWENS F.N., SECRIST D.S., HILL W.J., GILL D.R. Acidosis in cattle: a review. J. Anim. Sci. v.76, p.275–286. 1998.

PATRA R.C., LAL S.B., SWARUP D. Biochemical profile of rumen liquor, blood and urine in experimental acidosis in sheep, Small Ruminant Res. v.19, p.177–180. 1996.

QUIROZ-ROCHA, G. F., BOUDA, J. (2000). Diagnóstico de indigestão simples, alcalose ruminal e intoxicação por uréia. In: GONZÁLEZ, F. H. D.; BORGES, J. B.; CECIM, M. (Eds.).Uso de provas de campo e laboratório clínico em doenças metabólicas e ruminais dos bovinos. Porto Alegre, Brasil, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

UNDERWOOD, W. J.. Rumen lactic acidosis. Part 1. Epidemiology and pathophysiology. Compendium on Continuing Education for the Practice Veterinary, v. 14, p. 1127–1133, 1992.

# TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS GLÚCIDOS

La glucosa es el metabolito que participa en la mayor parte de los mecanismos energéticos de los mamíferos superiores, siendo designada como glucemia su concentración en la sangre. Bajos valores de glucosa en la sangre no constituyen un trastorno único, sino que son un signo clínico asociado a eventos fisiológicos como la lactación y la respuesta al ayuno o patológicos como la cetosis de los rumiantes y el hipoadrenocorticismo en pequeños animales.

Existen dos aspectos que diferencian el mecanismo energético entre monogástricos y rumiantes. La digestión en los monogástricos tiene alcances limitados, pues solo el almidón y los glúcidos simples pueden ser digeridos, siendo la glucosa el producto final. Del intestino, la glucosa se absorbe y en el hígado es fosforilada para entrar en diferentes vías metabólicas y ser distribuida a los diferentes tejidos. En los rumiantes la situación es diferente, pues los animales poligástricos prácticamente no absorben glucosa del intestino. Su adaptación digestiva les permite utilizar la celulosa y otros glúcidos estructurales de las paredes celulares de los vegetales, utilizando una relación simbiótica entre microorganismos y medio ambiente ruminal. Los productos finales de la fermentación anaeróbica no incluyen la glucosa, sino diversos ácidos grasos volátiles de cadena corta (AGV), especialmente acético, propiónico y butírico, los cuales son absorbidos directamente en la pared del rumen y transportados al hígado. Entre ellos, solo el ácido propiónico puede ser transformado en glucosa en el hígado, mientras que los ácidos acético y butírico sirven como substratos para la síntesis de ácidos grasos de cadena larga (AGL).

#### CÓMO SE REALIZA EL CONTROL DE LA GLUCEMIA

Además de la glucosa absorbida vía intestinal, en el caso de los animales monogástricos, existen dos formas de control de la glucemia: la producción de glucosa a partir del glucógeno almacenado en el hígado (glucogenolisis) y la síntesis de glucosa a partir de diferentes metabolitos precursores (gluconeogénesis).

La glucosa es almacenada en forma de glucógeno, principalmente en el hígado y en el músculo. Los animales monogástricos tienen mayores cantidades de glucógeno hepático que los rumiantes. El glucógeno en el perro puede corresponder al 6 a 8% del peso del hígado, mientras que en los bovinos al 1 a 3%. El hígado de los animales jóvenes contiene más glucógeno que el de los adultos. Por ejemplo, el lechón recién nacido puede tener hasta un 15% de glucógeno con relación al peso del hígado, mientras que el cerdo adulto tiene apenas un 4%. El glucógeno en el músculo esquelético llega a 1% del peso de la masa muscular y no sirve como fuente de glucosa sanguínea.

El glucógeno puede ser degradado enzimáticamente para la obtención de glucosa, para que esta pueda entrar en las rutas oxidativas para la obtención directa de energía. La producción de glucosa a partir de glucógeno se conoce como glucogenolisis, proceso que posee un control endocrino, en el cual intervienen las enzimas glucógeno-fosforilasa,  $\alpha 1,6$  glucosidasa y fosfoglucomutasa. La glucógeno-fosforilasa cataliza la siguiente reacción:

Los productos finales de la acción de la fosforilasa son unidades de glucosa 1 fosfato y fracciones de dextrina límite. Sobre las fracciones de dextrina límite actúa la enzima  $\alpha$ 1,6 glucosidasa o enzima desramificante, la cual rompe los enlaces glucosídicos  $\alpha$ 1 6.

La glucosa 1 fosfato liberada por la acción de la fosforilasa debe antes ser transformada en glucosa 6 fosfato por acción de la enzima fosfoglucomutasa.

La adrenalina, hormona de la médula adrenal y el glucagón, hormona del páncreas, actúan sobre el hígado y el músculo, órganos donde el glucógeno se encuentra almacenado, activando las enzimas que degradan el glucógeno. Por otro lado, la insulina estimula la inactivación de las mismas enzimas y activa las enzimas de síntesis de glucógeno. Por lo tanto, la glucogenolisis es estimulada por la adrenalina y el glucagón y es inhibida por la insulina.

En el hígado, el glucógeno constituye la única reserva para mantener el nivel de glucosa sanguínea. En el músculo, el glucógeno es usado como reserva energética exclusivamente para la contracción muscular. El hígado es el único órgano que puede "exportar" glucosa libre hacia la sangre, ya que posee glucosa 6 fosfatasa, enzima que cataliza la siguiente reacción:

glucosa 6 fosfato →glucosa + Pi

#### **GLUCONEOGÉNESIS: BIOSÍNTESIS DE GLUCOSA NUEVA**

La gluconeogénesis y la glucogenolisis constituyen las dos vías metabólicas mediante las cuales el organismo puede mantener los niveles sanguíneos de glucosa. La gluconeogénesis incluye todas las vías metabólicas destinadas a sintetizar glucosa a partir de piruvato, lactato, propionato, glicerol o aminoácidos. Es un proceso realizado principalmente en el hígado y, en menor grado, en el riñón. En los rumiantes, la gluconeogénesis tiene especial importancia, ya que la fuente primaria de glucosa es el propionato, ácido graso volátil, producto final de la fermentación microbiana de los glúcidos en el rumen.

La conversión de piruvato en glucosa es la vía central de la gluconeogénesis. Esta vía comparte, en sentido inverso, siete de las diez reacciones de la glucólisis. Las tres reacciones restantes, no comunes a la glucólisis, son irreversibles debido a su alta variación de energía libre: (a) conversión de fosfoenolpiruvato (PEP) a piruvato; (b) conversión de fructosa 6 fosfato a fructosa 1,6 difosfato; y (c) conversión de glucosa a glucosa 6 fosfato.

Para que estas tres reacciones ocurran en sentido inverso, es decir, en el sentido de la gluconeogénesis, deben ser catalizadas por enzimas diferentes de aquellas que actúan en la glucólisis o mediante diferentes vías. Estas tres reacciones hacen que las vías de la gluconeogénesis y de la glucólisis sean irreversibles en la célula, siendo reguladas independientemente por enzimas específicas propias para cada ruta.

Aunque la conversión de propionato a glucosa ocurre tanto en los monogástricos como en los rumiantes, es de especial importancia en estos últimos animales, pues es utilizada como la más importante fuente de glucosa. El propionato, un ácido graso volátil producido por la fermentación microbiana de los glúcidos, es absorbido en el epitelio ruminal, pasando al hígado donde ingresa en la ruta gluconeogénica. La ruta de transformación de propionato en glucosa engloba su ingreso en el ciclo de Krebs hasta la formación de succinil Co-A y después oxalacetato, continuando la gluconeogénesis de la misma forma que el proceso a partir de piruvato.

El glicerol se produce a partir de la lipólisis de los triglicéridos en el tejido adiposo, donde no puede ser metabolizado. Debe ser llevado, vía sanguínea, hasta el hígado, donde puede ingresar en la vía gluconeogénica a través de la dihidroxiacetona-fosfato, compuesto intermediario de la vía glucolítica/gluconeogénica.

El lactato es producido en el eritrocito y en el músculo esquelético, como producto final de la glucólisis anaeróbica. Como no puede ser metabolizado en esos tejidos, debe seguir por la corriente circulatoria hasta el hígado, donde es oxidado a piruvato por la acción de la enzima lactato deshidrogenasa. El piruvato entra en la mitocondria donde es convertido en oxalacetato (OAA), continuando la gluconeogénesis.

La mayoría de los aminoácidos pueden seguir la vía gluconeogénica a través de intermediarios del ciclo de Krebs o a través del piruvato. Estos aminoácidos son llamados glucogénicos y tienen cinco posibles sitios de entrada:

(a) Vía piruvato: Ala, Ser, Cys, Gly

(b) Vía  $\alpha$  - cetoglutarato: Glu, Pro, Arg, His

(c) Vía succinil CoA: Val, Thr, Met, Ile

(d) Vía fumarato: Phe, Tyr

(e) Vía OAA: Asp.

Entre los aminoácidos, Trp, Ile, Phe y Tyr pueden generar glucosa o acetil CoA, dependiendo de la ruta metabólica, constituyendo aminoácidos glucogénicos o cetogénicos. De todos los aminoácidos, solamente la leucina no puede generar glucosa siendo, por lo tanto, un aminoácido cetogénico obligatorio. La ruta de síntesis de glucosa a partir de aminoácidos cobra más importancia en los animales carnívoros.

#### **HIPOGLUCEMIA**

La hipoglucemia se instaura cuando la concentración de glucosa plasmática es menor de 60 mg/dL (monogástricos) o de 40 mg/dL (rumiantes). Entre las causas principales de hipoglucemia destacan la ausencia de reservas (ayuno prolongado), un gasto exagerado de glucosa por tejidos periféricos (lactación, gestación, hiperinsulinismo, sepsis) y una pobre capacidad metabólica del hígado, como ocurre en animales recién nacidos, en los cuales la gluconeogénesis hepática solo es posible a partir del 5° día de vida (tiempo necesario para que las mitocondrias asuman totalmente sus funciones oxidativas) o en casos de insuficiencia o lesión hepática de diversos orígenes.

La desnutrición y la ausencia de reservas es la causa de hipoglucemia más frecuente en animales de producción, sea por dificultades ambientales o por efectos directos del manejo. En animales monogástricos la causa más común de hipoglucemia está asociada al déficit en el funcionamiento hepático por causas tóxicas o infecciosas. En situación de ayuno prolongado en rumiantes, la producción ruminal de ácidos grasos volátiles (AGV) se detiene, no habiendo más fermentación bacteriana y los protozoos desaparecen por ausencia de substrato. Sin AGV no hay precursores de glucosa, lo que disminuye la secreción de insulina y activa el glucagón para liberar glucógeno hepático y activar la lipólisis y el catabolismo muscular.

La gluconeogénesis también está comprometida tanto en la deficiencia de las llamadas hormonas diabetógenas o hiperglucemiantes (cortisol, somatotropina -GH-, glucagón, adrenalina) como en el hipoadrenocorticismo. La hipoglucemia iatrogénica puede ser observada ante un tratamiento inadecuado de la diabetes mellitus (dosis de insulina en exceso).

La edad y condición general del paciente ayudan bastante en la investigación de la causa de la hipoglucemia. Animales de más edad tienden a presentar hipoglucemia frente a insulinomas o hipoadrenocorticismo. En la primera, una secreción exagerada y autónoma de insulina por un tumor mantiene la glucemia persistentemente baja, mientras que en la segunda. la deficiencia de glucocorticoides inhibe la gluconeogénesis, y

el paciente presenta un estado hipoglucémico ante un ayuno. Otros disturbios pueden provocar hipoglucemia en animales de edad avanzada, como trastornos hepáticos, condiciones debilitantes o sepsis. Está demostrado que los cuadros sépticos tienden a causar resistencia a la insulina, lo que aumentaría la glucosa en el plasma. Sin embargo, este aumento de la glucemia es destinado a las células inflamatorias que están plenamente activas enfrentándose los agresores, y de esta forma también pueden predisponer a la aparición de hipoglucemias durante la sepsis.

Los animales muy jóvenes pueden presentar hipoglucemia si se mantienen en ayuno prolongado, puesto que aún no presentan una gluconeogénesis eficiente. Esto es particularmente importante en gatos, que pueden estar hipoglucémicos, hipotensos e hipotérmicos frente a una desnutrición. En estos casos el estupor puede aparecer como síntoma inicial de hipoglucemia. También, verminosis severas, desnutrición crónica, enfermedades hepáticas hereditarias, sepsis, o alteraciones vasculares (shunts porto-sistémicos) son causas comunes de hipoglucemia en animales jóvenes. Pacientes diabéticos bajo terapia con insulina o con hipoglucemiantes orales pueden sufrir signos de hipoglucemia en caso que el tratamiento no sea adecuado. La severidad de las manifestaciones clínicas dependerá de la intensidad y tiempo de duración de la crisis hipoglucémica.

Algunos factores relacionados con la recogida de la muestra o con el método de determinación pueden causar falsas alteraciones en la glucemia. Si la muestra de sangre queda mucho tiempo sin separar el plasma/ suero, y no se emplean un anticoagulante inhibidor de la glucólisis (fluoruro de sodio), la concentración de glucosa puede caer a una tasa aproximada de 10 mg/dL/hora. Las muestras hemolizadas pueden ser causa de falso aumento de glucosa. Los métodos de determinación de glucosa mediante tiras de química seca (glucometría portátil) pueden dar valores más bajos que cuando son medidos por métodos de química húmeda (kits).

# IMPLICACIONES METABÓLICAS DE LA HIPOGLUCEMIA

En situaciones de hipoglucemia aumenta la secreción de glucagón y disminuye la secreción de insulina. Se estimulan los receptores hipotalámicos para activar la médula adrenal a secretar adrenalina. La acción combinada de estos mecanismos produce tres efectos metabólicos: (1) aumenta la glucogenolisis hepática (degradación de glucógeno) para li-

berar glucosa en la sangre; (2) moviliza triglicéridos del tejido adiposo para utilizar glicerol en la gluconeogénesis y ácidos grasos libres como combustible alternativo en la oxidación respiratoria, y (3) finalmente estimula la liberación de aminoácidos de la proteína muscular para que puedan ser metabolizados como precursores de glucosa a través de la gluconeogénesis.

Los efectos del glucagón y de la adrenalina son rápidos, pero cortos. En caso que persista la falta de glucosa es necesaria una respuesta a largo plazo que se inicia en el lóbulo anterior de la hipófisis con la secreción de las hormonas adrenocorticotropina (ACTH) y somatotropina (GH). La ACTH estimula la formación de glucocorticoides en la corteza adrenal. El efecto final consiste en aumentar la disponibilidad de glicerol y de ácidos grasos libres procedentes de la lipólisis y promover la proteólisis endógena muscular para liberar aminoácidos destinados a la gluconeogénesis hepática. Los glucocorticoides resultan especialmente efectivos porque estimulan el suministro de glucosa en la sangre para atender las demandas metabólicas. Esta situación se caracteriza por la elevación sanguínea de los AGL provenientes de la lipomovilización, en proporción variable dependiendo de la severidad de la hipoglucemia. En algunas situaciones puede haber infiltración grasa del hígado (lipidosis hepática) por disminución de la síntesis de lipoproteínas de transporte y aumento de los niveles sanguíneos de triglicéridos y colesterol. El hígado graso representa una gran limitación metabólica y es de pronóstico desfavorable para la vida productiva del animal. Los AGV entran en la ruta de la beta-oxidación para producir acetil-CoA y cuerpos cetónicos como mecanismo secundario que puede provocar cetosis. En esa situación es común la elevación de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina.

# Signos clínicos de la hipoglucemia

Los signos clínicos de la hipoglucemia se hacen evidentes cuando la glucemia cae a menos de 45 mg/dL (perro, gato) o menos de 30 mg/dL (rumiantes). De forma general, la hipoglucemia cursa con signos neuroglucopénicos (baja concentración de glucosa en el SNC), tales como temblores, convulsiones, debilidad, incoordinación, letargo, desorientación, alucinaciones, nerviosismo, comportamientos extraños, andar zigzagueante, vocalización excesiva, ataxia, estupor y coma. Otros signos clínicos son derivados del déficit energético muscular (debilidad, temblores musculares, intolerancia al ejercicio) o son signos adrenérgicos (hipotermia,

bradicardia, dilatación pupilar, ausencia de tono muscular). Los efectos de la hipoglucemia sobre la fertilidad han sido ampliamente documentados, habiendo una estrecha relación inversa, debido al efecto negativo de la hipoglucemia sobre la liberación de FSH y LH. Animales que sufren hipoglucemia durante la gestación tendrán descendencia con bajo peso y escasas probabilidades de sobrevivir.

#### Abordaje del paciente hipoglucémico

Una vez determinada la existencia de hipoglucemia, que puede ser confirmada a través de medidas repetidas de glucosa en sangre, es fundamental la determinación de la causa de la hipoglucemia para dar un maneio adecuado al paciente. La evaluación del estado del paciente. una anamnesis detallada, y el examen clínico, pueden dar buenas pistas sobre la causa del problema. Por ejemplo, un perro abandonado, extremadamente apático e hipoglucémico v con el abdomen distendido es indicativo de hipoglucemia secundaria a desnutrición y verminosis. La hipoglucemia recurrente en perros de edad media a avanzada y con sobrepeso es bastante sugestiva de insulinoma. La presencia de deshidratación, hipotensión, y una condición corporal delgada, especialmente sumado a una historia de falta de apetito, vómitos y diarrea ocasional puede ser sugestivos de hipoadrenocorticismo. Puede esperarse presentación de hipoglucemia en animales que vienen de tratamiento prolongado con glucocorticoides y que tuvieron supresión de forma brusca, una forma clásica de hipoadrenocorticismo jatrogénico.

En general, cuanto más severos son los signos clínicos, más severa será la hipoglucemia o más prolongada en el tiempo. Un fenómeno interesante es la hipoglucemia inconsciente, donde a pesar de valores bajos de glucosa plasmática, el paciente no presenta ninguna alteración clínica. Esto puede ocurrir muchas veces en pacientes diabéticos bajo terapia insulínica, donde los pacientes no presentan síntomas frente a glucemias de 30–40 mg/dL, por ejemplo. Este fenómeno es derivado de una adaptación del SNC a la baja glucemia, sin desencadenar más déficit neurológico o respuesta contra-reguladora de forma eficiente. Sin embargo, cuando se manifiestan signos clínicos, tienden a ser más severos.

A pesar de que los signos más comunes de hipoglucemia son apatía, postración, debilidad, temblores musculares y déficit locomotor, no es raro que la hipoglucemia se manifieste con agitación excesiva, jadeo intenso, nerviosismo y desorientación. El examen clínico puede dejar clara la existencia de un cuadro patológico asociado a enfermedades que cursan con hipoglucemia, como en los casos de sepsis (hipertermia, deshidratación, taquicardia) o trastornos hepáticos (ictericia, ascitis). La activación simpática frente a la hipoglucemia también es bastante perceptible observando taquicardia y midriasis.

Los exámenes complementarios de estos pacientes son bastante importantes en la determinación de la causa del problema, ya que la detección de la hipoglucemia simplemente explica los signos clínicos observados, que podrían estar siendo causados por otras patologías como hipocalcemia, azoemia, encefalopatía hepática o incluso enfermedades primarias del SNC. El empleo de perfiles hematológicos, bioquímicos y urinarios podrá dilucidar la causa de la hipoglucemia. De esta forma, en un paciente con una elevada actividad de las enzimas hepáticas, hipoalbuminemia, hipocolesterolemia, baja uremia e hipoglucemia puede sospecharse una insuficiencia hepática grave. En un paciente con hipoadrenocorticismo puede encontrarse también una hipercalemia e hiponatremia (especialmente si la relación Na:K es inferior a 27:1), a pesar de que esta relación Na:K reducida también puede deberse a enfermedades hepáticas, renales o del tracto digestivo.

Las imágenes ultrasonográficas son bastante aclaratorias al permitir evaluar la imagen hepática, que puede evidenciar desde metástasis de un eventual insulinoma, hasta alteraciones en el parénquima sugestivas de insuficiencia hepática, como las observadas en la cirrosis. La presencia de masas pancreáticas sugestivas de insulinomas, y la existencia de metástasis hepáticas también pueden ser identificadas durante el examen ecográfico. Para el diagnóstico definitivo de la causa de la hipoglucemia pueden ser necesarios el uso de tests específicos, como la medición de los ácidos biliares para evaluar la función hepática, el test de estimulación con ACTH para el diagnóstico del hipoadrenocorticismo, o la medición sérica de insulina frente a hipoglucemia para el diagnóstico definitivo de un insulinoma.

# Hipoglucemia de los lechones

El lechón recién nacido es particularmente susceptible a sufrir hipoglucemias en caso de que no sea alimentado en las primeras horas de vida. La glucosa sanguínea en los lechones, que después del nacimiento presenta niveles elevados (130 mg/dL), puede caer a menos de 40 mg/dL en 24-36 horas. El lechón hipoglucemico presentará apatía y debilidad y, en la evolución del cuadro, convulsiones, coma y muerte.

Las reservas de glucógeno hepático en los lechones, a pesar de ser bastante altas al nacimiento, correspondiendo a 15% del peso del hígado, se agotan rápidamente. En este aspecto, difieren de becerros, potros y corderos, los cuales pueden sufrir ayuno hasta por una semana sin presentar una hipoglucemia que comprometa su vida. Con la caída de las reservas de glucógeno hepático, los neonatos se vuelven más dependientes de la gluconeogénesis para obtener glucosa. El problema en los lechones parece deberse a que las enzimas de la vía gluconeogénica, especialmente la fosfoenolpiruvato-carboxiquinasa (PEP-CK), no están plenamente activas después del nacimiento, debiendo ser estimuladas o inducidas por la alimentación inicial. La falta de alimentación inicial en el lechón puede ser debida a patologías maternas, como agalactia, metritis y mastitis, o del propio lechón, como anemia e infecciones.

Algunos días después del nacimiento y con una adecuada alimentación, el lechón adquiere progresivamente la capacidad para soportar la falta de alimento. Así, el lechón con 10 días de edad difícilmente sufre de hipoglucemia cuando sea sometido a ayuno.

# Tratamiento de la hipoglucemia

Ante una crisis de hipoglucemia, se debe administrar azúcar o un alimento dulce por vía oral. La administración de alimentación frecuente puede minimizar la presentación de los signos. En un ambiente hospitalario, la administración de glucosa por vía intravenosa es la forma más rápida de revertir una hipoglucemia. Lo ideal es evitar la administración de glucosa pura por vía IV por el riesgo de desarrollar flebitis, debiéndose diluir mínimo dos veces la glucosa antes de ser administrada. La dosis propuesta de glucosa en bolos es de 1 mL/kg de una solución de glucosa diluida al 50% en una solución isotónica, como el cloruro de sodio a 0,9%. Dependiendo de la causa puede no ser suficiente para revertir la hipoglucemia. En estos casos la repetición de este protocolo por más veces puede ser útil. Es importante mantener a los pacientes con un fluido

glucosado (2,5 a 5%) durante algunas horas después de la resolución de los signos, con el objetivo de mantener la glucemia. Se debe suspender el tratamiento con la solución glucosada en caso que se haga evidente una hiperglucemia, especialmente con el objetivo de evitar trastornos neurológicos y glucosuria. En rumiantes, el control de la glucemia se realiza con soluciones IV de dextrosa al 5% o de propilenglicol por vía oral mediante sondaje esofágico.

Dependiendo de la intensidad, la hipoglucemia puede ser fatal, especialmente si hay compromiso de áreas importantes del SNC. Esto puede traer secuelas como sordera, ceguera, coma, incoordinación motora o alteraciones de comportamiento, después de la resolución de la hipoglucemia. Frente a esto, la aplicación de un tratamiento para la reducción del edema cerebral puede ser interesante, a través de la administración de fosfato sódico de dexametasona (1-2 mg/kg, IV), manitol (0,5-1 g/kg, IV) y furosemida (1-2 mg/kg, IV). El manejo de la hipoglucemia a largo plazo dependerá de la causa. De forma general, la resolución del problema inicial debe prevenir de futuras recidivas, como por ejemplo, la alimentación frecuente y el tratamiento adecuado de las enfermedades asociadas, o la reducción de la dosis de insulina de un paciente diabético, o la extirpación de un tumor secretor de insulina.

# **INSULINOMA**

El insulinoma es un tumor secretor de insulina de forma autónoma e independiente de la concentración de glucosa plasmática, principal regulador de la secreción de insulina. La localización más frecuente de estos tumores es pancreática, a partir de células beta, los tumores extra-pancreáticos raramente presentan secreción autónoma de insulina. El animal puede presentar un estado hipoglucémico secundario a síndromes paraneoplásicos asociados a tumores como carcinoma hepatocelular, hepatomas, leiomiosarcoma, leiomioma, hemangiosarcoma, melanoma o leucemia. La gran mayoría de los insulinomas son malignos y presentan una elevada tasa de metástasis. Cerca del 50% de los casos ya presentan metástasis en el momento del diagnóstico inicial, más frecuentemente en el hígado, linfonodos regionales y omento.

#### Presentación y diagnóstico

El insulinoma ha sido observado en humanos, perros y rumiantes jóvenes. Es bastante rara la presentación de insulinomas en perros, y más rara aún en gatos. En los perros, el trastorno se observa en animales de mediana edad y viejos, a pesar de existir casos descritos de insulinoma en perros de 3 años. Algunas razas parecen más predispuestas, como el Pastor Alemán, Bóxer, Poodle Standard (Caniche), Collie, Fox Terrier y Setter.

El motivo de la consulta de un perro con insulinoma son los signos de neuroglucopenia y activación adrenérgica secundaria a la hipoglucemia. Las convulsiones son el signo más común debido a la dependencia del SNC de glucosa como fuente de energía. A pesar de ello, muchas veces la queja de los propietarios se refiere a dificultades ambulatorias o simplemente a temblores musculares. Los signos clínicos suelen ser episódicos y asociados a valores muy bajos de glucemia. Estos pacientes pasan el día entero con glucemias inferiores a 60 mg/dL, aunque los signos clínicos surgen solamente cuando la glucemia baja a valores críticos, que varían dependiendo del animal. Además, puede haber modulación en la magnitud de la hipoglucemia necesaria para provocar signos clínicos.

Algunas situaciones pueden exacerbar o provocar la sintomatología asociada a la hipoglucemia, como, el ayuno prolongado, ejercicio, estrés o por más antagónico que parezca, la ingestión de alimentos. Esto ocurre por razones distintas. Por ejemplo, un paciente en ayuno prolongado depende de la gluconeogénesis para mantener la glucemia. La insulina inhibe esta vía, v estimula la continua captación v metabolización de glucosa por las células, apareciendo así, una hipoglucemia clínica frente a un ayuno prolongado. La actividad física tiene un efecto hipoglucemiante típico, al estimular la traslocación de receptores GLUT-4 para la membrana celular en el tejido muscular. Este fenómeno asociado a la hiperinsulinemia exacerba los signos clínicos en pacientes con insulinomas. Las situaciones de estrés (baños en peluquerías caninas, ausencia del dueño en casos de ansiedad por separación, visitas, contacto con otros animales), que en general son difíciles de evaluar, provocan una hipoglucemia porque durante el estrés ocurre una liberación de hormonas hiperglucemiantes como la adrenalina y el cortisol. Este aumento en la concentración de glucosa acaba siendo un estímulo para que el tumor aumente la secreción de insulina, desencadenando la aparición de los signos clínicos. Una situación similar ocurre en el período postprandial, especialmente si la dieta es rica en carbohidratos simples y es administrada en gran cantidad, lo que resultará en un aumento significativo de la glucemia, con el consecuente rebote hipoglucémico al aumentar la secreción de insulina.

La severidad y duración de los signos clínicos dependen principalmente de tres factores: (1) el valor más bajo de glucemia, (2) la tasa de reducción de la glucemia y (3) la duración de la hipoglucemia. Es común que los dueños acudan al veterinario después de varios meses de evolución de los síntomas, y tras varias consultas que no lograron un diagnóstico definitivo, lo que aumenta el riesgo de aparición de metástasis en el momento del diagnóstico. Es importante, a través de la completa evaluación del paciente, inclusive con exámenes complementarios, descartar otras causas de hipoglucemia, como las siguientes:

Insulinoma	NEOPLASIA EXTRA-PANCREÁTICA	
Sepsis	Hipoglucemia neonatal	
Hipoglucemia de las razas Toy	Hipoglucemia de perros de caza	
Inanición	Enfermedades hepáticas	
Hipoadrenocorticismo	Hipopituitarismo	
Policitemia severa	Enfermedades cardíacas	
Ingestión de propranolol	Ingestión de salicilatos	
Sobredosis de insulina	Uso de hipoglucemiantes orales	

Los perros con insulinoma comúnmente son obesos o presentan sobrepeso, por los efectos de la insulina, potente hormona anabólica y lipogénica. El diagnóstico de un insulinoma es relativamente simple. Basta con demostrar la existencia de hiperinsulinemia concomitante con una hipoglucemia. Fisiológicamente la secreción de insulina es abolida frente a glucemias menores de 30 mg/dL. De esta forma, para un adecuado diagnóstico, se recoge una muestra de sangre para determinación de insulina (referencia: 5 a 20  $\mu$ U/mL) cuando el paciente presenta una glucemia inferior a 50 mg/dL. Cuanto más baja es la glucemia, mayor es la probabilidad de emitir un diagnóstico fiable mediante la determinación de una hiperinsulinemia, de acuerdo al siguiente criterio:

Concentración sérica de insulina (mU/mL)	PROBABILIDAD DE INSULINOMA
> 20	Elevada
10 - 20	Posible
5 - 10	Pequeña
< 5	Descartada

Esta guía sirve solamente para la evaluación de pacientes cuyas muestras de sangre para la determinación de insulina fueron obtenidas cuando presentaban glucemias inferiores a 50 mg/dL. La determinación de la concentración de insulina en muestras con niveles de glucosa superiores a 60 mg/dL no es fiable para diagnosticar un insulinoma. La detección conjunta de hipoinsulinemia e hipoglucemia descarta la posibilidad de que se trate de un insulinoma, puesto que esta es la respuesta fisiológica normal. Sin embargo, se debe tener cuidado al analizar muestras hemolizadas ya que la lisis de los eritrocitos libera una insulinasa capaz de degradar la insulina sérica.

La determinación sérica de fructosamina asociada a albumina puede ser de ayuda en un diagnóstico presuntivo. La ecografía puede evidenciar la existencia de masas pancreáticas compatibles con tumores, a pesar de ello, no es raro que el insulinoma sea microscópico, y que no sea detectado en ecografías, laparoscopias, ni en laparatomías exploratorias. El uso de métodos diagnósticos más sofisticados, como la tomografía computarizada o la resonancia magnética puede ser de gran utilidad para el diagnóstico de pequeñas masas pancreáticas.

#### Tratamiento médico del insulinoma

El tratamiento médico de un insulinoma puede ser eficaz y simple en un primer momento, pero también extremadamente frustrante, dependiendo de la malignidad del tumor y de su capacidad de secreción de insulina. El objetivo de los diversos tratamientos no es normalizar la glucemia del paciente, debido a la dificultad que conlleva, sino controlar los signos clínicos asociados al trastorno. Se puede alcanzar esta meta con glucemias consideradas bajas (inferiores a 60 mg/dL).

Frente a una crisis de hipoglucemia, la administración de bolos de glucosa debe realizarse de forma lenta y gradual a lo largo de 5-10 minu-

tos. La administración de una gran cantidad de glucosa, de forma rápida, puede exacerbar los signos de hipoglucemia, al inducir a una mayor secreción de insulina. La administración de azúcar por vía oral solo puede realizarse cuando el animal este consciente. En un ambiente hospitalario se administra de 1 a 5 mL de una solución de glucosa al 50% lentamente a lo largo de 10 minutos, y cuando el paciente se normalice ya se puede administrar una pequeña cantidad de comida.

Las crisis convulsivas que no responden a las medidas descritas tienen un pésimo pronóstico e indican que puede tratarse de un tumor bastante agresivo y con alta secreción de insulina. En estos casos se puede intentar estabilizar al paciente con la administración de glucosa al 2,5-5% por vía intravenosa, suplementada con dexametasona, en dosis de 0,5-1 mg/kg durante 6 horas. De ser necesario, se puede repetir este procedimiento cada 12 ó 24 horas. Si no hay éxito, se puede administrar glucagón en infusión continua de 5 a 10 ng/kg/min. Si el animal no responde a ninguna de estas terapias, se debe instaurar un tratamiento quirúrgico para la extirpación del tumor, y en caso que esto no sea posible, es muy difícil evitar la muerte del animal.

Después del diagnóstico, el tratamiento inicial de un paciente con insulinoma está encaminado a reducir las fluctuaciones de la glucemia, a fin de evitar que aumentos en la glucosa sanguínea provoquen hipoglucemia, debido a la mayor secreción de insulina por el tumor. En este sentido, la alimentación en varias tomas con dietas ricas en carbohidratos complejos promueve un control adecuado y temporal de pacientes con insulinomas poco activos. Se deben administrar mínimo 4 pequeñas comidas por día, siendo a veces recomendable aumentar las tomas a 8 por día, sin superar las necesidades energéticas del paciente.

Si la alimentación de dietas ricas en fibra varias veces al día no es suficiente para controlar o reducir los signos clínicos del paciente, es necesaria la introducción de sustancias hiperglucemiantes. La principal y más común sustancia utilizada para el tratamiento de insulinoma a largo plazo es la prednisona/prednisolona. Además de tener una acción antagonista a I la insulina, los glucocorticoides estimulan la gluconeogénesis por efecto directo sobre las enzimas gluconeogénicas como la fosfoenolpiruvato-carboxiquinasa (PEPCK). La dosis inicial varía de 0,2 a 0,5 mg/kg cada 12 horas, observando una mejora en la calidad de

vida del paciente y la remisión de los signos clínicos a los pocos días de iniciar la medicación. Si es necesario, es posible administrar dosis mayores de prednisolona, pero sus efectos colaterales (como el hiperadrenocorticismo iatrogénico) limitan este incremento y recomiendan iniciar el tratamiento con la menor dosis eficaz posible. Es aconsejable evitar la exposición del paciente a situaciones de estrés o ejercicios intensos, pues estas situaciones pueden provocar una hipoglucemia.

#### Tratamiento quirúrgico del insulinoma

Antes de someter el paciente a una cirugía, es necesario un adecuado control de los signos clínicos. El objetivo general del tratamiento quirúrgico es extirpar la mayor cantidad de tejido alterado, tanto si se trata de una masa única en el páncreas o de varios focos de metástasis en distintos órganos. Cerca del 90% de los casos presentan masas únicas fácilmente visibles en una laparotomía exploratoria.

A partir del momento en que se inicia el ayuno pre-operatorio, es conveniente la administración, por vía intravenosa, de una solución a base de glucosa al 2,5-5% para promover un adecuado funcionamiento del SNC durante el período operatorio. El objetivo es mantener la glucemia en niveles superiores a 35 mg/dL durante la anestesia y la cirugía. La administración de soluciones con concentraciones de glucosa superiores al 5% es peligroso y está contraindicado por el riesgo de rebote hipoglucémico.

La pancreatitis es la principal complicación del tratamiento quirúrgico, observada en cerca de 15% de los animales operados. Algunas medidas, además de la manipulación suave del páncreas, son recomendables con el objetivo de reducir su presentación. La administración de fluidos con glucosa al 2,5-5% (60 a 100 mL/kg por día) y la supresión de la alimentación por vía oral hasta 24-48 horas después de la cirugía, minimizan bastante la presentación de pancreatitis. La re-introducción de alimentos por vía oral debe iniciarse lentamente de 24 a 48 horas después de la cirugía, con la administración de pequeñas cantidades de agua, seguido de la administración de dietas pobres en grasa durante al menos una semana.

Otras complicaciones que pueden aparecer tras la extracción de un tumor pancreático son: diabetes mellitus (por atrofia de las demás células beta-pancreáticas, lo cual es temporal) e hipoglucemia persistente (resultado de la actividad de tumores metastásicos no identificados du-

rante la cirugía). La respuesta clínica de un tratamiento quirúrgico realizado con éxito es excelente. Sin embargo, debido al elevado grado de malignidad de estos tumores, y las metástasis comúnmente presentes en el momento del diagnóstico, la remisión del proceso es solo temporal en la mayoría de los casos.

Tras la resolución quirúrgica del proceso los animales deben presentar permanentemente glucemias superiores a 70 mg/dL. La fructosamina sérica es otra herramienta útil para el control del tratamiento. Aproximadamente del 10 al 15% de los animales son eutanasiados o mueren el primer mes de la cirugía por metástasis, del 20 al 25% mueren o son eutanasiados en los 6 primeros meses y el porcentaje restante (del 60 al 70 % de los casos) vive sin signos clínicos por más de 6 meses, antes de presentar alguna recidiva. De forma general, la supervivencia media pos-cirugía varía de 6 a 18 meses dependiendo del estado del tumor y de la detección de metástasis durante la cirugía.

# SÍNDROME DE LA VACA CAÍDA

#### Etiología

Este trastorno, también denominado Paresia Idiopática de la Vaca Parida, está caracterizado porque el animal al final de la gestación o después del parto es incapaz de levantarse espontáneamente. No se conoce la etiología de este proceso, aunque haya más predisposición en animales que presentan un balance energético negativo, gestaciones gemelares, una edad avanzada, en vacas de alta producción, un exagerado intervalo entre partos, una excesiva condición corporal al parto (> 4,0), así como en casos de lesiones traumáticas peri-pélvicas en el parto, en lesiones de los nervios isquiático y obturador y en la necrosis isquémica de grandes masas musculares por traumatismos.

Una reciente hipótesis señala que estados de hipocalcemia aumentan la permeabilidad de la membrana celular de las fibras musculares, permitiendo la pérdida de potasio de la célula y causando una miotonía, evento que es la base celular del síndrome de la "vaca caída". Esta opinión está respaldada por los altos niveles séricos y bajos niveles musculares de potasio observados en animales en decúbito.

#### Signos clínicos

Los animales afectados por este síndrome pueden no presentar síntomas evidentes, como fiebre, falta de apetito o pérdida de la consciencia y pueden conservar los reflejos podal y caudal. En algunos animales puede haber elevación de la frecuencia cardíaca o incluso arritmia y taquicardia. Puede presentarse una proteinuria como consecuencia de la severa lesión muscular. En otros animales los signos son más severos, con decúbito lateral y la cabeza volteada para atrás, que con el tiempo puede terminar en leve tetania y pérdida de la consciencia por daño cerebral.

La sintomatología clásica de la paresia idiopática con actividad sensorial se manifiesta por caída repentina del animal pocos días antes del parto o hasta 5 días después de haber parido. Al comienzo, la producción de leche no sufre disminución considerable. El curso del trastorno es agudo y el cuadro se complica rápidamente, de forma que si el animal no se levanta en las primeras 72 horas es poco probable que lo consiga después, debido a la deficiencia energética por la falta de consumo de alimento y el daño muscular por el decúbito. El diagnóstico está basado en la caída del animal con presencia de actividad sensorial y por la presentación del cuadro durante el periparto, y tiene un pronóstico desfavorable. En la necropsia puede observarse una lesión traumática de los músculos y nervios de las extremidades, miocarditis e infiltración y degeneración grasa del hígado.

El decúbito en bovinos puede tener diversas causas no siempre posibles de identificar, pudiendo agruparse de acuerdo a su naturaleza en metabólicas, sépticas, reproductivas y traumáticas, entre otras. Entre las causas metabólicas están la hipocalcemia, cetosis, hipomagnesemia, hemoglobinuria puerperal, coma hepático y la desnutrición. Entre el 80 y 90% de las vacas que permanecen en decúbito después del parto sufren un cuadro de hipocalcemia, de ellas el 70-80% responden al tratamiento con soluciones de calcio y el 10-20% no responden al primer tratamiento por causa de complicaciones secundarias.

El diagnóstico diferencial envuelve otras enfermedades que causan decúbito, tales como leucemia, traumas, tetania, coma hepático, cetosis, caquexia y enfermedades consuntivas (paratuberculosis, salmonelosis, hemoparásitos).

En la bioquímica sanguínea se observan valores normales de calcio, fósforo, magnesio y glucosa. Los niveles de creatinina, creatina quinasa (CK), aspar-

tato transaminasa (AST) y potasio pueden estar muy elevados, especialmente en las primeras 24 horas del decúbito y pueden continuar aumentando en los días siguientes por causa del daño muscular continuo.

#### **Tratamiento**

El tratamiento en el Síndrome de la Vaca Caída es paliativo, suministrando considerables cantidades de soluciones multiminerales, procurando mantener altos niveles de calcio y fósforo. Debe ser administrada una fuente energética como el propilen-glicol y evaluar el pronóstico mediante perfiles bioquímicos (enzimas, principalmente CK y AST) para justificar o no la eutanasia. La detección y el tratamiento oportunos deben reducir la incidencia y gravedad del síndrome. En condiciones ideales, las vacas deben ser tratadas durante la primera etapa de la paresia puerperal antes de que el decúbito lateral ocurra. Si el animal está alerta y transcurrieron menos de 24 horas, el tratamiento debe ser inmediato y procurar dejar el animal en una cama o superficie blanda y seca, además de cambiar de postura a los animales en decúbito. Son frecuentes las secuelas como mastitis y retención de placenta con severas consecuencias sobre la reproducción posterior.

# **LAMINITIS**

Este trastorno metabólico también es conocido como Pododermatitis Puerperal Tóxica. Hasta hace poco tiempo era considerada una patología de los équidos, pero actualmente está descrita en bóvidos como una respuesta alérgica a situaciones de acidosis metabólica, retención de placenta o metritis. La laminitis es la inflamación de la lámina propia del corion con curso agudo que ocasiona lesiones en el casco, dolor marcado y lesión podal que deja al animal en decúbito, inapetente y con fiebre continua. El trastorno es más frecuente alrededor del parto o hasta 72 horas después de la indigestión con granos de cereal (acidosis). Estas afecciones podales están presentes en todo tipo de sistemas de producción, sea en extensivo o intensivo. Puede afirmarse que, después de los problemas reproductivos, la mastitis y los problemas en la calidad de la leche, la laminitis es una de las patologías más importantes que afectan la productividad de las vacas lecheras con importantes pérdidas económicas.

#### Etiología

La etiología de la laminitis es tan variada como incierta: causas infecciosas, causas genéticas, traumáticas, de manejo, topográficas, ambientales, nutricionales (exceso de proteína y de glúcidos), cambios bruscos de la dieta, deficiencia de aminoácidos esenciales, deficiencia de selenio, cobre y vitamina E, entre otras. Se menciona que el origen de este trastorno vascular puede ser por una coagulación intravascular, producto de las toxinas bacterianas cuando el caso es infeccioso, o por acumulación de lactato y lesión distal en los miembros afectados.

Las causas nutricionales sobre la patología podal de la vaca lechera pueden ser divididas en dos grandes grupos: (1) errores en la alimentación o contaminación de los alimentos, que producen disturbios en el metabolismo del tejido podal; (2) deficiencias nutricionales específicas que pueden disminuir la capacidad de defensa física o inmunológica de los tejidos podales. Estas causas tienen dos orígenes: (a) sustancias producidas por alteración en la fermentación ruminal (ácido láctico, amonio, histamina, endotoxinas bacterianas), o (b) sustancias tóxicas presentes en alimentos mal conservados (subproductos de destilería, cama de pollo, micotoxinas, entre otros).

#### Signos clínicos

Los signos clínicos son característicos y facilitan su diagnóstico: dolor y calor a la palpación del casco y aumento de las pulsaciones de las arterias digitales. El diagnóstico diferencial debe considerar lesiones musculares, reumatismo y parálisis del nervio radial, aunque en esos casos no haya dolor ni aumento del pulso arterial. En el organismo puede haber indicios de acidosis o de infección uterina. Una situación única en casos de laminitis es la rotación de la tercera falange.

#### **Tratamiento**

El tratamiento está basado en la eliminación del agente etiológico, generalmente supresión de granos y uso de antihistamínicos durante dos o tres días, y antibióticos en caso de infección. Se recomienda el uso de metionina, aminoácido esencial para la formación del colágeno, ducha fría en los miembros afectados, terapia líquida y analgésicos, laxantes o diuréticos.

El pronóstico depende del origen del problema (alimentario o infeccioso). En bovinos es favorable. Las claudicaciones ceden en 72 horas

después de establecer el tratamiento, a menos que sufran procesos necrosantes.

En el control de la laminitis se deben tomar en consideración los siguientes aspectos: (1) manutención de los cascos; (2) alimentación con raciones adecuadas; (3) contenido de fibra ácido detergente (FDA) de por lo menos el 21% de la materia seca y fibra neutro detergente (FDN) de por lo menos el 28% de la materia seca; (4) la composición de la ración debe tener un máximo del 40% de glúcidos no estructurales (granos).

#### Laminitis subclínica

La laminitis puede ocurrir de tres formas: aguda, subclínica y crónica. La laminitis subclínica es un término que ha sido popularizado y adoptado para explicar las causas de la mayoría de las anormalidades en la formación del tejido córneo del casco. La forma subclínica de la laminitis es la más observada en bovinos, siendo los signos difícilmente observados durante la fase de evolución de las lesiones. Posteriormente pueden aparecer hematomas en la planta, alteraciones de coloración y resistencia del tejido córneo, enfermedad de la línea blanca, aparecimiento de úlcera o absceso plantar y de talón, planta doble, erosión del talón y fisuras de la muralla. Las principales pérdidas causadas por la laminitis subclínica son provocadas por su evolución a una laminitis clínica o a otro tipo de enfermedad podal.

Los costos están relacionados a la baja producción de leche, reducción de la eficiencia reproductiva, descarte precoz de los animales, descarte de leche por uso de medicamentos, manejo adicional de los animales con problemas y mortalidad. En estudios realizados en rebaños lecheros en Inglaterra, se observó que las afecciones de los cascos están en tercer lugar, entre las causas de pérdidas económicas. La forma subclínica de la laminitis está poco descrita en la literatura, siendo necesarios más estudios sobre la prevalencia, etiología, patogenia y sus impactos productivos.

# **DESPLAZAMIENTO DE ABOMASO**

El desplazamiento de abomaso consiste en un reposicionamiento del estómago de los bóvidos con relación a la línea media ventral. Esta situación deriva de la dilatación del abomaso por gas o por agua, que lleva a una migración de su posición normal. La torsión ocurre con mayor frecuencia (90%) del lado izquierdo (torsión izquierda de abomaso) que del lado derecho. Este trastorno se presenta en animales bajo estrés o sometidos a dietas ricas en granos. Está descrito como un desorden digestivo que ocurre en el 5% de las vacas en postparto. La presentación del desplazamiento de abomaso a la izquierda o a la derecha es comúnmente encontrada en animales de gran porte y de alta producción lechera después del parto. Aproximadamente el 90% de los casos ocurren hasta 6 semanas después del parto. La prevalencia de este trastorno varía dependiendo de la localización geográfica, las prácticas de manejo y el clima, entre otros factores. La pérdida económica relacionada al disturbio incluye la bajada en la producción de leche durante el período de convalecencia y el costo de la cirugía correctiva.

#### Etiología

La torsión de abomaso está asociada a problemas en el manejo alimentario tales como: exceso de granos en el período de transición (periparto), pobre calidad del alimento, estrés medio-ambiental o social, hipocalcemia, retención de placenta, metritis, cetosis, condición corporal por encima de 4,5 al parto y rápida pérdida de condición corporal después del parto, mezclas inadecuadas en el tamaño físico de la partícula en la ración totalmente mezclada (TMR) y bajo contenido de fibra (< 21% de FDN).

El desplazamiento de abomaso es un síndrome multifactorial donde la atonía abomasal es un requisito necesario para su presentación. El gas producido por la fermentación microbiana distiende el abomaso y provoca su desplazamiento. De los muchos factores asociados a la torsión de abomaso, el tipo de dieta es de los principales. Altos niveles de concentrados o glúcidos fermentables disminuyen las contracciones del abomaso y aumentan la producción de ácidos grasos volátiles que se acumulan en el abomaso ocasionando una distensión por acumulación de gas. La patogenia de este desorden digestivo se asocia con una disminución de la contracción de la musculatura lisa, razón por la cual la hipocalcemia puede ser una de las causas.

# **Factores predisponentes**

Existe una relación directa entre el balance energético negativo en el preparto, reflejado por un aumento en la concentración de ácidos grasos

no esterificados, y la presentación de desplazamiento de abomaso a la izquierda. Vacas alimentadas con dietas altamente energéticas (> 1,65 Mcal de energía líquida/kg de materia seca) durante el período seco se vuelven obesas, lo que puede ocasionar una disminución en el consumo de materia seca en el momento del parto. La cetosis diagnosticada antes del desplazamiento de abomaso también está fuertemente asociada con la presentación del desplazamiento de abomaso, ya que ocasiona una reducción en el consumo de materia seca, que reduce el llenado ruminal, disminuyendo la motilidad de los demás preestómagos y, potencialmente, la motilidad del abomaso. Un volumen ruminal pequeño ofrece menor resistencia para el desplazamiento de abomaso.

El suministro de altos niveles de concentrado (granos) causa un aumento en la concentración de ácidos grasos volátiles, lo que puede inhibir la motilidad del abomaso. El gran volumen de metano y dióxido de carbono encontrados en el abomaso después de la ingestión de granos, puede quedar detenido en el abomaso, causando su distensión y desplazamiento. Una concentración de fibra bruta en la dieta menor del 16% es considerada como un factor predisponente al desplazamiento de abomaso.

En el desarrollo del trastorno influye el hecho de que, inmediatamente después del parto, con la salida del ternero y los fluidos, existe una predisposición anatómica para que el abomaso se desplace y ocupe el espacio vacío. Existen enfermedades asociadas que predisponen al desplazamiento de abomaso porque provocan anorexia e inapetencia, haciendo que disminuya el volumen ruminal. Úlceras abomasales, cetosis y lipidosis hepática son enfermedades asociadas al desplazamiento de abomaso. La cetosis es el trastorno que más comúnmente está asociado con el desplazamiento de abomaso.

# Signos clínicos

El desplazamiento de abomaso hacia la izquierda ocurre generalmente en el período comprendido entre la 2ª y la 8ª semana posparto. Los animales presentarán una reducción del apetito acompañada por una disminución progresiva de la producción de leche. Asimismo presentarán una caída brusca en el consumo de granos aunque continúan consumiendo forrajes. También pueden presentar cetosis en diversos niveles

de gravedad. Las heces se presentan blandas y reducidas con períodos de diarrea. La temperatura rectal y las frecuencias cardíaca y respiratoria se encuentran normales en la mayoría de los casos. Puede ocurrir una arritmia cardíaca provocada por la alcalosis metabólica (debida a la retención y consecuente absorción de bicarbonato en el rumen). Los movimientos ruminales están disminuidos en su frecuencia e intensidad. A la palpación rectal hay una sensación de vacío en la porción superior derecha del abdomen. Los animales que presentan un cuadro agudo de vólvulo o torsión aparecen en decúbito 24 horas después del episodio y la muerte ocurre entre 48 y 96 horas debido al shock y la deshidratación. También podría ocurrir la ruptura del abomaso que ocasionaría la muerte súbita del animal.

### Diagnóstico

En los casos de desplazamiento de abomaso a la izquierda, el diagnóstico puede realizarse mediante la auscultación y percusión del flanco izquierdo localizándose un sonido metálico característico, "ping". La mayoría de los desplazamientos pueden encontrarse en la mitad de una línea imaginaria establecida entre la tuberosidad coxal izquierda y el codo izquierdo. El tamaño y la localización del "ping" varían en función de la cantidad de gas contenido, la presión ejercida por el rumen sobre el abomaso y también por el tamaño del animal. El "ping" puede estar localizado desde la 9ª costilla hasta la fosa paralumbar izquierda. En caso de que existan dudas sobre si el "ping" procede del rumen, cavidad abdominal o abomaso, puede realizarse una aspiración del líquido presente en la región donde se escucha el sonido metálico y medir el pH, el cual debe diferenciar entre rumen (pH 6-7) y abomaso (pH 2-3).

En los casos de desplazamiento de abomaso a la derecha, las técnicas de diagnóstico son las mismas que para el desplazamiento de abomaso a la izquierda. Se debe tener cuidado para diferenciar cualquier otra patología que pueda provocar el "ping" en el flanco derecho. La más común es la dilatación y/o torsión del ciego que, a través de la palpación rectal puede ser diferenciada.

# Patología clínica

El hemograma de animales con desplazamiento de abomaso a la izquierda no tiene una alteración drástica en los valores normales. Puede haber una leve hemoconcentración con elevación de los valores de hematocrito, hemoglobina y proteína total. En animales con desplazamiento de abomaso a la derecha o vólvulo ocurre una hemoconcentración, así como una alcalosis metabólica, con hipocloremia e hipocalemia. En el hemograma, en los estadios iniciales, se puede encontrar con un leucograma de estrés. En los estadios más prolongados de vólvulos puede haber leucopenia con neutropenia debido a la necrosis isquémica del abomaso y el comienzo de una peritonitis. La evaluación de la frecuencia cardíaca, estado de deshidratación, período de inapetencia y evaluación sérica de la fosfatasa alcalina son buenos indicadores del pronóstico pre-quirúrgico.

Valores de AST por encima de 180 U/L y valores de  $\beta$  hidroxibutirato entre 1,0-1,6 mmol/L pueden estar asociados a la presentación de desplazamiento de abomaso. La hipocalcemia también es una patología predisponente al desplazamiento de abomaso. Los niveles sanguíneos de calcio afectan directamente a la motilidad del abomaso. La motilidad abomasal puede estar comprometida con niveles sanguíneos de calcio total inferiores a 1,2 mmol/L. También se puede observar una hiperglucemia debido a la liberación de glucocorticoides.

#### **Tratamiento**

Los objetivos del tratamiento del desplazamiento de abomaso son:

- Devolver el abomaso a su posición original o aproximada
- Crear una ligadura permanente en esta posición
- Corregir el balance electrolítico del animal y la deshidratación
- Disponer de un tratamiento para las enfermedades asociadas.

El método quirúrgico parece ser el más práctico y beneficioso. En la técnica de cirugía cerrada, el animal es colocado en decúbito dorsal y el abomaso identificado por auscultación y percusión. Las suturas son colocadas a través de la pared abdominal con agujas curvas en "C". Ninguna de las técnicas permite la identificación exacta del punto de fijación del abomaso y existe la posibilidad de escape de líquido abomasal al abdomen.

Todos los animales con desplazamiento de abomaso o vólvulo presentan algún déficit electrolítico. El potasio y el calcio son importantes para el mantenimiento de la función muscular y deben mantenerse en niveles normales. Se puede prever la existencia de algún grado de hipocloremia y alcalosis metabólica. La composición del fluido administrado puede ser ajustada conforme al perfil bioquímico de los animales. Soluciones isotónicas salinas y Ringer son comúnmente utilizadas y funcionan muy bien. El volumen de líquido administrado dependerá del grado de deshidratación del animal. La hidratación oral puede ser utilizada después del procedimiento quirúrgico, pero no debe sustituir a la administración endovenosa cuando el animal presenta un grado de deshidratación igual o superior al 8%. Se pueden ofrecer combinaciones líquidas de NaCl y KCl por vía oral de forma libre.

La utilización de anti-microbianos queda a criterio del médico veterinario que debe tomar en consideración el tiempo del procedimiento, la sepsis del tratamiento quirúrgico y la manipulación realizada durante el procedimiento.

La técnica de acupuntura ha sido descrita en la corrección del desplazamiento de abomaso a la izquierda. La metodología de electroacupuntura fue capaz de solucionar 10 de 12 casos de desplazamiento de abomaso, siendo considerada una técnica segura, barata y práctica para la corrección de esta patología en bovinos lecheros (Kwang-ho, 2003).

#### Control

Como se trata de un trastorno multifactorial, la prevención debe realizarse a través de la identificación, cuando es posible, de los factores predisponentes. El factor principal a ser considerado es el manejo nutricional del rebaño. Se deben evitar animales obesos al final de la gestación v garantizar un manejo efectivo del comedero en este período. Evitar que los animales presenten un balance energético negativo proporcionando la dieta adecuada. Garantizar a los animales una fuente de fibra efectiva para que el rumen pueda estar siempre lleno, convirtiéndolo, por tanto, en una barrera física que evite el desplazamiento de abomaso. La dieta en el período final de la gestación debe contener mínimo un 17% de fibra bruta para evitar que se desarrolle una acidosis ruminal por el incremento en la ingestión de granos en este período. Las dietas de transición deben estar adaptadas a las necesidades de este periodo para evitar las indigestiones. Todas las enfermedades que ocurran en el período posparto deben ser inmediatamente solucionadas (metritis, mastitis, retención de placenta, cetosis). Cualquier factor que predisponga a la aparición de hipocalcemias debe ser corregido.

## **DIABETES MELLITUS**

El nombre de diabetes fue dado originalmente por los griegos y significa "pasar a través de un sifón", en referencia al síntoma de poliuria. La enfermedad fue descrita por Areteo, quien creía que el problema radicaba en los riñones. Los chinos la llamaron "enfermedad de la sed" y los hindúes "orina de miel". Charaka y Susruta, en la India, describieron aspectos del disturbio, como su carácter hereditario y su relación con la obesidad. Cullen, en 1774, propuso el nombre de diabetes mellitus para diferenciarlo de la diabetes insípida, originada por la deficiencia de vasopresina (ADH). Cawley, en 1788, fue el primero en sugerir la relación del páncreas con la diabetes. Varios eventos en el siglo XIX contribuyeron en el avance del conocimiento de la diabetes mellitus. En 1815. Chevreul identificó que la glucosa era el azúcar que aparecía en la orina en casos de diabetes. En 1836, Ambrosiani descubrió que la glucosa sanguínea estaba elevada en los pacientes diabéticos. Trommer, en 1841, y Fehling, en 1848, desarrollaron métodos rápidos de análisis de glucosa en la sangre, lo que facilitó el diagnóstico. En 1851, Peters encontró acetona en la orina de diabéticos y Pavy, en 1862, estableció la relación entre hiperglucemia y glucosuria. Stadelhman, en 1883, identificó la presencia del ácido beta hidroxibutírico en la sangre de diabéticos, lo que permitió a Naunyn establecer una explicación para el cuadro de acidosis encontrado en la diabetes.

La especie canina tuvo una gran importancia en los estudios sobre diabetes y el descubrimiento de la insulina. En 1682, Bruner verificó que la retirada del páncreas provocaba poliuria y polidipsia, pero solamente en 1869, Von Mering y Minkowski demostraron que la pancreatectomía provocaba diabetes en el perro, mismo año en el que Paul Langerhans describía por primera vez los islotes pancreáticos, aunque sin sugerir cualquier función para ellos. Durante años, muchos investigadores intentaron desvelar la función de los islotes y la relación del páncreas con la diabetes. En las dos primeras décadas del siglo XX, diversos grupos prepararon extractos pancreáticos, que obtuvieron éxito en la reducción de la glucemia y glucosuria de perros con diabetes inducida por pancreatectomía. Sin embargo, los innumerables efectos colaterales como sepsis, fiebre, abscesos e intenso dolor debido a impurezas, reacciones

tóxicas y proteasas presentes en los extractos, hacían inviable el uso de estos compuestos en pacientes humanos.

Basado en la observación de que perros sometidos a pancreatectomía desarrollaban diabetes, y que perros que tenían el ductus pancreático ligado desarrollaban degeneración acinar sin cualquier perjuicio a los islotes, y sin causar poliuria, polidipsia o glucosuria, Banting tuvo la idea de ligar el ductus pancreático de perros, para causar degeneración acinar y entonces probar el extracto del páncreas remanente en el control de la diabetes de perros sometidos a pancreatectomía. En 1921, Banting y sus colaboradores, Best y MacLeod, obtenían los primeros resultados en perros diabéticos. El extracto fue bautizado con el nombre de insulina (del latín: insula = isla) y con ayuda del bioquímico Collip consiguieron purificar el extracto en 1922, obteniendo el primer éxito en el tratamiento de un paciente humano diabético, un niño de 14 años de edad. En 1923 el equipo recibía el premio Nobel por el descubrimiento de la insulina.

## Tipos de diabetes mellitus

Bajo el nombre de diabetes mellitus son agrupados una serie de trastornos metabólicos caracterizados por hiperglucemia y glucosuria. La diabetes mellitus ha sido observada en casi todos los animales de laboratorio, así como en caballos, vacas, ovejas y cerdos, pero la incidencia es mayor en perros y gatos. Es estimada una prevalencia de un caso en cada 60 perros y cada 300 gatos. La prevalencia en esos animales está creciendo año a año, principalmente en los gatos, probablemente como consecuencia de los sistemas de alimentación, que utilizan carbohidratos en animales carnívoros, desafiando al páncreas a producir más insulina y llevando a su agotamiento.

Son reconocidos por lo menos dos tipos de diabetes mellitus en perros y gatos, diferenciados por el tipo de respuesta a la insulina ante una administración de glucosa:

(a) Diabetes mellitus insulino-dependente (DMID), equivalente a la diabetes mellitus tipo I o juvenil de los humanos. En este tipo de diabetes se observan bajos niveles de insulina sanguínea (hasta 36 pmol/L), con falta de respuesta de insulina a la administración de glucosa. En animales parece ser la forma más común, observada en perros viejos, mayores

de 7 años, siendo las hembras obesas las más susceptibles (aproximadamente el doble de los casos). En los gatos es más común observar la DMID en machos viejos (> 9 años) y castrados. La pérdida de función de las células beta-pancreáticas es irreversible y los animales con DMID necesitan de terapia insulínica para sobrevivir. Prácticamente todos los perros y la mayoría de los gatos están en ese estadio de diabetes al momento del diagnóstico.

(b) Diabetes mellitus no insulino-dependente (DMNID), equivalente a la diabetes mellitus tipo II o adulta de los humanos, en la que se observan niveles de insulina normales (36 143 pmol/L), o incluso por encima de lo normal, aunque sin respuesta de la insulina a la administración de glucosa. En torno al 30% de los casos de diabetes mellitus felina corresponde a esta forma. Los animales con DMNID pueden ser tratados con dietas adecuadas o sustancias hipoglucemiantes orales que estimulan las células beta-pancreáticas. Sin embargo, estos animales deben ser mantenidos bajo observación, pues es probable que la DMNID (deficiencia relativa de insulina) preceda a la DMID (deficiencia absoluta de insulina).

En la DMNID existe una resistencia periférica a la insulina asociada a veces a una disfunción de las células β. Se cree que estos defectos pueden ser de origen genético y, en humanos, no suelen ser evidentes hasta más de una década antes del inicio de la enfermedad clínica. Factores como la obesidad pueden acentuar el problema. La resistencia hepática a la insulina es potencialmente inducida por un aumento en las concentraciones séricas de ácidos grasos libres en la circulación portal. resultando en un exceso de producción de glucosa hepática y una hiperglucemia postprandial persistente. La resistencia muscular a la insulina hace que disminuuya la captación muscular de glucosa después de las comidas. Muchas alteraciones en los receptores de insulina, y en las vías de señalización pos-receptor, contribuyen a que exista una resistencia a la hormona. Además, la secreción de insulina es reducida, lo cual es uno de los principales puntos en la patogenia de la intolerancia a la glucosa en la DMNID. La terapia con insulina puede ser necesaria frente a una severa resistencia a la insulina con disfunción de las células β. En algunos perros y gatos obesos se identifica su resistencia a la insulina junto con una reducida secreción de la hormona de forma similar a la DM tipo II humana. Los humanos que presentan esta forma de la enfermedad son en general de edades avanzadas y obesas, motivo por el cual esta presentación era también conocida como diabetes senil. Sin embargo esta nomenclatura ha sido abandonada, ya que cerca de 30% de los nuevos casos en humanos son en niños o en jóvenes adultos.

# Etiopatogenia

Prácticamente todos los perros presentan DMID en el momento del diagnóstico. En perros, este tipo se caracteriza por presenta hipoinsulinemia acompañada de falta de respuesta en la secreción de insulina después de la administración de glucosa, total falta en el control glucémico, salvo con dietas apropiadas y agentes hipoglucemiantes orales, y total necesidad de insulina para mantener la glucemia. Diversos factores están envueltos en la etiopatogenia de la DM en perros.

Entre los factores etiopatogénicos existentes, la predisposición genética ha sido sugerida por asociaciones de familiares y por análisis de pedigree. Algunas razas de perros tienen más predisposición a sufrir el trastorno (Samoyedo, Lhasa Apso, Poodle (Caniche), Schnauzer miniatura, Pinscher) que otras razas (Pastor Alemán, Pastor Inglés, Pastor Australiano, Pastor Collie, Golden Retriever, Cocker Spaniel, Labrador, Rottweiler).

Otros factores potencialmente envueltos son la insulitis inmunomediada, pancreatitis, obesidad, antagonismos hormonales (hiperadrenocorticismo, diestro, acromegalia) fármacos (glucocorticoides, estreptozotocina), infecciones, enfermedades intercurrentes (insuficiencia renal, disturbio cardíaco), hiperlipidemia y amiloidosis de los islotes. El descubrimiento reciente, de que cerca del 50% de los perros diabéticos presentan anticuerpos contra células  $\beta$ , apoya la existencia de una autoinmunidad humoral.

Las lesiones patológicas más comunes en perros con DM son una reducción en el número y tamaño de los islotes de Langerhans, un reducido número de células  $\beta$  y una degeneración hidrópica de los islotes. Alteraciones menos severas en las células  $\beta$  y en los islotes pueden predisponer el perro adulto a padecer una DM frente a una exposición a factores ambientales de riesgo. Estos factores pueden inducir la degeneración de células  $\beta$  secundariamente a la resistencia crónica a la insulina, o pueden causar una liberación de proteínas celulares provenientes de las células  $\beta$  que se vuelven blancos de la destrucción inmunomediada de

los islotes de Langerhans. La infiltración linfocitaria es un hallazgo raro en perros, diferente de lo que ocurre en la DM tipo I de humanos y de bóvidos. Es probable que existan infiltrados leucocitarios en los islotes pancreáticos al inicio del proceso autoinmune, y que estos no estén presentes en el momento de la muerte de la mayoría de los perros diabéticos. Después de episodios de pancreatitis, cerca del 30% de los casos presentan destrucción de los islotes, los cuales son substituidos por tejido fibroso.

La existencia de una intolerancia a los carbohidratos inducida por la obesidad, y la presencia de proteína amiloide en los islotes ya fueron descritas en algunos perros diabéticos, aunque el reconocimiento clínico de una DMNID sea bastante infrecuente en perros. La proteína amiloide presente en los islotes es considerada una importante característica de la DM tipo II en humanos. Un pequeño porcentaje de los perros diabéticos presenta un aumento de los niveles de péptido C en pruebas de liberación de insulina, lo que sugiere la presencia de algunas células beta funcionales, aunque estos perros necesitan de terapia con insulina para disminuir la hiperglucemia.

Recientemente fue propuesta la clasificación de la DM canina como diabetes insulino-deficiente (DID) o diabetes insulino-resistente (DIR). La DID primaria en perros, estaría caracterizada por una pérdida progresiva de células β pancreáticas causada por enfermedades como la hipoplasia congénita de células β, la pérdida de células β secundaria a una enfermedad pancreática exocrina, la destrucción inmunomediada de células β o, idiopática. La DIR primaria ocurriría básicamente en 4 situaciones distintas: (1) antagonismos a la función de la insulina por otras hormonas (progesterona en casos de diestro/diabetes gestacional); (2) secundaria a otras enfermedades endocrinas (hiperadrenocorticismo y acromegalia); (3) yatrogénica (uso de glucocorticoides y progestágenos sintéticos); o (4) intolerancia a la glucosa asociada a la obesidad, aunque no como causa primaria de la DM en perros. La DIR puede ocasionar un estado diabético reversible, extremadamente raro en perros. El reconocimiento precoz de la resistencia a insulina en estos casos, y/o tratamiento adecuado de la endocrinopatía concomitante en los estadios iniciales, puede resolver la DIR, retornando el paciente a un estado normoglucémico sin el uso continuo de insulina.

En la DIR, a pesar de haber una adecuada masa de células  $\beta$  funcionales, estas no consiguen secretar insulina suficiente para mantener

la glucemia en casos de antagonismos patológicos a los efectos de la insulina. Fallos a la hora de corregir rápidamente estos antagonismos resultan en una pérdida de células  $\beta$  y en un eventual desarrollo de una DMID secundaria. Una hiperglucemia crónica (> 250 mg/dL) durante dos semanas es suficiente para causar una pérdida de células  $\beta$  y desarrollar una DM permanente, debido a resistencia periférica a la insulina y a la supresión de la secreción de esta hormona (glucotoxicidad). La hiperglucemia persistente después de una pancreatitis es otra forma de DM secundaria. La activación de enzimas pancreáticas dentro de los acinos y ductos pancreáticos inicia la pancreatitis que puede involucrar a los islotes por extensión de la necrosis e inflamación de los tejidos circundantes. Dos factores de riesgo que están frecuentemente implicados en la patogenia de la DM tipo I en humanos, son las infecciones enterovirales y la exposición a proteínas de la leche de vaca.

La gran mayoría de los perros diagnosticados con DM presentan concentraciones de insulina menores de 12 mU/L, muchas veces indetectables. Concentraciones mayores de 18 mU/L sugieren la existencia de células β funcionales y la posibilidad de que se trate de una DM secundaria, con posibilidad de reversión a un estado no dependiente de insulina si los antagonismos hormonales son eliminados. Aún así, la terapia con insulina está recomendada en estas situaciones para corregir la hiperglucemia y reducir el estrés de las células beta mientras no se resuelve el antagonismo.

Aunque la obesidad cause resistencia a la insulina en perros, no existen trabajos bien documentados que demuestren que la DM tipo II es un trastorno significativo en esta especie, al contrario de lo observado en gatos y en humanos. Ningún trabajo epidemiológico fue publicado evaluando la relación entre obesidad y DM en perros desde 1960, cuando fue observado por Krook y colaboradores, que la prevalencia de DM era mayor en perros obesos. El estudio clásico de Mattheeuws y colaboradores, en 1984, que correlacionó la diabetes con la obesidad utilizó hembras caninas no castradas, sin poderse descartar la posibilidad de que tuviesen una resistencia a la insulina mediada por el diestro.

Los efectos de la obesidad son particularmente pronunciados cuando son resultado de una dieta rica en grasa saturada. Los perros alimentados con una dieta rica en grasa desarrollan una resistencia insulínica no compensada por el aumento en la secreción de insulina, ocasionando una intolerancia a la glucosa más severa, además de reducir el transporte de insulina al SNC. Un estudio epidemiológico realizado en la ciudad de Porto Alegre (Brasil) evidenció que el 69,2% de los propietarios de perros diabéticos consideraban que sus perros tenían sobrepeso o eran obesos antes del diagnóstico (Pöppl y González, 2005). El mismo estudio documentó que el 50% de los pacientes con diabetes recibían comida casera además de pienso, y que otros 28,6% recibían solamente comida casera como dieta en el momento del diagnóstico. En esta población de pacientes diabéticos estudiada, el 78,6% recibían golosinas como panes, galletas, dulces y chocolates fuera de los horarios de comida, lo que corrobora la hipótesis de que la obesidad y el desequilibrio nutricional son factores de riesgo en el desarrollo de la DM canina.

Existen más estudios que apuntan a los efectos adversos de la obesidad sobre la sensibilidad a la insulina y la predisposición a la DM. Además de las diversas adipocitocinas liberadas por los adipocitos, los ácidos grasos libres (AGL) reducen la captación de glucosa muscular y la secreción de insulina, al tiempo que aumentan la producción hepática de glucosa. Los AGL también están asociados a la reducida fosforilación de mensajeros intracelulares, resultando en una menor respuesta a la insulina. La reducción en la secreción de adiponectina en la obesidad (adipocitocina con efectos pro-insulina) es otro factor importante en la interacción obesidad-homeostasis de la glucosa.

La DM en perras está frecuentemente asociada a la fase del ciclo estral donde predomina la progesterona (diestro), y se asemeja a la diabetes mellitus gestacional (DMG) en humanos. Cerca del 70% de las perras que desarrollan diabetes se encuentran en el diestro cuando comienzan los signos clínicos del trastorno. En el Reino Unido, la reducción en el uso de progestágenos sintéticos y la esterilización de las hembras no reproductoras ha reducido la incidencia de DM en perras.

En la especie canina la progesterona, así como los progestágenos sintéticos, pueden aumentar la liberación de GH por el tejido mamario, siendo un importante factor implicado en la resistencia a la insulina, y también asociado a tumores de mama y al complejo hiperplasia endometrial quística-piómetra. Puede ocurrir una reducción en la sensibilidad a la insulina en perras sanas preñadas entre los días 30 y 35 de la gestación, agravándose al final de la gestación. El diestro en la perra dura

aproximadamente el mismo tiempo que una gestación (cerca de 9 semanas) y se considera que el perfil hormonal del diestro y de la gestación son prácticamente idénticos. Las perras con DM transitoria causada por el diestro tienen grandes probabilidades de desarrollar DMID en la próxima fase progesterónica del ciclo estral. Por este motivo se recomienda la castración después de diagnosticar una perra con DM. Cerca de 5% de las hembras con diagnóstico inicial de DM durante el diestro pueden revertir a un estado normoglucémico si se someten a castración. La ovariectomía promueve un aumento significativo en la respuesta insulínica frente a la administración de glucosa, siendo posible incluso observar una hipertrofia de los islotes de Langerhans. Si la DM persiste después del fin del diestro, se debe reclasificar como DMID en vez de DMG.

El aumento en la concentración sérica de progesterona durante el diestro puede causar diabetes en perras al tener un efecto antagónico a la insulina: directamente, por reducir la unión de la insulina y el transporte de glucosa en los tejidos-diana, y secundariamente. por promover la liberación de hormona del crecimiento (GH) por la glándula mamaria. La GH ejerce un efecto antagónico a la insulina al reducir la concentración de receptores de insulina, reduciendo la captación de glucosa. Sin embargo, se considera que la reducción en la concentración de receptores de insulina en la membrana celular de las células-diana, es un mecanismo de down-regulation derivado de la hiperinsulinemia promovida por la resistencia insulínica generada por la GH. Los efectos lipolíticos de la GH también son antagónicos a los efectos de la insulina. Las hormonas FSH y LH también fueron asociadas a la resistencia de los tejidos a los efectos hipoglucemiantes, lipogénicos y anti-lipolíticos de la insulina en perros. El reconocimiento de la contra-regulación (down-regulation) de la GH sobre los efectos de la insulina se conoce desde hace siete décadas, aunque los mecanismos moleculares implicados en la resistencia insulínica promovida por la GH se conocieron hace poco tiempo. Evidencias acumuladas sugieren que la GH modula la sensibilidad a la insulina por múltiples mecanismos. Esto ocurre como resultado de que las vías de señalización intracelular de la GH y de su principal efector, el IGF-I (factor de crecimiento semejante a la insulina I) convergen con las vías de señalización intra-celular de la insulina.

#### Implicaciones metabólicas de la diabetes mellitus

Los principales efectos metabólicos que ocurren en la diabetes pueden ser resumidos en los siguientes puntos:

- (a) Disminución/inhibición de la entrada y utilización de glucosa por los tejidos periféricos, originando una hiperglucemia
- (b) Aumento de la degradación de proteínas musculares y de lípidos en el tejido adiposo, con el consecuente aumento de la concentración sanguínea de aminoácidos y ácidos grasos libres
- (c) Incremento en la síntesis hepática de urea, ocasionando una azoemia, como consecuencia del aumento del catabolismo de los aminoácidos
- (e) Aumento de la gluconeogénesis, por aumento de la actividad de las enzimas piruvato carboxilasa, fosfoenolpiruvato-carboxiquinasa, fructosa 1,6 difosfatasa y glucosa 6 fosfatasa, aumentando aún más el nivel de glucosa en la sangre
- (f) Inhibición de la lipogénesis
- (g) Aumento de la producción de acetil CoA con el consecuente aumento en la producción y en la concentración sanguínea de cuerpos cetónicos y de colesterol
- (h) Cetoacidosis.

La falta absoluta o relativa de insulina en la diabetes mellitus es la causa primaria de la hiperglucemia, debido al bloqueo de la entrada y utilización de glucosa en las células dependientes de insulina para el transporte de glucosa.

En el caso de la DMID, la disminución en la utilización de glucosa por parte de las células provoca un aumento del catabolismo de los lípidos de reserva como fuente de energía, observándose una hiperlipidemia. Además, hay un aumento de la glucogenolisis y de la gluconeogénesis, lo que exacerba la hiperglucemia.

La degradación de triglicéridos aumenta progresivamente a medida que la insulina se vuelve más deficiente, debido al aumento de la actividad de la lipasa hormono-sensible. La elevada liberación de ácidos grasos, como consecuencia de la lipólisis, y su posterior beta oxidación en el hígado, lleva a un aumento de acetil CoA, agravado por dos factores: (a) la acción inhibitoria de los ácidos grasos sobre la citrato sintetasa, primera enzima del ciclo de Krebs, la cual es fundamental para la completa oxidación del acetil CoA; y (b) la poca disponibilidad de oxaloacetato, el cual proviene de la glucosa.

Así, el acetil CoA debe seguir otras rutas metabólicas, entre ellas, las de síntesis de colesterol y/o cuerpos cetónicos. La acumulación de acetil CoA provoca un aumento en la formación de cuerpos cetónicos (cetosis). Los cuerpos cetónicos (acetoacetato, beta hidroxibutirato y acetona) se acumulan en la sangre, provocando una acidosis de tipo metabólica. Estos cuerpos cetónicos, especialmente el acetoacetato y la acetona, son excretados por la orina y por los pulmones, dando un olor característico a la orina y al hálito del animal diabético, ya que la acetona es volátil a temperatura corporal.

La exagerada movilización de grasa periférica (triglicéridos), con liberación de ácidos grasos a la circulación, provoca la acumulación de lípidos en el hígado, produciendo hepatomegalia y lesión hepática (lipidosis), principalmente en gatos. La hiperlipidemia provocada por el aumento de los triglicéridos está exacerbada al no poder entrar en la célula adiposa.

Como los ácidos grasos no son precursores directos para la gluconeogénesis, se utilizan las proteínas de reserva (músculo) como precursores para esta ruta. Así, simultáneamente con el aumento del catabolismo de grasa, ocurre un aumento del catabolismo proteico. Como consecuencia, se produce una pérdida de peso y un aumento de urea en la sangre y en la orina. La concentración relativamente elevada de glucagón, cortisol y GH en la diabetes mellitus contribuye al aumento del catabolismo proteico y de la gluconeogénesis.

En el caso de la DMNID el conjunto de efectos metabólicos es menos dramático. Al igual que en la DMID, existe una hiperglucemia, aunque sin la concomitante cetosis y uremia. Esto se debe a que la relación insulina/glucagón no está tan disminuida, no habiendo, por tanto, el acentuado estímulo a la lipólisis visto en la DMID. Tampoco hay un catabolismo proteico para gluconeogénesis. La hiperlipidemia asociada a la DMNID deriva básicamente del aumento de triglicéridos, sin que aumenten de ácidos grasos libres.

En casos crónicos de diabetes mellitus canina es frecuente observar la formación de cataratas, debido a la acumulación de sorbitol y fructosa en el cristalino, debido a la alta concentración de glucosa intracelular y a un suministro adecuado de NADPH que hace que la aldosa reductasa, encontrada en el cristalino y en la retina, reduzca la glucosa a sorbitol. El sorbitol y la fructosa (agentes hidrofílicos) acumulados en estas células promueven fuertes eventos osmóticos y el subsecuente edema celular por la retención de agua, con ruptura de las fibras del cristalino. El proceso es irreversible y no ocurre en gatos, posiblemente por diferencias en el metabolismo de la glucosa en el cristalino.

Otro efecto causado por la diabetes mellitus compromete el proceso de cicatrización. La hiperglucemia aumenta el gradiente de concentración necesario para desviar la glucosa del plasma a los tejidos lesionados y frecuentemente mal vascularizados. Las células en la lesión pueden metabolizar la glucosa en lactato por glucólisis anaeróbica, ruta que suministra energía a los tejidos con baja carga de oxígeno. La falta de glucosa en el tejido promueve grandes pérdidas de proteína de los tejidos, catabolizada para suministrar precursores gluconeogénicos, inhibiendo la cicatrización.

# Signos clínicos

El animal diabético presenta un promedio de edad de 7-9 anos al momento del diagnóstico. En general, presentan una historia clínica de polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso. Clínicamente se observa debilitamiento, hiperglucemia, glucosuria y, en casos avanzados, cetonemia y cetonuria, con hálito cetónico. Los gatos presentan una postura plantígrada (los tarsos tocan el suelo al apoyar) y otros signos neurológicos, como debilidad del tren posterior, ataxia y dificultad para saltar o interactuar con su dueño.

Se debe realizar siempre una anamnesis minuciosa buscando enfermedades concomitantes que están presentes en la gran mayoría de los casos de DM. En muchos perros, el antagonismo a los efectos de la insulina causada por otras enfermedades, como pancreatitis, infecciones, insuficiencia cardíaca congestiva, hiperadrenocorticismo o incluso un estro reciente, es el evento que desencadena el inicio del trastorno. La identificación y el tratamiento de estos desórdenes son fundamentales para el éxito de la manutención del paciente diabético. Es necesario

conocer la existencia de tratamientos anteriores con sustancias diabetogénicas, como los glucocorticoides y progestágenos, buscando posibles factores relacionados con la diabetes. También se debe preguntar qué tipo de alimentación reciben los animales y la cantidad de golosinas que reciben. Se sabe que dietas ricas en carbohidratos predisponen a la obesidad, al igual que las dietas ricas en grasa, que también pueden causar una pancreatitis, factores que están íntimamente ligados a la aparición de DM en perros. En hembras, la existencia de un celo previo al diagnóstico (menos de dos meses) es un hallazgo común.

En la diabetes, la glucemia está elevada por encima de su valor normal y cuando se alcanza el umbral renal (en perros 280 mg/dL, en gatos 320 mg/dL), la glucosa pasa a ser detectable en la orina (glucosuria). Cuando esto ocurre, los túbulos renales no son capaces de reabsorber completamente la cantidad de glucosa filtrada en la nefrona. Es común, en la diabetes no tratada, observar niveles sanguíneos de glucosa del orden de 300-400 mg/dL, están documentados casos de perros con glucemias de 1.250 mg/dL. La pérdida de glucosa por la orina ejerce una acción osmótica, reteniendo agua en los túbulos renales y causando poliuria y deshidratación, con la consecuente polidipsia.

Los niveles sanguíneos de triglicéridos, colesterol, ácidos grasos y lipoproteínas son muy elevados, pudiendo llegar a niveles de colesterol de 700 mg/dL. La hiperlipidemia, en la diabetes, está causada por la movilización y degradación de triglicéridos y por la disminución de la lipólisis de los quilomicrones y lipoproteínas (VLDL), secundaria a una deficiencia de la enzima lipoproteína lipasa. En la diabetes mellitus cetoacidótica ocurre una acumulación de cuerpos cetónicos como consecuencia de la alta lipomovilización, lo que también puede ser causa de aumentos de enzimas hepáticas (ALT, FA, GGT) por la deposición de grasa en el hígado.

Los cuerpos cetónicos inducen a la aparición de una cetoacidosis y a la pérdida de ácidos en la orina, provocando una pérdida simultánea de Na $^+$  y K $^+$ , ya que los ácidos son eliminados como sales. La acidosis, la deshidratación grave y la pérdida de electrolitos son los responsables del coma y la muerte de los animales diabéticos no tratados. La acidosis causada por los cuerpos cetónicos está exacerbada por la drástica reducción del anión bicarbonato (HCO $_3^-$ ) dificultando el proceso compensa-

torio. Por otro lado, la utilización de los cuerpos cetónicos por los tejidos periféricos está disminuida, aumentando aún más sus niveles en sangre.

Con la acidosis, aumenta la concentración del protón H<sup>+</sup>, el cual en exceso entra en las células, desplazando el K<sup>+</sup> intracelular hacia el medio extracelular. Asociada a la salida de K<sup>+</sup> hay una entrada de Na<sup>+</sup> en las células. Con el aumento de la deshidratación y de la acidosis, la concentración plasmática de K<sup>+</sup> puede estar bastante aumentada (hipercalemia), a pesar de haber un déficit global de potasio. Sin embargo, cuando se aplica una terapia de fluidos a en esa situación, debe tenerse en consideración que el K<sup>+</sup> extracelular en exceso puede retornar al interior de las células, provocando una hipocalemia. Por tanto, la terapia debe incluir K<sup>+</sup>, a pesar que el cuadro muestre una hipercalemia.

En el urianálisis, la presencia de glucosuria es señal indicativa, pero no exclusiva de la existencia de diabetes. En condiciones normales se puede encontrar glucosuria aproximadamente 1 hora después de las comidas, cuando éstas son muy ricas en glúcidos. En perros diabéticos es rara la complicación renal crónica que se observa en los humanos. La presencia de cuerpos cetónicos en la orina (cetonuria) solo es observada en la diabetes avanzada y en el ayuno prolongado. En la diabetes leve o inicial, la cetonuria no es frecuente. El pH de la orina no es útil para detectar casos de acidosis, pues varía solamente en casos extremos. A pesar de la poliuria, la densidad urinaria puede ser superior a 1.025 (por la presencia de glucosa) y puede haber proteinuria y bacteriuria por la predisposición a complicaciones infecciosas. La Tabla 1 muestra las principales complicaciones derivadas de la diabetes mellitus y su sintomatología.

# Diagnóstico

En el diagnóstico de la diabetes mellitus deben estar presentes los signos típicos (poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso) además de una hiperglucemia persistente y glucosuria. Para confirmar la hiperglucemia persistente conviene medir la fructosamina o la hemoglobina glucosilada, que son proteínas glucosiladas de la sangre, que dan información de la glucemia en las últimas 3 a 6 semanas, respectivamente.

La ecografía abdominal es obligatoria para cualquier paciente diagnosticado recientemente con diabetes y representa una buena herramienta para verificar la existencia de pancreatitis, adrenomegalia, piometritis en hembras enteras, y alteraciones hepáticas y del tracto urinario (cistitis, pielonefritis). Debido al alto índice de pancreatitis observadas en perros diabéticos, se debe realizar la medición de la actividad de las enzimas lipasa sérica o tripsina sérica inmunorreactiva.

Tabla 1. Complicaciones de la diabetes mellitus y sus manifestaciones clínicas.

Complicación	Manifestación clínica	
Cetoacidosis	vómito, depresión, colapso, taquipnea	
Catarata	ceguera	
Retinopatía	lesiones oftalmoscópicas	
Neuropatía	debilidad	
Pancreatitis	vómito, dolor abdominal	
Insuficiencia pancreática exocrina	diarrea, pérdida de peso	
Lipidosis hepática	hepatomegalia	
Glomerulonefropatía	insuficiencia renal oligúrica	
Infecciones bacterianas urinarias	cistitis, pielonefritis	
Infecciones bacterianas respiratorias	neumonía (tos, dispnea y fiebre)	
Infecciones bacterianas cutáneas	piodermitis	

En perros diabéticos que no presentan complicaciones, es común encontrar un hemograma sin alteraciones, presentando solo una leve policitemia en caso de deshidratación. La anemia no es un hallazgo relacionado directamente con la diabetes. El aumento del recuento leucocitario total puede estar causado por procesos infecciosos o inflamatorios. En caso de acompañarse de un desvío a la izquierda con presencia de neutrófilos degenerados o tóxicos se podrá relacionar la leucocitosis con un proceso inflamatorio.

En la bioquímica sanguínea, la prevalencia y severidad de las alteraciones varían en función de la duración de la DM sin tratamiento y de la presentación de enfermedades concurrentes, principalmente la pancreatitis y la lipidosis hepática. En los perros con DM no complicada, el panel

sería considerado normal excepto por la hiperglucemia e hiperlipidemia. La hiperlipidemia es común en pacientes diabéticos no tratados, y es responsable de la lipemia en muestras de sangre periférica. La DM descontrolada está acompañada de un aumento en las concentraciones de triglicéridos, colesterol, lipoproteínas y ácidos grasos libres debido a la deficiencia de insulina y a la reducción de la actividad de la lipoproteína lipasa (enzima responsable de la retirada de los triglicéridos de la circulación). A pesar de existir una hipercolesterolemia en perros diabéticos, esta es menos severa que la hipertrigliceridemia. La hiperlipidemia es un importante factor involucrado en la resistencia a la insulina. Aumentos de amilasa y lipasa también pueden estar presentes cuando hay pancreatitis aguda concurrente.

Una adecuada evaluación de la función hepática en pacientes diabéticos debe englobar testes para evaluar la posible lesión de los hepatocitos (medición de la actividad de las enzimas ALT y AST), la capacidad de síntesis de albumina y fibrinógeno, así como evaluar el sistema biliar (medición de la actividad de las enzimas FA y GGT y la bilirrubinemia). Las alteraciones más comunes son el aumento en la actividad de la ALT y FA junto con altos niveles de colesterol. Los altos niveles de ALT, y reducidos niveles de urea, hipoalbuminemia y altos niveles de ácidos biliares pueden indicar la existencia de otra hepatopatía además de la lipidosis, proceso común en pacientes diabéticos. La hiperbilirrubinemia es indicativa de una obstrucción extra-hepática, probablemente como consecuencia de una pancreatitis. Valores muy elevados de actividad de FA pueden indicar la existencia de un hiperadrenocorticismo concomitante. Los pacientes diabéticos presentan una actividad máxima de FA del orden de 500 U/L, mientras que los pacientes con hiperadrenocorticismo presentan una actividad de la FA superior a 1.000 U/L.

Los niveles de creatinina y urea están dentro de los valores de referencia en perros diabéticos bien controlados. Sin embargo, valores discretamente elevados de urea pueden indicar un catabolismo proteico elevado. El aumento de estos parámetros es indicativo de insuficiencia renal primaria o uremia pre-renal secundaria a la deshidratación. La verificación de la densidad urinaria ayuda en la diferenciación entre uremia de origen pre-renal o renal. La medición del  $\beta$ -OH-butirato como indicador de cetoacidosis diabética también puede ser útil.

La fructosamina se sintetiza cuando moléculas de glucosa se combinan de forma no enzimática y reversible a un grupo amino de residuos de lisina en las proteínas plasmáticas. Este compuesto (aldimina o base de Schiff) se va transformando lenta e irreversiblemente, a través del compleio de Amadori, en un estable compuesto de cetoamina. Este proceso ocurre en prácticamente todas las proteínas corporales, como las proteínas plasmáticas, colágeno y elastinas. La concentración de fructosamina es una medición de todas las proteínas glucosiladas séricas, pero como la albumina supone cerca del 80% de las proteínas séricas es mucho más sensible a esa glucosilación. De esta forma, como la vida media de la albumina es de cerca de 20 días. la concentración sérica de la fructosamina ofrece un indicador de la glucemia en las últimas dos semanas antes del muestreo. Se recomienda que cada laboratorio tenga sus propios valores de referencia para perros sanos y perros diabéticos debido a la gran variabilidad de resultados encontrados en la literatura. Pacientes diabéticos presentan niveles de fructosamina del orden de 450 mmol/L o más.

Por el mismo principio ocurre la glucosilación de la hemoglobina, principalmente de la fracción HbA1 ya que el eritrocito es libremente permeable a la glucosa, siendo denominada HbA1c. La glucosilación de la hemoglobina es directamente proporcional a la concentración de glucosa sanguínea, haciendo que la medición de la hemoglobina glucosilada sea una importante herramienta en la verificación de hiperglucemia crónica. Como la vida media de los eritrocitos caninos está en torno a 110-120 días, la medición de este parámetro permite obtener una verificación de la glucemia en los dos meses previos al muestreo. Como la medición de HbA1c aún no está difundida en las rutinas clínicas, y su determinación es más complicada y costosa (cromatografía y electroforesis) en comparación con la medición de la fructosamina (espectrofotometría), la determinación de la fructosamina, junto con la sintomatología, anamnesis y los registros del peso corporal del paciente ofrecen una buena base para la realización de los ajustes necesarios en la terapia insulínica. Además, en 2-3 meses pueden ocurrir muchos eventos en la vida de un paciente diabético.

Los hallazgos más frecuentes en el urianálisis de pacientes diabéticos son la glucosuria, cetonuria, proteinuria, bacteriuria con o sin presencia de piuria y la hematuria. Si se detectan grandes cantidades de cetonas en el examen químico de la orina, especialmente en un animal con signos sistémicos de cetoacidosis (letargo, vómitos, diarrea o deshidratación) se debe verificar la existencia de una cetoacidosis diabética, y establecer la terapia apropiada. La presencia de cuerpos cetónicos en la orina sirve para el diagnóstico de cetoacidosis, pero no de diabetes. Puesto que la cetonuria puede aparecer en individuos sanos durante el ayuno. La presencia de bacteriuria en perros con DM indicará la existencia de infecciones urinarias ocultas. La lipuria, observada en hasta el 40% de los casos de perros diabéticos, ocurre en enfermedades degenerativas de los túbulos, como ocurre en la DM canina, y está caracterizada por la presencia de gotículas de grasa en el análisis del sedimento urinario.

La densidad de la orina de los perros diabéticos está por encima de 1.025-1.035. Al evaluar la densidad específica de la orina se debe tener en cuenta la presencia de glucosuria y su severidad. Si se encuentran densidades urinarias menores de 1.020 combinadas con glucosuria se puede sospechar de una enfermedad concomitante que curse con poliuria y polidipsia, como puede ser el hiperadrenocorticismo o la insuficiencia renal. la proteinuria aparece como resultado de infecciones del tracto urinario o de daño glomerular con ruptura de la membrana basal. La presencia de una nefropatía diabética es un hallazgo poco común en perros. El sedimento urinario de pacientes con infecciones urinarias debe ser examinado en búsqueda de eritrocitos, leucocitos y bacterias. Debido a la elevada incidencia de infecciones del tracto urinario en perros con DM, es recomendable realizar una cistocentesis para hacer un cultivo y antibiograma de la muestra.

En los pacientes diabéticos es importante realizar una medición laboratorial de diferentes hormonas que pueden estar afectadas. Los niveles de tiroxina pueden estar alterados en perros con DM severa y sin control, asociada a otras enfermedades concomitantes, lo que se conoce como el síndrome del "eutiroideo enfermo", que no corresponde a un hipotiroidismo verdadero, a pesar de que la DM puede ocurrir paralelamente al hipotiroidismo. Ante la sospecha de un hipotiroidismo primario se debe revisar la historia, signos clínicos y hallazgos en los exámenes físicos y laboratoriales. La medición de progesterona sérica es importante en perras intactas independientemente de la historia cíclica de la paciente.

Asimismo, los frotis vaginales ayudan a identificar la fase del ciclo estral en que las perras se encuentran. La medición de los niveles de insulina basal no se realiza de forma rutinaria en perros con DM recién diagnosticada. Como en la mayoría de los perros se presentan una DMID las concentraciones de insulina son muy bajas, incluso indetectables, su medición no es útil para realizar un diagnóstico efectivo. La excepción son los perros con sospecha de estar en los estadios iniciales de DM, como las perras en diestro.

## Test de tolerancia a la glucosa

Cuando la glucosa es administrada oralmente a un animal sano, sus niveles sanguíneos sufren alteraciones a lo largo del tempo en tres fases:

Fase I, en la cual la tasa de absorción intestinal de glucosa es mayor que la tasa de eliminación de la glucosa sanguínea por las células de los diferentes tejidos. Consecuentemente, los niveles séricos de glucosa se elevan, alcanzando un pico en 30-60 minutos después de la administración. En esta fase, la hiperglucemia, así como el estímulo de hormonas gastrointestinales (gastrina, secretina, colecistoquinina) y del glucagón, provocan la liberación de insulina.

Fase II, en la cual los niveles séricos de glucosa comienzan a caer, como consecuencia del aumento de la insulina. En esta fase la tasa de eliminación de glucosa de la sangre es mayor que la tasa de entrada.

Fase III, en la cual los niveles séricos de glucosa continúan cayendo, hasta alcanzar una condición de hipoglucemia temporal para después volver a sus valores originales.

En general, mientras mayor sea la hiperglucemia de la fase I, mayor será la hipoglucemia observada en la fase III. El análisis de los niveles glucémicos después de la administración oral o intravenosa de glucosa, constituye el fundamento de la prueba de tolerancia a la glucosa.

En casos de hiperglucemias leves, la utilización de la prueba de tolerancia a la glucosa es decisiva en el establecimiento del diagnóstico. La tolerancia normal implica que el aumento de los niveles séricos de glucosa es poco elevado y el retorno a los niveles normales ocurre en aproximadamente dos horas. Una tolerancia disminuida o una intolerancia, como ocurre en la diabetes, se evidencia por la elevación excesiva de la glucosa sérica, con un retorno retardado a los niveles normales.

En el test oral para caninos y felinos se utiliza glucosa, 4 g/kg de peso vivo, mezclada con carne. La primera muestra de sangre se obtiene antes de la administración de glucosa. La segunda muestra 2 horas después, aunque para mayor exactitud se pueden recoger 3 muestras pos-prandiales, con intervalos de 1 hora.

En el animal sano, el valor máximo de glucemia (140 mg/dL) se observa 30-60 minutos después de la administración de glucosa, recuperando los valores normales en 2-3 horas. Valores de glucemia persistentemente altos 2 horas después de la administración de glucosa pueden ser indicativos de diabetes.

En la DMNID también hay intolerancia a la glucosa, pero presentando valores normales o elevados de insulina. Esto significa que la hormona está inactiva debido a algunos factores, tales como: (a) deficiencia o bloqueo de los receptores de insulina; (b) reducción en la actividad de la insulina, debido a causas no establecidas; o (c) alteraciones estructurales de la molécula de la insulina.

El test endovenoso, usado en rumiantes y perros consiste en la administración de 0,5 g de glucosa/kg de peso. La glucosa se prepara en una solución estéril con una concentración de 50 g/100 mL, administrada en 30 segundos. En los monogástricos es necesario un ayuno de 16 24 horas antes de la prueba. Después de la aplicación se recogen muestras de sangre a los 5, 15, 30, 45 y 60 minutos. Los resultados son trasladados a un gráfico semilogarítmico donde el eje y corresponde al logaritmo de la concentración sérica de la glucosa y el eje x corresponde al tiempo transcurrido desde la administración, en minutos. La vida media de la glucosa (T1/2) puede ser calculada gráficamente utilizando los puntos entre 15 y 45 minutos, y está definida como el tempo transcurrido para que la concentración de glucosa caiga a la mitad. Con el valor de T1/2 es posible calcular la tasa de desaparición de glucosa (k) mediante la siguiente fórmula:

$$k(\% / min) = \frac{0.693}{T_{1/2}} \times 100$$

Los valores normales de  $T_{1/2}$  y de k, en el perro, son de 25 ± 8 minutos y 2,76 ± 0,91%/min, respectivamente. Los perros diabéticos tienen mayores valores de T1/2 y menores de k. En la vaca los valores normales son de 35 minutos y 1,98%/min, respectivamente.

#### **Tratamiento**

Los objetivos principales de la terapia inicial en la diabetes mellitus son proporcionar una cantidad adecuada de insulina para normalizar el metabolismo intermediario, restaurar las pérdidas hídricas y electrolíticas, corregir la acidosis e identificar los factores desencadenantes. No se debe forzar el retorno a valores glucémicos normales, proceso que puede llevar de 36 a 48 horas. La meta primaria del tratamiento de la DM es la eliminación de los signos clínicos secundarios a la hiperglucemia y la glucosuria. Limitar las fluctuaciones en la glucemia, manteniéndola cerca de los valores normales, ayuda a minimizar la severidad de los signos clínicos y a prevenir las complicaciones asociadas a la DM no controlada. También es objetivo del tratamiento, la recuperación del estilo de vida del animal y evitar episodios de hipoglucemia. En el perro diabético. se puede conseguir instaurando una terapia insulínica apropiada, dieta, ejercicio y control de disturbios infecciosos, inflamatorios, neoplásicos y hormonales concomitantes. A pesar de que el objetivo de la terapia es normalizar la glucemia, el clínico debe siempre evitar la hipoglucemia, complicación terapéutica seria y potencialmente fatal, derivada de una sobredosis de insulina.

Los pacientes con sobrepeso y obesos que presentan intolerancia a la glucosa pueden beneficiarse de la prescripción de un programa de pérdida de peso asociado a un programa de condicionamiento físico. La gran incidencia de patologías relacionadas con el exceso de peso corporal hace que no sea necesario demostrar una intolerancia a la glucosa en un perro con sobrepeso, para implementar un buen manejo alimentario y la realización de actividad física.

El efecto del tratamiento con insulina en animales diabéticos, principalmente en la DMID recién diagnosticada, es rápido y efectivo en los primeros días de terapia, lo que posiblemente se explica por la presencia de células beta residuales en el páncreas, que son rápidamente destruidas. Sin embargo, después de 3-6 meses la terapia se complica requiriendo dosis de insulina cada vez mayores. En la terapia insulínica debe evitarse la sobredosificación que puede llevar a una hipoglucemia grave, seguida por hiperglucemia (efecto Somogyi). Este efecto parece ser debido a un aumento excesivo y temporal de las hormonas antagónicas de la insulina (GH, adrenocorticoides y adrenalina) como respuesta a la hipoglucemia. Este efecto demuestra que en el equilibrio de los niveles de glucosa sanguínea están envueltos otros mecanismos, además de la insulina.

La deshidratación es corregida usando preferentemente solución de NaCl 0,9%, evitando el uso de solución Ringer lactato, puesto que es un precursor de glucosa. Durante la fluidoterapia, la concentración sérica de potasio caerá debido a la rehidratación (dilución), corrección de la acidemia, consumo celular de potasio y pérdidas urinarias continuas, haciendo necesaria su suplementación. La velocidad de administración de potasio no debe exceder 1 mEq/kg de peso corporal/h. La terapia con bicarbonato es generalmente innecesaria cuando el bicarbonato plasmático es de 12 mEq/L o mayor, especialmente si el paciente está alerta. Se debe corregir la acidosis metabólica lentamente para evitar alteraciones bruscas en el pH del fluido cerebroespinal.

# Tipos de insulina

La insulina usada hoy en día puede ser de origen bovina, porcina o humana biosintética. De acuerdo con su acción pueden ser clasificadas en rápida (cristalina), intermediaria o regular, lente y ultralente. La insulina regular se caracteriza por un comienzo de acción rápido y un corto tiempo de duración del efecto, generalmente son utilizadas en el control intensivo de pacientes con cetoacidosis diabética. La insulina regular cristalina es la única que puede ser utilizada por las vías SC, IM e IV. Las preparaciones de larga acción (ultralente, PZI y NPH) son más utilizadas en el manejo a largo plazo del paciente diabético por promover una suplementación continua durante horas con una simple inyección. Lo que hace que estas insulinas presenten diferentes tiempos de absorción, inicio de acción y tiempo de efecto máximo, es la cantidad de zinc en su composición, y el tamaño de los cristales de zinc-insulina en la preparación. Cuanto mayores sean los cristales, menor será la tasa de absorci-

ón en el punto de aplicación subcutáneo, y consecuentemente mayor el tempo de acción. Algunas mezclas de insulinas de larga y corta acción están disponibles en el mercado (70% NPH / 30% regular, ó 50% NPH / 50% regular). Sin embargo, estas presentaciones son utilizadas solamente cuando las preparaciones más convencionales de insulina fallan al establecer el control glucémico. La Tabla 2 muestra los diferentes tipos de insulina y sus características, ordenadas de menor a mayor potencia. Existe una relación inversa entre la potencia de la insulina y la duración de su efecto.

Tabla 2. Características de los diferentes tipos de insulina (administración subcutánea).

TIPO DE INSULINA	DURACIÓN DE LA ACCIÓN	Inicio	TIEMPO DE EFECTO MÁXIMO (H)	DURACIÓN DEL EFECTO (H)
Cristalina	rápida	10 - 30 min	1 - 5	4 - 10
Lente	intermediaria	0,5 - 2 h	2 - 10	6 - 20
NPH*	intermediaria	0,5 - 2 h	2 - 10	4 - 18
PZI**	larga	1 - 4 h	3 - 12	6 - 24
Ultralente	larga	0,5 - 8 h	4 - 16	6 - 24

<sup>\*</sup>Neutral Protamine Hagedorn; \*\* Protamine Zinc Insulin

Gracias al uso de la tecnología de ADN recombinante, se produjeron análogos de la insulina humana, con acción más rápida o más lenta. Los análogos de insulina de acción rápida sufrieron pequeñas alteraciones estructurales en la molécula y son la insulina lyspro e insulina aspart. La insulina glardine (Lanthus) es un análogo de la insulina, que por formar precipitados en el punto de aplicación presenta un efecto prolongado. Este análogo no se considera una primera opción para el tratamiento de perros diabéticos. Las insulinas de acción intermediaria (lente, NPH) son las insulinas de elección para establecer control de la glucemia en perros diabéticos.

# Protocolo de terapia de insulina

La terapia insulínica debe iniciarse con dosis de 0,5 U/kg de insulina recombinante humana lente o NPH, cada 12 horas. Las insulinas recombinantes humanas son comercializadas actualmente con una concentra-

ción de 100 U/mL. El uso de insulina dos veces por día disminuye la probabilidad de que aparezcan problemas como la hipoglucemia y el efecto Somogyi, además de facilitar el control glucémico. Las insulinas de larga acción como la PZI y la ultralente son menos útiles en el tratamiento porque sus picos de acción son muy variables.

La vía de administración es siempre subcutánea, excepto la insulina cristalina que puede ser administrada por vía intravenosa o intramuscular. El objetivo de la insulinoterapia inicial, utilizando solamente insulina regular de acción rápida o semilenta, es reducir lentamente la concentración sanguínea de glucosa a valores próximos a 200-250 mg/dL por un período de tiempo de 8 horas. Lo ideal es una disminución de aproximadamente 75 mg/dL/hora.

La primera elección de insulina para el perro diabético es la insulina lente o la NPH administrada dos veces al día. En el caso de perros pequeños (< 15 kg) se administra aproximadamente 1 U/kg de peso corporal y en el caso de perros grandes (> 25 kg) 0,5 U/kg. En el gato diabético la primera elección es la insulina lente o la ultralente administrando de 1 a 3 U dos veces diarias.

El ejercicio es importante en el animal diabético para disminuir el peso corporal y la resistencia a la insulina presente en animales obesos. El ejercicio también tiene un efecto normoglucemiante al aumentar la movilización de insulina desde el punto de inyección. Preferiblemente, el ejercicio debe ser moderado y realizado siempre en el mismo horario.

### Monitoreo de la terapia insulínica

Al comienzo de la terapia insulínica conviene medir la glucemia cada 2-3 h (curvas seriadas de glucemia) después de la inyección de insulina y la alimentación matinal del animal para evitar una hipoglucemia (valores < 80 mg/dL) y poder determinar la dosis más adecuada de insulina. La meta es mantener la glucemia entre 120 a 250 mg/dL y eliminar la sintomatología diabética. Si el nadir de glucosa es > 150 mg/dL, se debe incrementar la dosis de insulina. Si el nadir es < 80 mg/dL la dosis de insulina debe disminuir. La curva seriada de glucemia sirve también para determinar la duración del efecto de la insulina, que en el caso de la lente o la NPH debe ser de 10-14 h, necesitando, por tanto, dos inyecciones

diarias. El comportamiento de la curva seriada puede estar afectado por factores como la dieta, el ejercicio físico y el estrés.

Algunas directrices para ajustar la dosis de insulina, basado en los valores de nadir y las glucemias previas a la administración de insulina, son las siguientes:

- Reducción en la dosis de insulina en 50% si el nadir es menor de 55 mg/dL, o en caso de que el paciente presente signos de hipoglucemia
- Reducción en la dosis de insulina en 20% si el nadir está entre 55 y 90 mg/dL, o si la glucemia pre-insulina es menor de 180 mg/dL
- No aplicar insulina si la glucemia pre-insulina es menor de 90 mg/dL, en este caso el animal se alimentará normalmente y al día siguiente se reiniciará la insulinoterapia con una dosis un 20% menor
- Se tiene un excelente control glucémico cuando el nadir esté entre 90 y 145 mg/dL, y la glucemia pre-insulina sea mayor de 180 mg/dL
- Aumentar la dosis de insulina en 20% si el nadir es mayor de 145 mg/dL y la glucemia pre-insulina es mayor de 180 mg/dL
- En animales no letárgicos, con peso estable, no cetonúricos e ingiriendo menos de 60 mL/kg/día de agua, cualquier alteración en la dosis de insulina debe ser de apenas 1 unidad, independiente de la dosis actual.

La resistencia a la insulina está caracterizada por la existencia de valores de glucosa extremadamente aumentados (> 500 mg/dL), causados por enfermedades concurrentes o por el uso de medicamentos. También se consideran casos de resistencia cuando dosis de insulina entre 1 y 1,5 U/kg son ineficaces para promover la reducción de la glucemia.

La medición de fructosamina ayuda en la detección de eventuales situaciones de hipoglucemia, principalmente en casos de animales estresados, agresivos y nerviosos, y de esta forma poder adecuar la dosis de insulina. Cada laboratorio debe establecer los límites de fructosamina

considerados como hipo, normo o hiperglucémicos. Se sabe que una terapia insulínica es inadecuada cuando aparecen signos típicos de diabetes (poliuria, polidipsia, letargo, adelgazamiento, pelo opaco) y la glucemia matinal se encuentra por encima de 300 mg/dL. Los niveles de potasio plasmático también ayudan en la detección de dosis inadecuadas de insulina, pues el exceso de insulina causa hipocalemia. Un adecuado tratamiento de insulina no debe provocar glucosuria persistente, pero se debe advertir al dueño del animal que no ajuste por su cuenta la dosis de insulina aunque aparezcan indicios de glucosuria o cetonuria.

Si la respuesta inicial a la terapia no es satisfactoria, no es aconsejable aumentar la dosis inicial de insulina inmediatamente, sino que se debe dejar que el perro se acostumbre a esa dosis durante algunos días. La respuesta a la insulina mejora con el tratamiento cuando la hiperglucemia crónica está controlada. Cuando se alcanza un buen control de la glucemia se observa una clara mejoría de los signos clínicos, apreciando una reducción del letargo, polidipsia, poliuria y pérdida de peso.

Diversos métodos pueden ser utilizados para monitorizar el control glucémico en perros diabéticos. Para el control de la glucemia de los pacientes en casa, se recomienda que todo propietario mantenga un control diario del apetito del perro, comportamiento general, especialmente apatía, así como un registro semanal del peso del animal, y de la presencia de glucosuria y cetonuria en la orina por medio de tiras reactivas. Si se observa un aumento en la ingestión de agua y producción de orina, asociados a letargo y pérdida de peso será necesario realizar ajustes en la terapia insulínica. La opinión subjetiva del propietario sobre el estado general del animal y la resolución de los signos clínicos es la información más importante en la evaluación inicial del control glucémico.

La monitorización ocasional de la orina buscando glucosuria y cetonuria es útil en pacientes que presentan predisposición a desarrollar hipoglucemia, una vez que la presencia de cetonuria es indicativa de un desequilibrio en el control glucémico. La ausencia persistente de glucosuria es un indicativo de hipoglucemia. Este procedimiento puede ser fácilmente realizado con el uso de tiras reactivas. De la misma forma, es interesante que el propietario de un paciente diabético tenga en casa un glucómetro portátil para realizar mediciones de glucosa antes de la

aplicación de insulina, cuando sospeche de episodios hipoglucémicos, o incluso realizar curvas glucémicas seriadas en casa.

Los glucómetros que utilizan una mínima cantidad de sangre para medir de glucosa (½ gota) son preferibles y el punto de elección para la recogida de muestra es la cara interna de la oreja, siendo a veces necesario calentar previamente con compresas para evitar la coagulación. Diversos autores relatan que las mediciones con glucómetros portátiles difieren de las realizadas en laboratorios, habiendo una tendencia en subestimar la glucemia, especialmente cuando los valores están por debajo de 60 mg/dL. Pese a todo, estos equipos presentan una buena exactitud y son útiles en el manejo del paciente diabético. De forma general, estas diferencias de medición comparando los glucómetros portátiles y los métodos de química húmeda no afectan a la conducta terapéutica. Algunos puntos alternativos para la obtención de una gota de sangre son los cojines de la pata, la punta de la cola, o la mucosa labial interna. Para este fin, se pueden utilizar lancetas comerciales junto con los aparatos de medición.

#### Terapia dietética

Independientemente de la terapia utilizada, se debe instituir una terapia dietética, teniendo como objetivo reducir el peso, mantener una regularidad y minimizar las fluctuaciones glucémicas postprandiales. En la composición de la dieta es importante que la cantidad de energía no sea muy baja al punto de no suministrar suficiente para el metabolismo, ni tampoco muy alta para que el animal no gane mucho peso. Se deben incluir fibras solubles e insolubles, que promueven pérdida de peso, absorción intestinal lenta de glucosa y reducción de las fluctuaciones de glucosa sanguínea postprandial. Para caninos es importante el uso de glúcidos complejos y alta cantidad de fibras, principalmente solubles (pectina), mientras que para los felinos es importante baja cantidad de glúcidos y alta cantidad de proteínas. Los mecanismos propuestos para explicar la reducida absorción de glucosa en el intestino inducido por fibras, y la consecuente mejora en el control glucémico del perro diabético son: (1) retardo en el vaciamiento gástrico de nutrientes, (2) retardo en la absorción intestinal de nutrientes, resultado de un efecto directo en la difusión de glucosa en dirección a las microvellosidades del intestino, y

(3) un efecto inducido por las fibras sobre la liberación, en la circulación, de hormonas gastrointestinales reguladoras.

Es necesario tomar en cuenta el pico postprandial de glucemia, que ocurre en torno de 1 a 2 horas y el tiempo que la insulina llevará para iniciar su efecto. Se debe disponer la mitad de la cantidad total de alimento diario al momento de la inyección de insulina intentando aproximar los picos de glucemia y de inicio de funcionamiento de la insulina. Dentro de la estructura horaria de la acción de la insulina debe servirse lo restante del alimento en pequeñas y múltiples porciones para minimizar el efecto hiperglucémico de cada comida. Para los felinos, se puede dejar el alimento a voluntad, debido a sus hábitos alimentarios. Las dietas comerciales para gatos con diabetes contienen cada vez menos glúcidos (sea por poco contenido de ellos o por alto contenido de fibra) y alta proteína, lo que ha mostrado ser efectivo para controlar la glucemia.

Existen en el mercado diversas marcas de raciones que atienden las exigencias de fibras en perros diabéticos, y la cantidad de fibra en estos productos varía de 3 a 25% sobre la materia seca (raciones comunes contienen menos de 2% de fibra). En general, dietas que contengan por lo menos 12% de fibra insoluble o por lo menos 8% de una mezcla de fibras solubles e insolubles son efectivas en mejorar el control glucémico de perros diabéticos.

Las complicaciones clínicas más comunes en perros que están comiendo dietas ricas en fibras insolubles es la excesiva frecuencia de defecación, estreñimiento, hipoglucemia después de 1 a 2 semanas de iniciada la dieta, y rehusa en comer el alimento. En los casos en que las heces firmes se vuelven un problema debido al nivel de fibras insolubles en la dieta, una mezcla de fibras insolubles y solubles puede ser suministrada al animal, o simplemente fibra soluble. De forma contraria, las complicaciones más relevantes en perros comiendo dietas ricas en fibras solubles incluyen heces blandas a pastosas, flatulencia excesiva, hipoglucemia después de 1 a 2 semanas del inicio de la dieta y rehusa en comer el alimento. En el caso de que la diarrea y la flatulencia se vuelvan un problema derivado de la ingestión del alto nivel de fibras solubles, se debe reducir la cantidad de fibra soluble e incorporar fibras insolubles a la dieta. Para estimular el consumo en los casos en que el paciente

rehusa a comer la ración, se puede cambiar regularmente la fuente y el tipo de fibra para atenuar el problema. Sin embargo, es muy importante predecir una respuesta glucémica al alimento ingerido, ya que el régimen terapéutico con la insulina es fijo. De esta manera, las comidas deben preferiblemente contener los mismos ingredientes y calorías.

La cantidad de proteína de la dieta es un punto de controversia en humanos, pues a pesar de que la proteína es un secretagogo de insulina, es mucho menos potente que la glucosa. Variaciones en la cantidad de proteína en la dieta pueden influenciar el control metabólico de la diabetes mellitus por alterar la disponibilidad de sustratos para la gluconeogénesis, así como las secreciones hormonales contra-regulatorias. Como el consumo prolongado de cantidades excesivas de proteína, especialmente en conjunto con altos niveles de fósforo y sodio, pueden contribuir para la progresión de la nefropatía diabética en humanos, y el consumo de dietas con baio tenor proteico, reduce la velocidad de desarrollo de esta complicación, parece prudente recomendar una ingestión proteica reducida para perros diabéticos, atendiendo a las necesidades diarias, aunque sin exagerar (menos de 30% de proteína en una base de energía metabolizable). También es recomendada la ingestión reducida de proteínas cuando ya existe evidencia de insuficiencia renal, a pesar de que la nefropatía diabética es un fenómeno raro en caninos. Perros con DMID, aún mantenidos euglucémicos, presentan un aumento significativo en el catabolismo de aminoácidos con terapia insulínica por vía subcutánea, y este aumento es más pronunciado en perros alimentados con dietas ricas en proteínas.

Desarreglos en el metabolismo de las grasas son comunes en pacientes diabéticos e incluyen concentraciones séricas elevadas de colesterol, triglicéridos, lipoproteínas y ácidos grasos libres, además de lipidosis hepática, aterosclerosis y la predisposición para desarrollo de pancreatitis. La ingestión de dietas ricas en grasa también lleva a resistencia insulínica, estimula la producción de glucosa hepática y suprime la función de las células β. De esta forma es aconsejable alimentar perros diabéticos con dietas con bajo tenor de grasa (menos de 30% en una base de energía metabolizable). Este tipo de dieta también ayuda a reducir el riesgo de pancreatitis, controlar algunos aspectos de la hiperlipidemia y a reducir el incremento calórico de la dieta, favoreciendo la reducción o

manutención de peso. De cualquier forma, una alimentación rica en grasas puede ser necesaria para promover ganancia de peso en perros diabéticos muy flacos o emaciados, ya que dietas ricas en fibras son contra-indicadas en esos pacientes debido a su bajo contenido calórico. Sin embargo, un control glucémico excelente puede ser obtenido utilizando raciones comerciales de manutención de perros adultos saludables, considerando que el principal punto del tratamiento de la DM canina es la insulinoterapia.

La obesidad causa una reducción en la tolerancia a la glucosa en perros y puede ser un importante factor envuelto en las variaciones de la respuesta a la insulina en perros diabéticos. La reducción del peso mejora el control glucémico en perros, probablemente por la reversión de la resistencia a la insulina inducida por la obesidad. El éxito en la reducción del peso requiere una combinación de restricción calórica, alimentación con dietas con bajo contenido de grasa y aumento del gasto calórico-energético mediante ejercicios. Es importante comenzar un régimen alimentario que permita al perro reducir su peso gradualmente hasta un peso corporal ideal. La insulina es una hormona anabolizante, y perros recibiendo altas dosis pueden estar predispuestos a la obesidad.

El peso ideal para el paciente puede ser estimado con base en la revisión de los archivos médicos de cuando este estaba con una condición corporal ideal o por uso de tablas con pesos específicos de cada raza. Es muy importante establecer metas realistas de pérdida de peso. Para alcanzar una pérdida de peso del orden de 15 %, los perros pueden comer 55 x [peso inicial (kg)<sup>0,75</sup>] kcal por día durante 12 semanas. A pesar de existir diversas raciones específicas para pérdida de peso, es recomendado el uso de raciones que utilicen buena cantidad de fibras en perros diabéticos obesos. La cantidad de alimento y el horario de las comidas será determinado de acuerdo con el régimen terapéutico con la insulina. Además de la reducción de la ingestión calórica, se debe incentivar la pérdida de calorías estimulando la práctica de ejercicios.

Una vez alcanzado el peso ideal del paciente diabético se debe substituir la alimentación por una ración específica para manutención. La escala de alimentación debe ser realizada de modo que favorezca el efecto de la insulina y minimice la hiperglucemia postprandial. La ingestión calórica diaria debe ser hecha cuando la insulina aún está presente en

la circulación y capaz de promover la absorción de la glucosa aprovechada de la dieta. Típicamente, perros diabéticos reciben insulina dos veces por día y reciben dos comidas de tamaños iguales en el horario de cada aplicación de insulina. Este método es práctico por simplificar el régimen terapéutico en casa, además de ofrecer mayores probabilidades de un buen control glucémico y muchos propietarios entienden que están recompensando sus perros con alimento luego de la aplicación de la invección. Si el paciente está recibiendo solamente una dosis de insulina por día debe recibir una comida al momento de la aplicación y otra de igual tamaño cerca de 8 a 10 horas después. Este esquema funciona bien para perros glotones. En caso de perros que comen varias veces por día deben quedar con la ración disponible durante todo el día. manteniendo el comportamiento alimentario del perro y permitiéndole que escoja cuándo y cuánto comer. Sin embargo, mejores resultados son observados con aplicación de insulina dos veces por día, asociado a dos comidas al momento de cada aplicación. Cuando se aplica la insulina v el paciente no come, se crea una situación de riesgo para presentación de hipoglucemia, y de una forma general, se debe evitar que el paciente coma cuando quiera. Esto crea la necesidad de estrategias para estimular la ingestión de todo el alimento a la hora de la aplicación de la insulina. La adición de mínimas cantidades de pechuga de pollo cocida, triturada y mezclada a la ración, puede facilitar la ingestión de la comida, pues es conocida la menor palatabilidad de las raciones ricas en fibras.

Frecuentemente la diabetes mellitus es acompañada por otras enfermedades que también presentan dietas terapéuticas como forma de tratamiento, como es el caso de la insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca, molestias hepáticas, o pancreatitis recurrente, por ejemplo. En el caso de que una de estas enfermedades pueda estar ocurriendo concomitantemente, se debe utilizar una ración específica para control de tal enfermedad, ya que la dieta en la DM es una terapia adjunta, y el control glucémico puede ser obtenido por el uso de la insulina.

# Ejercicios en la terapia de la diabetes mellitus

El ejercicio presenta un importante papel en el mantenimiento de la glucemia en perros diabéticos, al controlar el peso y eliminar la resistencia

insulínica inducida por la obesidad. Además, el ejercicio aumenta la movilización de insulina desde el punto de aplicación (al aumentar la circulación sanguínea y linfática), y el flujo sanguíneo muscular, lo que lleva a una mayor disponibilidad de insulina en el tejido. Además, el ejercicio promueve y estimula la translocación de transportadores GLUT-4 para la membrana celular, aumentando la captación de glucosa en el músculo esquelético. El ejercicio también mejora la distribución de glucosa en pacientes hiperglucémicos en presencia de concentraciones basales de insulina.

La rutina diaria de un paciente diabético debe incluir ejercicios preferiblemente a la misma hora del día, evitando ejercicios esporádicos y extenuantes que pueden causar hipoglucemia. Es recomendable, reducir la dosis de insulina a la mitad los días en que el animal sea sometido a ejercicios prolongados y extenuantes. Es difícil acertar la dosis de reducción para cada animal, por eso se recomienda hacer pequeños ajustes observando si hay signos de hipoglucemia o poliuria y polidipsia en las siguientes 24 a 48 horas. Los propietarios deben ser conscientes de los riesgos y conocer los signos de hipoglucemia y tener a disposición una fuente de glucosa en caso de emergencia (azúcar, comida).

Los animales diabéticos que no estén recibiendo una terapia insulínica no deben realizar mucho ejercicio. En ausencia de insulina, la práctica de ejercicio induce una respuesta contra-regulatoria exagerada de cortisol, catecolaminas, glucagón y hormona del crecimiento. El resultado es un marcado aumento de la glucemia, ácidos grasos libres circulantes, lactato y otros metabolitos, que predisponen al desarrollo de una severa crisis cetoacidótica.

Cuando la insulina se administra cada 12 horas, se debe evitar la realización de ejercicio durante el pico de acción de insulina, ya que se registran los menores valores de glucosa, con el consiguiente riesgo de hipoglucemia. El mejor momento para realizar ejercicio físico es después del pico de insulina, cuando aumentan los niveles de glucosa y la actividad física puede ayudar a regularla. Para conocer el momento del día en el que se produce el pico de insulina es necesario realizar una curva de glucosa seriada. Sin embargo, cada paciente presentará una respuesta distinta a la práctica de actividad física, siendo difícil recomendar un único protocolo válido para todos los pacientes.

#### **Agentes hipoglucemiantes**

Existen diversas sustancias hipoglucemiantes de uso oral en humanos que padecen diabetes mellitus tipo II, y muchos de ellos presentan un buen efecto sobre el control de la glucosa en gatos diabéticos. En la especie canina, no se recomienda el uso de estos fármacos ya que no presentan los mismos efectos beneficiosos que los gatos.

Las sustancias de la familia de las sulfonilureas (glipizide, glyburide, glibenclamide y tolbutamide) actúan aumentando la secreción de insulina por las células  $\beta$ . Como los perros diabiticos no presentan funcion suficiente de cilulas  $\beta$ , estos fármacos no causan ninguna mejora en el control de la glucosa, además de causar un agotamiento de las células beta que impedirá la remisión del estado diabético frente a antagonismos hormonales (diabetes mellitus transitoria).

Existen otros grupos de fármacos que mejoran el efecto de la insulina al promover un aumento en la sensibilidad periférica a la hormona, y son muy utilizados en humanos con diabetes mellitus tipo II, pero no en pacientes con DM tipo I. Estos grupos son las biguanidas (biguanida metformina – inhibe la liberación hepática de glucosa), y las tiazolidinedionas (troglitazona, pioglitazona y rosigilitazona – facilitan la distribución de glucosa dependiente de insulina e inhiben la secreción hepática de glucosa mediante la gluconeogénesis y la glucogenolisis). Debido a la falta de estudios controlados e informaciones acerca del uso por largos períodos de estos fármacos en perros diabéticos, su uso debe ser restringido a casos de diabetes mellitus mal controlada donde el motivo del débil control no puede ser identificado.

También existen oligosacáridos complejos de origen microbiano, acarbosa y miglitol, que inhiben competitivamente las α-glicosidasas (glicoamilasa, sacarasa, maltasa e isomaltasa) en las microvellosidades de la mucosa intestinal. La inhibición de estas enzimas retarda la digestión de carbohidratos complejos y disacáridos a monosacáridos. De esta forma, aumenta la digestión de carbohidratos en el íleon y en el colon, reduciendo la absorción de glucosa en el tracto intestinal, reduciendo también la hiperglucemia postprandial. A pesar de que existe la posibilidad de que la acarbosa ayude positivamente en el tratamiento de perros diabéticos, su uso como único método de control glucémico no es efectivo en el con-

trol de la diabetes mellitus. Además, pueden aparecer efectos adversos como la diarrea y la pérdida de peso asociada a la mala asimilación de carbohidratos. Como se trata de un fármaco costoso, solo se recomienda su utilización cuando se desconoce el motivo de la falta de control glucémico, y la terapia insulínica no consigue evitar los signos clínicos asociados a la diabetes mellitus.

El uso de suplementos alimentarios para humanos, como hierbas y vitaminas, utilizados para reducir la glucemia y la hiperlipidemia y evitar la aparición de complicaciones crónicas de la enfermedad (aterosclerosis, retinopatía), no son de gran utilidad en perros diabéticos, ya que estas son terapias utilizadas en pacientes con DM tipo II, para retrasar la aparición de complicaciones, que son poco comunes en perros.

Existen otras sustancias hipoglucemiantes menos empleadas que pueden ser de origen vegetal, Cissus sicyoides, Syzygium cumini y Arcticum spp, o mineral como el vanadio y el cromo. La decisión de usar un tratamiento con insulina o con drogas hipoglucemiantes dependerá de la severidad de los signos clínicos, la presencia o no de cetoacidosis y el estado de salud general del animal.

### **COMPLICACIONES DE LA TERAPIA INSULÍNICA**

### Hipoglucemia

La severa hipoglucemia resultante de una sobredosis de insulina puede causar daños cerebrales irreversibles e incluso la muerte. Los signos clínicos de neuroglucopenia incluyen debilidad, agitación, andar acelerado, anorexia y diarrea. Los casos más graves evolucionan hacia ataxia, ceguera, temblores, taquicardia, desmayos y coma, ocasionalmente asociado a áreas multifocales de necrosis.

La hipoglucemia subclínica, donde el paciente no muestra signos de hipoglucemia, es una consecuencia de las alteraciones en el transporte cerebral de glucosa y en los mecanismos de respuesta contra-reguladores mediados por catecolaminas. Este fenómeno es común en humanos y también es observado en animales. La hipoglucemia acelera la entrada de glucosa en el cerebro, haciendo que el cerebro no se vea tan afectado, y no se desencadenen los signos de alerta comúnmente observados.

En perros que no reciben un tratamiento adecuado para controlar los niveles de glucosa pueden aparecer episodios graves de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia es mayor cuando: (1) los perros reciben insulina una vez por día, en vez de dos, y (2) cuando presentan un buen control glucémico, y la aplicación de una nueva dosis de insulina induce a la aparición de una hipoglucemia severa. También existe una gran variedad de factores médicos y de manejo que pueden simular una sobredosis de insulina, como pueden ser, una incompleta mezcla de la suspensión de insulina, la administración de insulina en intervalos irregulares, la falta de apetito, el ejercicio excesivo y la mejora en la sensibilidad a la insulina asociada al fin del diestro o al tratamiento de enfermedades concomitantes como el hiperadrenocorticismo.

Otras causas de hipoglucemia en pacientes diabéticos incluyen el hipoadrenocorticismo, los tratamientos con hormonas tiroideas en hipotiroidismos concomitantes a una diabetes mellitus y la hiperactividad después de realizar una facoemulsificación. De todas formas, la principal causa de hipoglucemia es la sobredosis de insulina. Episodios recurrentes de hipoglucemia inducen una down-regulation del SNC en humanos, de forma que cuanto mayor sea la frecuencia de los episodios hipoglucémicos, más débil es la respuesta contra-reguladora y mayor la probabilidad de que exista una hipoglucemia subclínica.

Si aparecen signos leves de hipoglucemia, el propietario debe proporcionar una toma de comida al perro. En caso de que el animal no tenga ganas de comer o sea incapaz de alimentarse, es necesario administrar un jarabe por vía oral con una alta concentración de glucosa o distribuir azúcar por la mucosa oral. Cuando aparecen signos clínicos relacionados con un episodio de hipoglucemia es recomendable reducir a la mitad la dosis de insulina.

## Persistencia o recurrencia de los signos clínicos

Entre las principales complicaciones de un tratamiento con insulina se encuentra la persistencia o recurrencia de los signos clínicos asociados a la diabetes mellitus, como son la poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso. Estas complicaciones están relacionadas con problemas en la técnica de administración, con el tipo de insulina empleado (corta duración del efecto), con la aplicación de una dosis insuficiente, con la

especie de la cual proviene la insulina, con la frecuencia de administración o incluso con la efectividad de la hormona.

La aparición de reacciones alérgicas en el punto de inyección es rara en perros, pero cuando ocurre, la inflamación y el edema local perjudican la absorción de insulina, siendo necesario variar el lugar de las aplicaciones y/o cambiar el tipo de insulina por una más homóloga y purificada, como la insulina cristalina regular.

### **Efecto Somogyi**

El efecto Somogyi, o rebote hiperglucémico es un fenómeno derivado de una sobredosis de insulina con consecuente hipoglucemia y acentuada elevación secundaria de la glucemia. Este efecto se caracteriza por un fenómeno fisiológico en respuesta a una reducción muy rápida de la glucemia, o en respuesta a una glucemia menor de 65 mg/dL. En estas situaciones se estimulan diversos mecanismos fisiológicos que interfieren con el efecto de la insulina, y estimulan la producción de glucosa hepática, principalmente la liberación de adrenalina y glucagón, los cuales no solo estimulan la producción de glucosa sino que también disminuyen su utilización periférica. De esta manera, después del episodio hipoglucémico, generalmente a la mañana siguiente, se observa una marcada hiperglucemia (400 a 800 mg/dL) acompañada de glucosuria.

La terapia para el efecto Somogyi incluye la reducción de la dosis de insulina en un 10-25%, o en algunos casos, reiniciar la terapia insulínica con 0,25 U/kg dos veces al día. En estos casos, se recomienda reevaluar al paciente después 5-7 días, ya que este fenómeno puede inducir una resistencia a la insulina durante un período de 24 a 72 horas. La duración prolongada del efecto de la insulina, con sobreposición del efecto entre una dosis y otra, así como los ajustes en la dosis de insulina realizados por los dueños basándose en la aparición de una glucosuria matinal, son factores frecuentemente involucrados en la presentación del efecto Somogyi.

## Anticuerpos anti-insulina

La producción de anticuerpos anti-insulina en perros diabéticos presenta un impacto deletéreo en la efectividad de la insulina, perjudicando el control glucémico y en casos extremos provocando una severa resistencia a la insulina, a pesar de que algunos animales con anticuerpos anti-insulina se mantienen estables. La presencia de estos anticuerpos también puede causar fluctuaciones erráticas e imprevisibles en la glucemia. La creación de anticuerpos contra la insulina puede afectar a la farmacocinética de la insulina exógena al perjudicar su farmacodinámica o neutralizar su efecto.

Estos anticuerpos se desarrollan en algunos animales después del inicio de la terapia insulínica en respuesta a aplicaciones repetidas de la hormona para promover el control glucémico. Sin embargo, no todos los animales desarrollan anticuerpos, probablemente debido a la tolerancia del sistema inmune a la proteína exógena que está siendo administrada diariamente. Estos anticuerpos difieren de los encontrados en pacientes que desarrollaron auto-inmunidad contra la insulina endógena y otros componentes de los islotes pancreáticos.

Existe una gran variación en el tiempo de insulinoterapia necesaria para la formación de anticuerpos, algunos animales desarrollaron anticuerpos un mes después del tratamiento y otros nunca llegan a desarrollarlos. Existen estudios que sugieren que es necesario un adyuvante para que se formen anticuerpos contra insulina, como son las impurezas y las sustancias utilizadas para aumentar el efecto de la insulina (protamina). Las diferencias en la estructura y secuencia de aminoácidos de la insulina inyectada con respecto a la insulina endógena, influyen en la formación de anticuerpos. En perros, la insulina porcina es la menos antigénica por presentar una secuencia de aminoácidos idéntica a la insulina canina. La insulina humana difiere en apenas un aminoácido, mientras que la bovina difiere en dos siendo por tanto la más inmunogénica y menos indicada para su uso en perros diabéticos. A pesar de que es poco frecuente en perros, cuando se desconoce la causa del pobre rendimiento del tratamiento, se debe valorar la posibilidad de que sea por la creación de anticuerpos anti-insulina.

### Resistencia insulínica

La resistencia insulínica es una condición en la cual una cantidad normal de insulina produce una respuesta biológica deficiente, y puede estar causada por problemas previos a la interacción de la insulina con su receptor, problemas en el receptor, o problemas en las cascadas fosforilativas pos-receptor. Los defectos pre-receptor son derivados de una reducción en la cantidad de insulina metabólicamente activa, por un aumento en la degradación de la insulina o por la creación de anticuerpos anti-insulina. Los defectos de receptor se deben a una disminución en la concentración de receptores de insulina en la membrana plasmática, con reducción en la actividad tirosina quinasa del receptor. Los defectos pos-receptor son consecuencia de una reducida concentración y fosforilación de IRS-1 e IRS-2, fosfatidil-inositol 3-OH quinasa, mutaciones en los transportadores de glucosa, alteraciones tejido-específicas en la producción de GLUT-4, defectos en la translocación intracelular de GLUT-4 o defectos en las vías de señalización y enzimas intracelulares.

Existen diversos factores que pueden estar involucrados en la modulación de la acción de la insulina y de la resistencia insulínica, como por ejemplo, la insulina per se, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucinas, ácidos grasos y productos derivados de la glucosilación de proteínas que influyen en la acción de la insulina a través de interferencias con las vías de señalización de su mecanismo de acción. El tejido adiposo tiene un papel esencial en la resistencia a la insulina. Los ácidos grasos libres procedentes de los adipocitos son los responsables de los disturbios pos-receptor que producen la resistencia, así como otras substancias secretadas por estas células, como las adipocitocinas, leptina y TNF- $\alpha$ .

Los problemas en los receptores y en las cascadas fosforilativas posreceptor son difíciles de diferenciar y pueden ocurrir juntos. Se atribuyen
a la obesidad y a la desregulación en el metabolismo de los ácidos grasos, o a disturbios intercurrentes que causen un aumento en la secreción
de hormonas antagónicas a la insulina, como el cortisol, glucagón, adrenalina, hormona del crecimiento, progesterona y hormonas tiroideas. A
nivel experimental, en perros hiperinsulinémicos, se descubrió que el
propio aumento de insulina influye en la aparición de resistencias periféricas. Fue comprobado que los mecanismos de resistencia a la insulina
se deben a una reducción en la captación de glucosa inducida por la
insulina o a una alteración en la cinética de captación de glucosa, por la
reducción en la actividad tirosina quinasa del receptor de insulina.

La presentación de glucemias altas con poca reducción después de la administración de insulina, indica la existencia de resistencia a la insulina por enfermedad intercurrente o medicaciones. También se puede sospechar de una resistencia a la insulina cuando el control glucémico es errático y hay necesidad de cambiar constantemente la dosis de insulina para mantenerlo. Otras causas pueden ser la hiperglucemia por estrés, el efecto Somogyi, problemas con la terapia insulínica y enfermedades intercurrentes.

### Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus canina

Las complicaciones de la diabetes mellitus (cataratas), o del tratamiento (hipoglucemia) son bastante comunes en perros, sobre todo la uveitis anterior como consecuencia de la formación de cataratas. También están descritas la aparición de pancreatitis crónica, infecciones recurrentes en el tracto urinario, tracto respiratorio y piel, hipoglucemia y cetoacidosis.

Otras complicaciones crónicas de la diabetes mellitus en humanos (nefropatía, enfermedad coronaria, vasculopatía) tardan décadas en desarrollarse, siendo poco comunes en perros diabéticos. Los mecanismos patogénicos envueltos en estas complicaciones crónicas están divididos básicamente en tres categorías: (1) metabolismo anormal del sorbitol debido a la hiperglucemia y glucosilación excesiva de las proteínas circulantes y ligadoras de membrana; (2) mecanismos vasculares, como anormalidades endoteliales, y en las células subyacentes, como los pericitos de la retina y células mesangiales del glomérulo, así como la hiperfiltración e hipertensión renal; y (3) otros mecanismos como alteraciones en la función plaquetaria y en los factores de crecimiento, y la predisposición genética.

### Catarata

Entre las enfermedades metabólicas y sistémicas, la diabetes mellitus es la que más frecuentemente origina problemas de catarata. Con o sin terapia insulínica, la formación de cataratas es rápida y bilateral, cuando existe un desequilibrio metabólico. La catarata está considerada la complicación crónica más común en perros diabéticos, identificada en el 66% de los perros diabéticos, presentando una mayor incidencia en las razas Poodle (Caniche) y Schnauzer. Existen estudios que indican que cerca del 80% de los perros desarrollan cataratas en los 16 meses posteriores al diagnóstico, apareciendo antes cuanto mayor es el grado de hiperglucemia. En un estudio realizado en Brasil, cerca

de 40% de los pacientes presentaban cataratas en el momento del diagnóstico (Pöppl y González, 2005).

El metabolismo normal del cristalino se mantiene gracias al transporte libre de glucosa y otros metabolitos a través del humor acuoso. La concentración normal de glucosa en el cristalino es de cerca de 10% de la concentración en el humor acuoso. Normalmente la glucosa es convertida de forma anaeróbica por la enzima hexoquinasa en lactato, liberando ATP. Sin embargo, este sistema se satura fácilmente cuando hay altas concentraciones de glucosa, y ésta pasa a ser metabolizada por la vía de reducción a sorbitol. La alta concentración de glucosa en el cristalino aumenta la actividad de la enzima aldosa reductasa, que reduce la glucosa a sorbitol, el cual es convertido en fructosa, por la enzima sorbitol deshidrogenasa. Como el sorbitol y la fructosa no se filtran libremente en la membrana celular, y además actúan como potentes agentes hidrofílicos, ocurre una entrada de agua hacia el interior del cristalino, que causa una hinchazón y rompe las fibras de las lentes, formando la catarata típica de la diabetes.

La formación de cataratas es un proceso irreversible que puede ocurrir de forma muy rápida, pudiendo desarrollar una ceguera en un período de días, meses o años. Un buen control glucémico y minimizar las fluctuaciones de glucosa ayudan a evitar o retrasar la presentación de las cataratas.

## Uveítis inducida por la catarata

Durante la embriogénesis, las lentes se forman dentro de su propia cápsula, y sus proteínas estructurales no están expuestas al sistema inmune, motivo por el cual no ocurre una tolerancia inmunológica a las proteínas del cristalino. Durante la formación de la catarata, las proteínas de las lentes son expuestas al sistema inmune ocular, produciendo inflamación y uveítis. El tratamiento de esta alteración consiste en la disminución de la reacción inflamatoria y prevención de la presentación de daños intraoculares.

Los corticosteroides oftálmicos son los fármacos más comúnmente utilizados en el tratamiento de inflamaciones oculares. Sin embargo, estos fármacos pueden ser absorbidos forma la circulación sistémica y causar antagonismos con la insulina, lo que puede interferir en el control glucémico, especialmente en perros Toys. Para evitar interferencias en el control glucémico, se pueden utilizar alternativas menos potentes como los anti-inflamatorios oftálmicos no esteroideos o las ciclosporinas. No obstante, en estos casos, la remoción de la catarata puede ser una solución más eficaz a largo plazo, pues aunque no recupere la visión, la resolución de la uveítis y prevención de la formación de glaucoma, presenta un gran potencial de traer más confort al paciente al resolver una causa de dolor.

### Retinopatía diabética

La retinopatía diabética es una complicación clínica bastante rara en perros. Al examen oftalmoscópico de la retina, se pueden observar microaneurismas, hemorragias, varicosis y shunts capilares. También es posible observar la presencia de pericitos fantasmas y capilares acelulares. La dificultad para diagnosticar esta alteración radica en el desarrollo rápido de la catarata que impide la evaluación de la retina en perros con diabetes mellitus. Así, se recomienda un cuidadoso examen del fondo de ojo en perros diabéticos con diagnóstico reciente para verificar la presencia de una retina saludable. La electrorretinografía es un instrumento fundamental en la evaluación de la retina. A pesar de que existen estudios que demuestran que la aspirina y la aminoguanidina actúan como inhibidores farmacológicos de la retinopatía por un período de cinco años en perros diabéticos, el adecuado control glucémico es el único tratamiento válido en la inhibición o prevención de la progresión de la retinopatía diabética.

## Neuropatía diabética

La incidencia de la neuropatía diabética en perros no es tan frecuente como en gatos, aunque los signos clínicos compatibles con esta alteración se reconocen más fácilmente en perros con diabetes crónicas (5 años o más). Los signos clínicos observados son debilidad, andar agachado, marcha anormal, atrofia muscular, depresión de los reflejos límbicos (reflejos de los miembros) y en los test de reacción postural. La neuropatía diabética en el perro es primariamente una polineuropatía distal, caracterizada por una desmielinización segmentar, y una remielinización

y degeneración axonal con regeneración, aunque por mecanismos no totalmente conocidos. No hay tratamiento para la neuropatía diabética, pero el adecuado control glucémico puede mejorar los signos clínicos.

### Nefropatía diabética

La nefropatía diabética en perros es un fenómeno raro, y las anormalidades histológicas encontradas incluyen una glomerulonefropatía membranosa con fusión de los procesos podales, engrosamiento de la membrana basal de los glomérulos y túbulos, aumento en el material de la matriz mesangial, presencia de depósitos subendoteliales, fibrosis glomerular y glomeruloesclerosis. La alteración inicial puede ser una hipertensión glomerular crónica, e hiperperfusión renal, derivadas de la hiperglucemia crónica. Así, el aumento en la presión glomerular resulta en el depósito de proteínas en el mesangio. La expansión del mesangio invade el espacio subendotelial, reduciendo el lumen de los capilares glomerulares, lo que origina una disminución de la tasa de filtración glomerular, produciendo una glomeruloesclerosis y una insuficiencia renal. Perros con diabetes durante más de dos años y que tengan un mal control de la glucemia pueden sufrir esclerosis glomerular.

La nefropatía diabética se presenta con proteinurias graves (albuminuria), debido a la disfunción glomerular, que en función del daño glomerular pueden originar un estado de azoemia y uremia en el animal. No hay tratamiento específico para la nefropatía diabética fuera del adecuado control glucémico, manejo médico de la insuficiencia renal y el control de la hipertensión sistémica.

### Miocardiopatía diabética

La miocardiopatía diabética es una complicación bien estudiada y frecuente en humanos, aunque poco estudiada en perros. Los trabajos realizados en perros con diabetes inducida por aloxano, demostraron que existía una disminución de los volúmenes diastólicos finales y del llenado ventricular, al ser comparados con el grupo control, así como una mayor concentración de colágeno en el corazón, rigidez miocárdica, aumento en la presión diastólica final del ventrículo izquierdo y reducción del débito cardíaco. Algunas de estas alteraciones se pueden controlar con insulinoterapia.

Morfológicamente el corazón de estos pacientes presenta una acumulación de material PAS positivo, probablemente glucoproteínas. Las alteraciones celulares, incluyendo los defectos en el transporte de calcio y en el metabolismo de los ácidos grasos, pueden conducir a una hipertrofia de los miocitos y una fibrosis del miocardio, causando inicialmente una disfunción diastólica que puede evolucionar hacia una disfunción sistólica. En humanos, la miocardiopatía diabética se caracteriza por presentar una cardiomegalia, con signos de insuficiencia cardíaca, alteraciones histopatológicas compatibles con hipertrofia y fibrosis, y alteraciones en los pequeños vasos; presentando también alteraciones cardíacas no atribuibles a la enfermedad coronaria, como, hipertensión arterial sistémica, enfermedad valvular, neuromuscular, renal o alcoholismo.

### Hipertensión sistémica / Aterosclerosis

En humanos la diabetes está asociada a la hipertensión y puede poner en riesgo la vida del paciente. En perros, la hipertensión sistémica es un hallazgo común en animales obesos, con presión arterial sistólica mayor de 180 mmHg, y se observa en casi 50% de los perros diabéticos. Existe una asociación entre la hipertensión, la duración de la diabetes, y el aumento en la relación albúmina/creatinina en la orina, ya que cuanto mayor es la duración de la enfermedad mayor será la presión diastólica y la presión sanguínea media. Los posibles mecanismos involucrados en el desarrollo de una hipertensión en perros diabéticos incluyen los disturbios en el metabolismo de los lípidos, llevando a reducción en la complacencia vascular, y la hiperfiltración glomerular generalizada. También podría ser debido a una microangiopatía inmunomediada que afecte a las membranas basales de los vasos.

La aterosclerosis puede estar presente en pacientes diabéticos, representando un factor adicional en la etiopatogenia de la hipertensión sistémica, a pesar de que la especie canina presenta mayores cantidades de la lipoproteína HDL, que sirve de protección ante el desarrollo de una aterosclerosis.

### Pronóstico de la diabetes mellitus

El éxito de la terapia a largo plazo de los animales diabéticos ha mejorado mucho en los últimos años gracias a los grandes avances en las tecnologías disponibles, como los estudios de manejo nutricional del paciente diabético, de las diferentes terapias con insulina, las mejoras en el tratamiento de las enfermedades concomitante; y a un mejor conocimiento de los dueños de las necesidades de estos animales. Todo ello ha contribuido notablemente en la reducción de los índices de mortalidad.

En general, el pronóstico para perros diabéticos depende en parte del compromiso del propietario en tratar el trastorno, de la facilidad de controlar la glucemia y de la presencia y reversibilidad de las enfermedades concomitantes y de las complicaciones crónicas asociadas al disturbio. Los pacientes diabéticos viven un promedio de tres años desde el diagnóstico, aunque los perros diabéticos que sobreviven los primeros seis meses pueden fácilmente vivir más de cinco años con la enfermedad si hay un adecuado cuidado de los propietarios y evaluaciones frecuentes por el veterinario.

# TRASTORNOS CONGÉNITOS DEL METABOLISMO DE LOS GLÚCIDOS

### Anemia hemolítica congénita

La anemia hemolítica congénita es una enfermedad rara en animales y humanos debida a un gen homocigótico recesivo que afecta la síntesis de la enzima piruvato quinasa (PK, enzima de la glucólisis) en los reticulocitos, disminuvendo la cantidad de la enzima en los eritrocitos. Los niveles de la enzima en los eritrocitos de los animales afectados es del orden de 5 a 25% de los niveles normales. Como resultado, se produce una acumulación de intermediarios de la vía glucolítica, con disminución de la producción de piruvato y lactato, y una severa reducción de la producción de ATP. La falta de ATP en el eritrocito afecta la actividad de la bomba Na K ATPasa, necesaria para mantener el equilibrio electrolítico y la forma bicóncava de la célula sanguínea, esencial para el desplazamiento fácil de los eritrocitos a través de los capilares y el intercambio de oxígeno con los tejidos. El metabolismo energético resulta marcadamente perjudicado en animales con deficiencia de piruvato quinasa (PK), haciendo que disminuya la vida-media eritrocitaria con la consecuente hemólisis y anemia. Ocurre un efecto compensatorio, en el que se observa una hiperplasia eritroide en la médula ósea seguida de una marcada reticulocitosis en la sangre periférica. Esta deficiencia solo se evidencia en los eritrocitos, ya que dependen de la vía glucolítica para obtener ATP. Los niveles de ATP en los reticulocitos son adecuados , puesto que estas células pueden producir ATP por la vía de la fosforilación oxidativa en las mitocondrias.

La anemia hemolítica crónica hace que la absorción intestinal de hierro sea excesiva, acumulándose en el hígado para desarrollar una hemosiderosis, hemocromatosis y/o una fibrosis. A diferencia de otras especies, los perros con deficiencia de piruvato quinasa evolucionan a progresivas mielofibrosis y osteoclerosis. La osteosclerosis puede diagnosticarse mediante una radiografía de huesos largos en animales con un año de vida, y a los tres años puede obstruir completamente las cavidades medulares. Los animales afectados mueren entre el año y los 5 años de vida debido a la disfunción hepática y medular.

El diagnóstico de la enfermedad se realiza entre los 4 meses y el primer año de vida. Los animales afectados tienen pocos signos clínicos durante el primer año de vida, aunque presentan una anemia severa. Los signos clínicos son variables e inespecíficos, pudiendo presentar letargo, depresión y disminución del apetito. La característica clínica más observada es una anemia hemolítica severa, altamente regenerativa, intolerancia al ejercicio y palidez de mucosas. Los animales pueden presentar taquicardia, soplo sistólico, hepatoesplenomegalia y raramente ictericia. Los felinos también presentan anemia hemolítica crónica y esplenomegalia, aunque a diferencia de los perros no evolucionan hacia una osteosclerosis. Una forma precoz de identificar el trastorno es comparar el comportamiento entre los cachorros de la misma camada. Muchos animales acaban siendo tratados para otras enfermedades como hemoparasitosis o anemia hemolítica inmunomediada.

El diagnóstico debe realizarse en base a los signos clínicos, considerando el tipo de nutrición, la existencia de infecciones y el grado de crecimiento, así como otros factores que pueden influir en las vías metabólicas. Tras excluir las causas más comunes de anemia hemolítica como son la inmunomediada, tóxica o infecciosa, se debe considerar la posible existencia de una deficiencia de PK. En el hemograma se observa una anemia hemolítica regenerativa severa, con un hematocrito que varía del 17 al 28%. La anemia generalmente es macrocítica e hipocrómica, el

VCM varía entre 86 y 105 fL y el CHCM entre 25 y 32 g/dL. El recuento de reticulocitos no corregido varía entre el 12 y el 66%, y el corregido entre 0,5 a 1,5 x 10<sup>6</sup>/µL. Los valores de hematocrito y reticulocitos disminuyen a medida que la mielofibrosis y la osteosclerosis se vuelven más severas. El recuento de leucocitos puede estar normal o aumentado con neutrofilia madura. El recuento de plaquetas puede ser normal o ligeramente aumentado. También se puede observar una policromasia y anisocitosis de moderada a intensa, y la presencia de eritrocitos inmaduros. En la extensión sanguínea se pueden apreciar equinocitos, esquistocitos y acantocitos en animales sometidos a una esplenectomía. En la médula ósea se observa una hiperplasia eritroide con una intensa eritrogénesis. La bioquímica sérica muestra pocas alteraciones, siendo lo más relevante la existencia de una hiperbilirrubinemia no conjugada, con disminución de la haptoglobina. A nivel radiográfico se aprecia un aumento de la densidad ósea, sobre todo en los animales más vieios.

El tratamiento es básicamente sintomático. El uso de corticoesteroides y la esplenectomía parece minimizar los signos clínicos de anemia intermitente. Sin embargo, algunos autores citan que la esplenectomía no se ha mostrado efectiva para disminuir el grado de hemólisis, siendo indicada en animales que tienen crisis frecuentes para minimizar la hemólisis extravascular. Las transfusiones sanguíneas con donadores compatibles son necesarias en casos de que el hematocrito sea menor del 10%. El uso de inmunoglobulina humana intravenosa puede ayudar a estabilizar la anemia hemolítica, puesto que bloquea los receptores Fc de los macrófagos y liga los anticuerpos circulantes, disminuyendo los disturbios inmunohematológicos. Sin embargo, no promueve su supervivencia a largo plazo y los tratamientos repetidos pueden ser peligrosos, además de su elevado coste.

Al tratarse de un trastorno hereditario, es fundamental reconocer no solamente los animales afectados, sino también los portadores que pueden transmitir el gen mutante. Con este fin se han desarrollado controles bioquímicos y moleculares que detectan la mutación en el gen.

### Síndrome de estrés en porcinos

Ocurre en cerdos particularmente susceptibles al estrés, especialmente cuando son transportados al frigorífico. Los animales presentan

fiebre y su carne está pálida, retiene agua y su pH es ácido, conformando la llamada carne PSE (pale, soft, exudative). El músculo es el órgano afectado, volviéndose rígido y generando calor y ácido láctico. El problema parece residir en una alteración en el control alostérico de las enzimas 6 fosfofructoquinasa y/o fructosa 1,6 difosfatasa, que acelera el ciclo fútil que hidroliza ATP con producción de calor:

El uso de halotano en humanos produce un efecto similar, causando una "hipertermia maligna", con un dramático aumento de la temperatura corporal, acidosis metabólica y respiratoria, hipercalemia y rigidez muscular. Por este motivo este trastorno también se conoce como una alteración del "gen halotano".

### Fructosuria e intolerancia a la fructosa

La fructosa puede suplir el 30-60% de las necesidades de glucosa de los animales. Sin embargo, algunas deficiencias genéticas de las enzimas responsables de la metabolización de la fructosa pueden causar trastornos metabólicos.

La deficiencia de fructoquinasa, primera enzima de la vía de la fructólisis, produce una fructosuria sin más síntomas específicos que los altos niveles de fructosa en la sangre y en la orina después del consumo de este monosacárido. En este caso, el 90% de la fructosa puede ser metabolizada por otras vías.

La intolerancia a la fructosa está causada por la falta de la enzima fructosa 1 fosfato aldolasa que hace que se acumule fructosa 1P a nivel intracelular, y se caracteriza por una severa hipoglucemia tras de la ingestión de fructosa.

### Galactosemia

Los humanos pueden presentar defectos congénitos que originen una galactosemia hereditaria, por la incapacidad de metabolizar la galactosa, monosacárido derivado de la lactosa. El trastorno puede estar en la enzima galactosa quinasa o en la galactosa 1 P uridiltransferasa. En el caso de la 1ª enzima, el trastorno es leve, y se caracteriza por la tendencia a formar cataratas. El fallo en la 2ª enzima causa un problema mucho más grave, ya que produce un retraso en el crecimiento, un retraso mental y un fallo hepático fatal.

### **BIBLIOGRAFÍA**

APPLETON D.J., RAND J.S., SUNVOLD G.D. Insulin sensitivity decreases with obesity, and lean cats with low insulin sensitivity are at great risk of glucose intolerance with weight gain. Journal of Feline Medicine and Surgery, v.3, p.211-228, 2001.

BAGLEY, L.H.; LAVACH, J.D. Comparison of postoperative phacoemulsification results in dogs with and without diabetes mellitus: 153 cases (1991-1992). Journal of American Veterinary Medical Association. v. 205, n. 8, 1165-1169, 1994.

BEAM, S.; CORREA, M.T.; DAVIDSON, M.G. A retrospective-cohort study on the development of cataracts in dogs with diabetes mellitus: 200 cases. Veterinary Ophthalmology. v. 2, p. 169-172, 1999.

BEHREBD E.N., GRECO D.S. Feline diabetes mellitus: evaluation of treatment. Compendium v.22, n.5, p.440-450, 2000.

BEHREBD E.N., GRECO D.S. Treatment of feline diabetes mellitus: overview and therapy. Compendium v.22, n.5, p.423-427, 2000.

BEHREND, E.N. Diabetes mellitus: an update on oral hypoglycemic agents and monitoring options. Veterinary Medicine. October, p. 743-751, 2002.

BRENNAN C.L., HOENIG M., FERGUSON D.C. GLUT4 but not GLUT1 expression decreases early in the development of feline obesity. Domestic Animal Endocrinol, v.26, p.291-301, 2004.

BREUKINK H.J. Abomasal displacement: Etiology, pathogenesis, treatment and prevention. Bovine Pract. v.26, p.148-153, 1991.

CASELLA, M.; WESS, G.; HÄSSIG, M.; REUSCH, C.E. Home monitoring of blood glucose concentration by owners of diabetic dogs. Journal of Small Animal Practice. v. 44, p. 298-305, 2003.

CATCHPOLE, B.; RISTIC, J.M.; FLEEMAN, L.M.; DAVISON, L.J. Canine diabetes mellitus: can old dogs teach us new tricks? Diabetologia. v. 48: 1948-1956; 2005.

COPPOCK C.E. et al. Effect of forage-concentrate ration in complete feeds fed ad libitum on feed intake prepartum and occurrence of abomasal displacement in dairy cows. J. Dairy Sci. v.55, p.783-789, 1972.

COX D. Pancreatic insulin-secreting neoplasm (insulinoma) in a West Highland white terrier. The Canadian Veterinary Journal. v. 40, p. 343-345, 1999.

DAVISON, L.J.; RISTIC, J.M.E.; HERRTAGE, M.E.; RAMSEY, I.K.; CATCHPOLE, B. Anti-insulin antibodies in dogs with naturally occurring diabetes mellitus. Veterinary Immunology and Immunopathology. v. 91, p. 53-60, 2003.

DAVISON, L.J.; SLATTER, L.A.; HERRTAGE, M.E.; VHURCH, D.B.; JUDGE, S.; RISTIC, J.M.; CATCHPOLE, B. Evaluation of a continuous glucose monitoring system in diabetic dogs. Journal of Small Animal Practice. v. 44, n. 10, p. 435-442, 2003.

DOHOO, I. R., S. W. MARTIN. Disease, production and culling in Holstein-Friesian cows. III. Disease and production as determinants of disease. Preventive Veterinary Medicine, V. 2, p. 671–690, 1984.

DUARTE, R.; SIMÕES, D.M.; FRANCHINI, M.L.; MARQUEZE, M.L.; IKESAKE, J.H. Accuracy of serum beta-hydroxybutyrate measurement for diagnosis of diabetic ketoacidosis in 116 dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine. v. 16, n. 4, p. 411-417, 2002.

ETTINGER S.J. Distúrbios do Pâncreas Endócrino. In: Manual de Medicina Interna Veterinária, São Paulo: Manole. 1996. p.621-630.

FENTON A.C. Pancreatic insulin-secreting neoplasia in a 9-year-old Afghan hound. The Canadian Veterinary Journal. v. 44, p. 918-920, 2003.

FERREIRA, P.M.; LEITE, R.C.; CARVALHO, A.U. et al. Custo e resultados do tratamento de seqüelas de laminite bovina:relato de 112 casos em vacas em lactação no sistema free-stall. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v.56, n.5, p.589-594, 2004.

FISCHER, S.J.; LEKAS, M.L.; QUING SHI, Z.; BILINSKI, D.; CARVALHO, G.; GIACCA, A.; VRANIC, M. Insulin-independent acute restoration of euglycemia normalizes the impaired glucose clearance during exercise in diabetic dogs. Diabetes. v. 46, p.1805-1812, 1997.

FLEEMAN, L.M.; RAND, J.S. Evaluation of day-to-day variability of serial blood glucose concentration curves in diabetic dogs. Journal of American Veterinary Medical Association. v. 222, n. 3, p. 317-321, 2003.

FLEEMAN, L.M.; RAND, J.S. Management of canine diabetes. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. v. 31, n. 5, p. 855-879, 2001.

FREYSE, E.J.; REBRIN, K.; PETRZIKA, M. FISCHER,U. Increased urea synthesis in insulin-dependent diabetic dogs maintained normoglycemic: effect of portal insulin administration and food protein content. Diabetes. v. 45, p. 667-673, 1996.

GOMES, C.; GUIMARAES, K.M.; PÖPPL, A.G.; FOERSTNOW, L.; MUCILLO, M.; MUSCHNER, A.C.; CONTESINI, E.A. Tratamento cirúrgico de insulinoma em um cão. Acta Scientiae Veterinariae. v. 35 (supl. 2), p. s370-s371, 2007.

GOOD, K.L.; MAGGS, D.J.; HOLLINGSWORTH, S.R.; SCAGLIOTTI, R.H.; NELSON, R.W. Corneal sensitivity in dogs with diabetes mellitus. American Journal of Veterinary Research. v. 64, n. 1, p. 7-11, 2003.

GRAHAM, P.A.; MASKELL, I.E.; RAWLINGS, J.M.; NASH, A.S.; MARKWELL, P.J. Influence of a high fibre diet on glycaemic control and quality of life in dogs with diabetes mellitus. Journal of Small Animal Practice. v. 43, p. 67-73, 2002.

GRECO, D.S. Diabetic ketoacidosis. In: MOONEY, C.T.; PETERSON, M.E. (Eds.). BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology. 3rd Ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Medical Association, 2004. p. 142-149.

GRECO, D.S. Diagnosis and treatment of juvenile endocrine disorders in puppies and kittens. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. v. 31, n. 2, p. 401-407, 2001.

GRECO, D.S. Diagnosis of diabetes mellitus in dogs. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. v. 31, n. 5, p. 844-853, 2001.

GUPTILL, L.; GLICKMAN, L.; GLICKMAN, N. Time trends and risk factors for diabetes mellitus in dogs: analysis of veterinary medical data base records. The Veterinary Journal. v. 165, p. 240-247, 2003.

HESS, R.B.; KASS, P.H.; WARD, C.R. Breed distribution of dogs with diabetes mellitus admitted to a tertiary care facility. Journal of American Veterinary Medical Association. v. 216, n. 9, p. 1414-1417, 2000.

HESS, R.B.; SAUNDERS, H.M.; Van WINKLE, T.J.; WARD, C.R. Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993-1998). Journal of American Veterinary Medical Association. v. 216, n. 8, p. 1166-1173, 2000.

HESS, R.B.; WARD, C.R. Effect of insulin dosage on glycemic response in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993-1998). Journal of American Veterinary Medical Association. v. 216, n. 2, p. 217-221, 2000.

HESS, R.S.; KASS, P.H.; Van WINKLE, T.J. Association between diabetes mellitus, hypothyreoidism or hyperadrenocorticismo, and atherosclerosis in dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine. v. 17, n. 4, p. 489-494, 2003.

HOENIG, M. Comparative aspects of diabetes mellitus in dogs and cats. Molecular and Cellular Endocrinology. v. 197, p.221-229, 2002.

HOENIG, M. FERGUSON, D.C. Diagnostic utility of glycosylated hemoglobin concentration in the cat. Domestic Animal Endocrinology. v. 16, n. 1, p. 11-17, 1999.

HORN, B.; MITTEN, R.W. Evaluation of an insulin zinc suspension for control of naturally occurring diabetes mellitus in dogs. Australian Veterinary Journal. v. 78, n. 12, p. 831-834, 2000.

JEFFERS, J.G.; SHANLEY, K.J.; SCHICK, R.O. Diabetes mellitus induced in a dog after administration of corticosteroids and methylprednisolone pulse therapy. Journal of American Veterinary Medical Association. v. 199, n. 1, p. 77-80, 1991.

JENSEN, A.L. Glycated blood proteins in canine diabetes mellitus. Veterinary Record. v. 137, p. 401-405, 1995.

JERICÓ, M.M. Insulina e Hipoglicemiantes Orais. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIAK, S.L.; BERNARDI, M.M. (eds) Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 331-339, 1999.

KIMMEL, S.E.; MICHEL, K.E.; HESS, R.S.; WARD, C.R. Effects of insoluble and soluble dietary fiber on glycaemic control in dogs with naturally occurring insulin-dependent diabetes mellitus. Journal of American Veterinary Medical Association. v. 216, n. 7, p. 1076-1081, 2000.

KLINKENBERG, H.; SALLANDER, M.H.; HEDHAMMAR, A. Feeding, exercise and weight identified as risk factors in canine diabetes mellitus. The Journal of Nutrition. v. 136: 1985S-1987S, 2006.

KROOK, L.; LARSSON, S.; ROONEY, J.R.; The interrelationship of diabetes mellitus, obesity and pyometra in the dog. American Journal of Veterinary Research. January, p. 120-124, 1960.

KWANG-HO J. Electroacupuncture and moxibustion for correction of abomasal displacement in dairy cattle. J. Vet. Sci. v.4, p.93-95, 2003.

LATIMER, K.S.; MAHAFFEY, E.A. Neutrophil adherence and movement in poorly and well-controlled diabetic dogs. American Journal of Veterinary Research. v. 45, p. 1498-1500, 1984.

LEIFER, C.E., PETERSON, M.E. & MATUS, R.E. Insulin-secreting tumor: Diagnosis and medical and surgical management in 55 dogs. Journal of American Veterinary Medical Association. v.188, p. 60-64, 1986.

LOSTE, A.; MARCA, M.C. Fructosamine and glycated hemoglobin in the assessment of glycaemic control in dogs. Veterinary Research. v. 32, p. 55-62, 2001.

LOSTE, A.; MARCA, M.C. Study of the effect of total serum protein and albumin concentrations on canine fructosamine concentration. Canadian Veterinary Journal. v. 63, p. 138-141, 1999.

MARTIN G., RAND J. Current understanding of feline diabetes: part 2. Treatment. Journal of Feline Medicine and Surgery, v.2, p.3-17, 2000.

MARTIN, G.J.; RAND, J.S. Pharmacology of a 40 IU/ml porcine lente insulin preparation in diabetic cats: findings during the first week and after 5 or 9 weeks therapy. Journal of Feline Medicine and Surgery. v. 3, p. 23-30, 2001.

MATTHEEUWS, D. ROTTIERS, M.D.; KANEKO, J.J.; VERMEULEN, M.D. Diabetes mellitus in dogs: relationship of obesity to glucose tolerance and insulin response. American Journal of Veterinary Research. v. 45, n. 1, p. 98-103.

MAZZAFERRO E.M., GRECO D.S., TURNER A.S. et al. Treatment of feline diabetes mellitus using an  $\alpha$ -glucosidase inhibitor and a low-carbohydrate diet. Journal of Feline Medicine and Surgery, v.5, p.183-189, 2003.

McGUIRE, M.C.; SCHULMAN, R.; RIDGWAY, M.D.; BOLLERO, G. Detection of occult urinary tract infections in dogs with diabetes mellitus. Journal American Animal Hospital Association. v. 38, n. 6, p. 541-544, 2002.

MILES, P.D.G., LI, S.; HART, M.; ROMEU, O.; CHENG, J.; COHEN, A.; RAAFT, K. MOOSSA, A.R. OLEFSKY, J.M. Mechanisms of insulin resistance in experimental hyperinsulinemic dogs. Journal of Clinical Investigation. v. 101, n. 1, p. 202-211, 1998.

NELSON R.W., COUTO C.G. Disorders of the endocrine pancreas. In: Small Animal Internal Medicine, 3ed., St. Louis: Mosby. 2003. Ch.52.

NELSON, R.W.; DUESBERG, C.A.; FORD, S.L.; FELDMAN, E.C.; DAVENPORT, D.J.; KIERNAN, C.; NEAL, L. Effect of dietary insoluble fiber on control of glycemia in dogs with naturally acquired diabetes mellitus. Journal of American Veterinary Medical Association. v. 212, n. 3, p. 380-386, 1998.

NEUVIANS, T.P.; BERGER, M. Diabetes care in cats and dogs. Diabetic Medicine. v. 19, p. 77-79, 2002.

O'BRIEN T.D. Pathogenesis of feline diabetes mellitus. Molecular and cellular Endocrinol, v.197, p.213-219, 2002.

PEIKES, H.; MORRIS, D.A.; HESS, R.S. Dermatologic disorders in dogs with diabetes mellitus: 45 cases (1986-2000). Journal of American Veterinary Medicine Association. v. 219, n.2, p.203-208, 2001.

PÖPPL, A.G. Avaliação da influência do ciclo estral e da hiperplasia endometrial cística – piometra sobre a sensibilidade à insulina e características da ligação hormônio-receptor em músculo de fêmeas caninas. Dissertação de Mestrado, Porto Alegre, Departamento de Fisiologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008.

PÖPPL, A.G.; GOMES, C.; UEZ, F.; VEIGA, D.; Da COSTA, J.C.A.; ILHA, A. Redução no tamanho tumoral e adequado controle glicêmico em resposta ao uso contínuo de octreotida. Revista da Universidade Rural – Série Ciências da Vida. v. 27 (supl.); p. 518-520, 2007.

PÖPPL, A.G.; GONZÁLEZ, F.H.D. Aspectos epidemiológicos e clínico-laboratoriais da diabetes mellitus em cães. Acta Scientiae Veterinariae. v. 33, n. 1, p. 33-40, 2005.

PÖPPL, A.G.; GONZÁLEZ, F.H.D. Avaliação clínico-laboratorial de uma preparação de insulina suína lenta no controle de cães diabéticos. Acta Scientiae Veterinariae. v. 34, n. 2, p. 125-135, 2006.

PÖPPL, A.G.; MUCCILLO, M.S.; NEUWALD, E.B.; SORTICA, M.S.; CHEUICHE, S.; LAMBERTS, M.; GOMES, C. Diabetes mellitus hiperosmolar não cetósico em uma cadela com piometra – relato de caso. Revista da Universidade Rural – Série Ciências da Vida. v. 25 (supl.):193-194; 2005.

PÖPPL, A.G.; OLIVEIRA, S.T.; GOMES, C.; MUCCILLO, M.S.; CONTESINI, E.A. Tratamento médico a longo prazo de neoplasia de célula beta com diazóxido: relato de caso. Acta Scientiae Veterinariae. v. 35 (supl. 2), p. 338-340, 2007.

RADOSTITS O.M., GAY C.C., BLOOD D., HIRCHCLIFF K.W. Clínica Veterinária: um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e equinos. 9 Ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2002.

RAND, J.S.; FLEEMAN, L.M.; FARROW, H.A.; APPLETON, D.J.; LEDERER, R. Canine and feline diabetes mellitus: nature or nurture? The Journal of Nutrition. v. 134: 2072S-2080S; 2004.

RAND, J.S.; MARTIN, G.J. Management of feline diabetes mellitus. The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice. v. 31, n. 5, p. 881-914, 2001.

REMILLARD R.L. Nutritional management of diabetic dogs. Compendium v.21, n.8, p.699-713. 1999.

WHITLEY, N.T.; DROBATZ, K.J.; PANCIERA, D.L. Insulin overdose in dogs and cats: 28 cases (1986-1993). Journal of American Veterinary Medical Association. v. 2211, n. 3, p. 326-330, 1997.

WINDEN S.C. et al. Left displacement of the abomasum in dairy cattle: recent developments in epidemiological and etiological aspects. Vet. Res. v.34, p.47-56, 2003.

## TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

La mayoría de los trastornos relacionados con el metabolismo de los lípidos tienen relación con el exceso de ingestión de energía (obesidad) o con complicaciones por el déficit de energía y por la movilización de grasa endógena (cetosis de los rumiantes). En procesos hepáticos, concomitantes o no con cetosis, puede haber una acumulación de triglicéridos en el hígado que provoque una lipidosis. Menos común en animales son los trastornos de las lipoproteínas. En rumiantes, el ganado lechero y las ovejas y cabras en final de gestación son los grupos de animales más propensos a sufrir cetosis espontáneas. Las cetosis se caracterizan por un aumento anormal de cuerpos cetónicos en la sangre. Están descritas dos tipos de cetosis en los rumiantes: cetosis de las vacas, que se presenta durante la lactación y responden fácilmente al tratamiento, y la toxemia de la gestación en ovejas y cabras, generalmente fatal.

La obesidad afecta a los pequeños animales en función de sus hábitos alimentarios con serias consecuencias para la salud, como la predisposición a la aparición de diabetes mellitus.

## **COMO SE REALIZA LA LIPOMOVILIZACIÓN**

En estados de deficiencia energética, el nivel de ácidos grasos libres plasmáticos puede aumentar en función de la movilización de lípidos. Se encuentran mayores variaciones de la concentración sanguínea de ácidos grasos en regímenes de varias tomas de alimento separadas (monogástricos) que en regímenes de consumo permanente (rumiantes). Los depósitos de triglicéridos en el tejido adiposo sufren una continua hidrólisis (lipólisis) y reesterificación (lipogénesis). Esos dos procesos inversos ocurren por dos vías metabólicas diferentes cuya relación determina el nivel plasmático de los ácidos grasos.

La movilización de los lípidos (relación lipólisis/lipogénesis) es un proceso controlado por el sistema endocrino. Las hormonas que estimulan la lipólisis son, principalmente, adrenalina y glucagón, que son secretadas cuando disminuyen los niveles de glucosa sanguínea. Otras hormonas que también tienen acción lipolítica son la ACTH, TSH, MSH, GH y vasopresina. Estas hormonas requieren de la acción de las hormonas tiroideas y de los glucocorticoides para obtener un mejor efecto. La insulina, a su vez, antagoniza el efecto de las hormonas lipolíticas, esto es, inhibe la acción de la lipasa y estimula la lipogénesis al estimular las enzimas de la esterificación de los ácidos grasos y aumentar los niveles de glucosa en la célula adiposa.

El mecanismo para que actúen las hormonas estimuladoras de la lipólisis supone el aumento de c-AMP intracelular. De la misma forma que el mecanismo que desencadena la degradación de glucógeno, el c-AMP activa una proteína quinasa, que a su vez activa la lipasa hormona-sensible. La enzima que cataliza la formación de c-AMP, la adenilciclasa, es inhibida por los ácidos grasos libres. Situaciones de estrés y de ejercicio físico fuerte causan un aumento de la lipólisis debido al aumento de adrenalina. En la lipólisis, los triglicéridos almacenados en la célula adiposa sufren hidrólisis por acción de la lipasa hormona-sensible para producir tres ácidos grasos libres y glicerol. El glicerol no puede ser utilizado por el tejido adiposo y debe salir a la sangre e ir al hígado para formar glucosa vía gluconeogénesis o entrar en la ruta glucolítica. Cuando la tasa de lipólisis supera la tasa de lipogénesis, los ácidos grasos se acumulan en la célula adiposa y salen hacia el plasma, donde son transportados por la albúmina y llevados a los tejidos periféricos para servir como importante fuente energética. Los más importantes de estos ácidos grasos son los de cadena larga, especialmente palmítico, esteárico, oleico, linoleico y linolénico.

### COMO SE FORMAN LOS CUERPOS CETÓNICOS

Los cuerpos cetónicos son intermediarios metabólicos, cuya fuente básica son los ácidos grasos, aunque cualquier compuesto que pueda generar acetil-CoA (glucosa, lactato, glicerol, aminoácidos) puede considerarse como fuente de cuerpos cetónicos. En rumiantes, el acetato y el butirato producidos en el rumen son importantes fuentes tanto de ácidos grasos de cadena larga como de cuerpos cetónicos. El propionato, principal precursor gluconeogénico en rumiantes, no es una fuente de cuerpos cetónicos.

El acetil-CoA producido en la oxidación de los ácidos grasos puede entrar en el ciclo de Krebs o puede ser convertido en cuerpos cetónicos: acetoacetato, β-hidroxibutirato (BHB) y acetona (Figura 1), que son solubles en la sangre y pueden excretarse por la orina. La acetona, único cuerpo cetónico volátil, es la que se produce en menor cantidad. Los cuerpos cetónicos son producidos principalmente en el hígado y exportados hacia otros tejidos para servir como fuente de energía, donde se oxidan vía ciclo de Krebs.

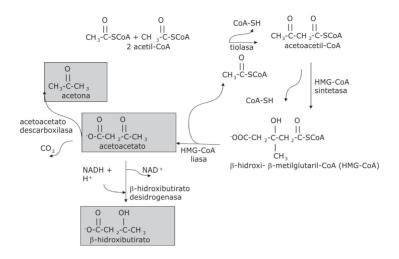
En condiciones de déficit energético, cuando existe movilización de las reservas lipídicas y producción de grandes cantidades de acetil-CoA, la formación y utilización de cuerpos cetónicos impide que el acetil-CoA se acumule y permite que siga produciéndose la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos.

Algunos tejidos dependientes de glucosa, como el cerebro, se adaptan a la utilización de cuerpos cetónicos cuando hay un déficit de glucosa, como ocurre en el ayuno prolongado, en estados de subnutrición o en la diabetes mellitus.

La formación de los cuerpos cetónicos se favorece cuando el oxalacetato, que debe condensarse con el acetil-CoA en el ciclo de Krebs, resulta limitante a consecuencia de: (1) un exceso de acetil-CoA procedente del aumento de la oxidación de los ácidos grasos, y (2) una deficiencia de los precursores gluconeogénicos.

El rumen también sintetiza cuerpos cetónicos a partir del butirato absorbido. En las células del epitelio ruminal, el butirato es convertido en butiril-CoA y este, por  $\beta$ -oxidación, en BHB-CoA, que puede ser oxidado a acetoacetil-CoA. Después de la salida de la coenzima A y la reducción del acetoacetato resultante, se forma BHB. En el rumen también hay las enzimas HMG-CoA sintetasa, HMG-CoA liasa y BHB deshidrogenasa, aunque en menor concentración que en el hígado. El BHB es un metabolito importante en el perfil bioquímico de los rumiantes como indicador de la producción de cuerpos cetónicos. Aproximadamente el 50% del butirato absorbido es oxidado para formar cuerpos cetónicos en la pared ruminal. Por esta razón, los rumiantes poseen valores normalmente más elevados de cuerpos cetónicos en la sangre que los monogástricos.

Figura 1. Síntesis de los cuerpos cetónicos.



### **CETOSIS DE LAS VACAS LECHERAS**

La cetosis ha sido reconocida como una de las más importantes enfermedades metabólicas de las vacas lecheras, con consecuencias económicas muy elevadas debido a que su presentación ocurre, en la mayoría de los casos, entre la  $2^a$  y la  $7^a$  semana de lactación afectando no solamente la producción, sino también la reactivación ovárica. Se produce por el aumento de las concentraciones de cuerpos cetónicos en los tejidos y líquidos corporales, en niveles tóxicos para el organismo. En situaciones crónicas de falta de substrato energético (glucosa o sus precursores) el organismo utiliza la oxidación de los ácidos grasos como fuente para suplir las demandas de energía, sobrecargando el tejido hepático. El aumento de la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos libres (AGL) en los hepatocitos genera un excedente de acetil-CoA, que es transformado en cuerpos cetónicos, los cuales son liberados al torrente circulatorio y que, en exceso en los tejidos, causan daños a la salud animal.

Un estudio epidemiológico realizado en Finlandia, utilizando datos de 23.416 vacas en lactación, demostró que la caída en la producción de leche

generalmente ocurre entre la segunda y la cuarta semana después del diagnóstico de cetosis, continuando por un período variable. El mismo trabajo, observó que la disminución en la producción de leche como consecuencia de la cetosis clínica, puede llegar a 5,3 kg/día, con pérdidas superiores a 353 kg por vaca a lo largo de una lactación. Sin embargo, algunos estudios epidemiológicos destacan que vacas que desarrollan cetosis, generalmente poseen niveles productivos superiores al promedio del rebaño y aún padeciendo la enfermedad producen más a lo largo de una lactación. Además de los perjuicios directos de la cetosis subclínica, los animales con altos niveles de cuerpos cetónicos son más propensos a desarrollar un desplazamiento de abomaso.

### Etiología

La mayor incidencia de cetosis en los bovinos es durante el período de transición en las vacas lecheras, esto es, entre el tercio final de la gestación y las primeras semanas de la lactación. Esto ocurre porque durante ese período, hay un aumento significativo en la demanda energética asociado a una disminución de la ingestión de materia seca, lo que favorece la aparición de un balance energético negativo. Las vacas de alta producción presentan frecuentemente este trastorno, en detrimento del gran volumen de nutrientes drenados diariamente por la producción de leche. Una vaca con producción de leche en torno de 50 kg/día secreta aproximadamente 1,6 kg de proteína y 2,5 kg de lactosa al día, lo que demuestra la exigencia nutricional de estos animales. El nivel de producción, parece ser un factor de riesgo para el desarrollo de cetosis, aunque algunos autores destacan, que la selección genética en vacas de alta producción está generalmente acompañada por un aumento de la eficiencia en la conversión alimentaria.

El fallo determinante en la cetosis ocurre en el metabolismo de los glúcidos y de los ácidos grasos volátiles. La falta del principal precursor gluconeogénico, el propionato, ocasiona primero una hipoglucemia y después una excesiva transformación de triglicéridos en ácidos grasos libres para producir energía, vía beta-oxidación, lo que lleva a la presencia de gran cantidad de acetil-CoA que supera su capacidad de utilización en el ciclo de Krebs, aumentando las demandas de oxalacetato. El resultado es la acumulación de cuerpos cetónicos (beta-hidroxibutirato, acetoacetato y acetona) que produce un cuadro clínico de cetonemia y cetonuria con agotamiento de las reservas de glucógeno hepático e hipoglucemia.

Desde el inicio de la lactación hasta el pico de producción de leche, la vaca necesita grandes cantidades de glucosa para cubrir sus necesidades metabólicas y para realizar la síntesis de lactosa. El efecto hormonal sobre la glándula mamaria mantiene la producción de leche, de forma que los requerimientos energéticos son aportados a expensas de las reservas corporales. En esas circunstancias, los tejidos corporales agotan rápidamente sus reservas de energía y el animal puede presentar formas clínicas de cetosis, con presencia de sintomatología nerviosa y/o digestiva.

En las vacas lecheras, la tasa de prevalencia de cetosis clínica está entre el 3 y el 7%, mientras que la forma subclínica puede llegar al 34%. En la mayoría de los casos (90%) el trastorno se observa en los primeros 60 días de lactación, especialmente entre los 10 y 28 días, siendo las vacas primíparas menos susceptibles que las multíparas.

En relación a la etiología, son reconocidas por lo menos tres síndromes de cetosis bovina: cetosis por subconsumo (tipo I), cetosis espontánea (tipo II) y toxicosis butírica.

En la cetosis por subconsumo, el animal no recibe una cantidad suficiente de calorías para atender la demanda de glucosa por la glándula mamaria. Esta deficiencia calórica puede ser nutricional, en la cual el animal presenta apetito normal, aunque con balance energético negativo, o secundaria, causada por enfermedades que provoquen anorexia, tales como hipocalcemia, metritis y mastitis. En este tipo de cetosis, las vacas de alta producción están dirigiendo la energía para la producción de leche y no consiguen mantener el ritmo de demanda de energía, por la deficiencia nutricional. Se incluyen en este tipo de cetosis vacas que no tuvieron dificultades en el período preparto ni en el parto, comenzando la lactación con buena productividad. Pueden producir glucosa de forma efectiva a partir de precursores, principalmente propionato del rumen y aminoácidos de las proteínas de reserva o absorbidos por el intestino delgado. El factor limitante en este caso es la provisión de los precursores de glucosa. Entre las causas de cetosis tipo I podemos destacar las dietas ricas en proteína y bajas en energía durante el período seco. Las concentraciones de acetato en la sangre pueden estar muy altas y las concentraciones de glucosa e insulina muy bajas. Los niveles bajos de insulina se deben a la hipoglucemia crónica. Las vacas que sufren una cetosis tipo I responden bien a los tratamientos.

La cetosis espontánea o tipo II es la más común y más investigada de las cetosis, aunque las causas y los mecanismos envueltos son los menos comprendidos. Este tipo de cetosis es más común en vacas lecheras en las cuales la demanda de glucosa por parte de la glándula mamaria para producir lactosa provoca un verdadero drenaje de la glucosa sanguínea, provocando el desarrollo de una cetosis similar a la cetosis por subconsumo (Tabla 1).

Este tipo de cetosis está relacionada con la obesidad en vacas lecheras. Su patogenia se basa en los mecanismos de regulación hormonal, con disminución de los receptores de membrana para insulina, como consecuencia del exceso de glucosa circulante (down-regulation). Los animales que presentan esta condición tienden a movilizar rápidamente una mayor cantidad de grasa bajo condiciones de balance energético negativo. Las concentraciones de insulina y glucosa en la sangre están altas, aunque solo temporalmente. Se trata de una resistencia a la insulina que provoca graves consecuencias porque la vaca se enfrenta a una crisis de energía en el inicio de la lactación y necesita enviar glucosa hacia el interior celular.

La cetosis espontánea o tipo II ocurre en vacas lecheras de alta producción y no viene acompañada de acidosis severa. Frecuentemente la recuperación también es espontánea, aunque con una gran pérdida de producción de leche. El cuadro se caracteriza por presentar anorexia, depresión, cetonemia, cetonuria, cetolactia, hipoglucemia y disminución de la producción láctea. La causa de este trastorno, de acuerdo a la "teoría hipoglucémica", sería una caída en la concentración de glucosa sanguínea, que ocurriría incluso en animales bien alimentados. Las grandes necesidades metabólicas de la glándula mamaria, en vacas altamente seleccionadas para la producción láctea, causarían la pérdida de grandes cantidades de glucosa de la sangre sin que el hígado pueda responder con una eficiente gluconeogénesis. La hipoglucemia estaría seguida de una lipólisis con cetonemia, que contribuye a que el animal disminuya el consumo de alimento. Con ello, se precipitaría la aparición de una cetosis similar a la subnutricional, con una disminución de insulina, aumento de glucagón y, finalmente, un exceso de AGL y de cuerpos cetónicos.

Tabla 1. Características de los tipos de cetosis en las vacas.

CARACTERÍSTICA	TIPOS DE CETOSIS		
	Tipo I	Tipo II	Butírica
Descripción	subnutrición	vaca gorda e hígado graso	ensilaje con exceso de butirato
внв	muy alto	alto	alto
AGL	alto	alto	normal o alto
Glucosa	baja	alta	variable
Insulina	baja	alta	variable
Estatus de la insulina	insulina dependiente	insulina resistente	variable
Condición corporal	baja	alta	variable
Gluconeogénesis	alta	baja	variable
Patología hepática	no presenta	hígado graso	variable
Período de riesgo	3 a 6 semanas de lactación	1 a 2 semanas de lactación	variable
Pronóstico	bueno	desfavorable	variable

Por otro lado, existen evidencias de que las vacas pueden presentar cetonemia sin sufrir hipoglucemia, sugiriendo la "teoría lipolítica". Esta teoría postula que debe haber una señal lipolítica que cause la hidrólisis de triglicéridos para suplir las demandas de AGL en la glándula mamaria, con control independiente de la concentración de glucosa sanguínea. Es frecuente observar esta situación metabólica en la cetosis subclínica, donde se observa una normoglucemia asociada a un aumento de AGL y de cuerpos cetónicos. De acuerdo con la teoría lipolítica, la lipólisis endógena y la cetosis espontánea podrían prevenirse con la suplementación de triglicéridos "protegidos". Esta "protección" se refiere a la cobertura de estos triglicéridos con proteínas tratadas con formaldehído, evitando su degradación ruminal, haciendo que sean absorbidos en el intestino delgado y su posterior transporte por los quilomicrones hasta la glándula mamaria.

Entre los factores predisponentes de la cetosis bovina podemos destacar:

## (a) Período seco muy prolongado

- (b) Vacas con sobrepeso en el período posparto
- (c) Presentación concomitante de hipocalcemia.
- (d) Retención de placenta
- (e) Hipomagnesemia.

No se ha descrito la existencia de una predisposición hereditaria. También son postuladas como posibles causas predisponentes a la cetosis bovina, la disminución en la secreción de glucocorticoides y la deficiencia nutricional de azufre y cobalto. La falta parcial o total en la secreción de glucocorticoides limitaría la capacidad del animal para adaptarse al estrés nutricional. La deficiencia mineral limitaría la utilización de glúcidos, especialmente por deficiencia de coenzima A, coenzima B12 y de otros cofactores o coenzimas.

La toxicosis butírica o cetosis alimentaria ocurre cuando el ganado es alimentado con heno mal conservado, en descomposición, o que contiene altas cantidades de ácido butírico, el cual puede ser fuente de beta-hidroxibutirato y acetoacetato en el rumen.

### Disturbios metabólicos en la cetosis

El acetato (2 carbonos) es metabolizado principalmente para la síntesis de grasa. El butirato (4 carbonos) sufre  $\beta$ -oxidación en la pared del rumen y es el principal responsable de la producción de cuerpos cetónicos en condiciones normales. En el hígado, el acetil-CoA es condensado a acetoacetil-CoA, que puede ser parcialmente reducido a beta-hidroxibutirato, formando los llamados cuerpos cetónicos, o ser transformado de nuevo en acetil-CoA y para ser aprovechado en el ciclo de Krebs. El propionato (3 carbonos) es la principal fuente de glucosa en el rumiante, siendo metabolizado a través del ciclo de Krebs. En el rumen la relación entre los AGV cetogénicos (acetato y butirato) y el AGV glucogénico (propionato) es de 4:1 cuando son alimentados con forraje.

Los niveles de glucosa en los rumiantes son bajos (60 mg/dL) comparados con los monogástricos, porque su metabolismo está basado en la conversión de los AGV en energía. Este factor es determinante cuando al final de la gestación e inicio de la lactación, la demanda de glucosa está aumentada en 30% y 75%, respectivamente. El crecimiento final del feto, la producción de calostro y el pico de la lactación, sumados a la disminución de la ingestión de materia seca en estos períodos, pueden provocar un balance energético

negativo, en el cual la cantidad de nutrientes necesarios para el mantenimiento y la producción es mucho mayor que los aportados por la ingestión.

En el inicio de la lactación existe un aumento súbito de la exigencia de producción de nutrientes que no es suplida por el consumo de materia seca y el organismo utiliza rutas catabólicas de reservas energéticas para mantener la homeostasis, comenzando por la utilización de las reservas de glucógeno y posteriormente por la oxidación de los ácidos grasos que produce una saturación de la capacidad hepática para utilizarlos y termina con una producción elevada de cuerpos cetónicos. En vacas lecheras de alta producción, al inicio de la lactación, gran parte del propionato producido por el rumen y del lactato proveniente de la glucólisis son desviados por la glándula mamaria para la producción de lactosa. Este es el principal factor desencadenante de cetosis en esta categoría.

En el ciclo de Krebs, la principal substancia que regula su velocidad es el oxalacetato (Figura 2). En el rumiante, el propionato entra directamente en el ciclo a través del succinil-CoA, siendo así un precursor del oxalacetato. Como el propionato, que se produce en el rumen en un período de bajo consumo de materia seca, es en gran parte, desviado hacia la producción de lactosa por la glándula mamaria, hace que disminuyan los niveles de oxalacetato en la mitocondria, por la falta de sus precursores. Además, las concentraciones de acetil-CoA mitocondrial, punto de partida para el ciclo de Krebs, estarán reducidas, una vez que la principal vía de producción de acetil-CoA es la glucólisis. Consecuentemente, hay una disminución en la velocidad del ciclo de Krebs, por la falta de acetil-CoA y del oxalacetato.

Cuando esto ocurre, la falta de energía en el hígado desencadena nuevas rutas para realizar la gluconeogénesis. La menor disponibilidad de glucosa intestinal y de la gluconeogénesis hepática causa una hipoglucemia con la consiguiente respuesta por parte del páncreas, liberando glucagón y disminuyendo la secreción de insulina. El glucagón provoca un aumento de c-AMP en el tejido adiposo, activando la lipasa hormonasensible, la cual hidroliza triglicéridos y libera ácidos grasos libres (AGL) y glicerol en la sangre. Los AGL son utilizados por los tejidos para producir energía vía beta-oxidación, siendo también captados por el hígado.

La  $\beta$ -oxidación tiene como producto final el acetil-CoA, que por la baja concentración de oxalacetato y la disminución del ciclo de Krebs, se acumula en la mitocondria y es desviado hacia la síntesis de cuerpos cetó-

nicos. Si esta condición se mantiene por un período prolongado, puede producirse una cetosis y posterior acumulación de AGL en diferentes tejidos, incluyendo el hígado y las células musculares.

Los cuerpos cetónicos formados en el tejido hepático son acetoacetato, acetona y  $\beta$ -hidroxibutirato. La síntesis de los cuerpos cetónicos obedece a este orden, siendo el acetoacetato el primero en ser producido durante la cetogénesis hepática, que rápidamente será descarboxilado para formar la acetona, que es altamente volátil.

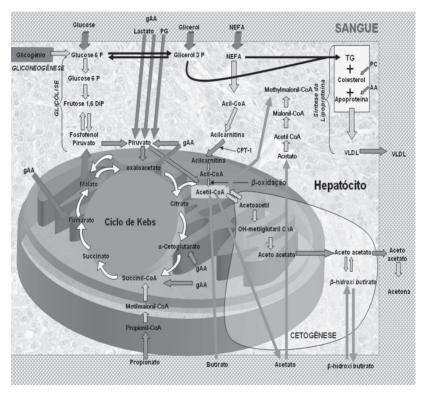
La inestabilidad de estos dos compuestos en muestras de sangre determina que no puedan ser usados como marcadores para estimar los niveles de cuerpos cetónicos. El  $\beta$ -hidroxibutirato es resultado de la hidroxilación del butirato y su producción está controlada por la enzima 3-hidroxibutirato deshidrogenasa, siendo este proceso dependiente de la relación NAD+/NADH. La hidroxilación del butirato puede consumir del 30 al 70% del butirato producido en el rumen. Debido a su mayor estabilidad en sangre se utiliza el  $\beta$ -hidroxibutirato (BHB) para la evaluación de los niveles séricos de cuerpos cetónicos.

Las principales manifestaciones bioquímicas de la cetosis son la hipoglucemia, el bajo nivel de glucógeno hepático, la cetonemia, la cetonuria y el aumento del nivel plasmático de ácidos grasos libres. La severidad del síndrome es proporcional al grado de hipoglucemia y de cetonemia. La caída del nivel de glucosa puede afectar a la función cerebral, que también puede estar comprometida por el ácido isopropílico, producto del catabolismo del acetoacetato. La glucemia puede bajar a niveles de 20-40 mg/dL. Son considerados normales valores de BHB por debajo de 1,0 mmol/L, mientras que valores por encima de 1,2 mmol/L se consideran indicadores de cetosis subclínica y los superiores a 1,5 mmol/L de cetosis clínica. Los cuerpos cetónicos en la orina pueden alcanzar niveles de hasta 1,3 mmol/L (referencia: < 0,7 mmol/L). En la leche, los cuerpos cetónicos pueden llegar a 4,0 mmol/L (referencia: < 0,3 mmol/L). Los niveles de ácidos grasos volátiles están aumentados tanto en la sangre como en el rumen.

Los cuerpos cetónicos pueden ser utilizados por los tejidos extra-hepáticos, especialmente por el corazón y los riñones. Existen otros tejidos bastante dependientes de glucosa, especialmente el cerebro en la oveja, cerdo y perro. Al contrario de los ácidos grasos, que deben ser transportados ligados a albúmina, los cuerpos cetónicos son bastante solubles en el plasma, no re-

quiriendo proteínas transportadoras. Durante el ayuno prolongado ocurre una disminución de la concentración de albúmina plasmática, disminuyendo, por tanto, la cantidad de AGL transportados. El exceso de AGL en el plasma tiene un efecto tóxico. En el caso de que la capacidad de la albúmina de transportar AGL esté excedida, los AGL en el plasma pueden tener una acción detergente, dañando las membranas de las células endoteliales y contribuyendo a la formación de placas ateroscleróticas. Algunos trabajos han relacionado el exceso de AGL sanguíneos con una disminución en la inmunidad.

Figura 2. Revisión de los sustratos, productos y procesos intermediarios en el hígado de importancia para el desarrollo de la cetosis.



AA: aminoácidos, gAA: aminoácidos glucogénicos, CPT-I: palmitil-carnitina transferasa I, PC: fosfatidil colina, PG: propilen-glicol, TG: triglicéridos, VLDL: lipoproteína de muy baja densidad. La cetogénesis en el ayuno o en la deficiencia energética, por tanto, debe entenderse como un mecanismo de supervivencia para los tejidos periféricos, y no como una carga aplicada por el hígado al resto del organismo. Cualquier condición que cause anorexia vendrá acompañada de aumento de cuerpos cetónicos en los fluidos corporales, con cetonemia, cetonuria y cetolactia.

En todos los tipos de cetosis ocurre una acidosis metabólica, existen casos en los que el bicarbonato de la sangre puede caer a niveles menores de 10 mM (referencia: 18-25 mM) y el pH a menos de 7,2 (referencia: 7,4).

Algunos autores, sin embargo, afirman que no se puede atribuir exclusivamente al déficit de oxalacetato la causa de formación de cuerpos cetónicos a partir de los AGL, sino que habría otros factores como:

- 1) Los bajos niveles de insulina que disminuyen la actividad de la acetil-CoA carboxilasa, enzima que favorece el paso de acetil-CoA a malonil-CoA. Este último compuesto inhibe la actividad de la enzima carnitina palmitoiltranferasa I (CPT-I), encargada de transportar los AGL al interior de la mitocondria para oxidar los AGL. Así, la bajada de insulina favorecería la tasa de  $\beta$ -oxidación de AGL al inhibir la cantidad de malonil-CoA y estimular la actividad de la CPT-I. De esta forma, aumentando la tasa de  $\beta$ -oxidación de AGL, aumenta la producción de cuerpos cetónicos.
- 2) Durante la oxidación de los AGL, el oxalacetato se mantiene en bajas concentraciones en la mitocondria, debido a la alta relación NADH/NAD $^+$ , que promueve un flujo de carbonos como malato hacia el citosol. Esto tiene como consecuencia la generación de oxalacetato en este compartimiento y la inhibición de las deshidrogenasas en el ciclo de Krebs, disminuyendo la cantidad de succinil-CoA en la mitocondria, lo que activaría la enzima  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilglutaril-CoA sintetasa, que lleva a la producción de los cuerpos cetónicos.

### Signos clínicos

La forma subclínica de presentación de cetosis es la más frecuente, especialmente en vacas que pierden más del 20% del peso vivo en las primeras semanas posparto, o que son alimentadas con exceso de proteína (pastos tiernos, raigrás) o con valores de fibra inferiores al 18%. El

animal pierde el apetito, permanece con el dorso encorvado, la piel está con apariencia reseca y la producción de leche cae. Las complicaciones de la forma subclínica son de gran importancia económica pues afectan a la reproducción causando alteraciones en el ciclo estral, anestro, quistes ováricos, muerte embrionaria, baja secreción de progesterona, abortos, momificación fetal, atonía uterina y retención de placenta. La forma subclínica evoluciona a una emaciación grave, con severa lesión hepática de pronóstico desfavorable. En esta situación, es característica la elevación de las enzimas AST, GGT y FA y la presencia de heces líquidas e inodoras.

La cetosis clínica en vacas lecheras generalmente se manifiesta como un síndrome debilitante, con gradual pérdida de apetito, disminuyendo primeramente la ingestión de concentrado, seguida por el ensilado y por último el forraje. La disminución de la producción de leche acompaña a la disminución de la ingestión de alimento y los animales sufren una drástica pérdida de condición corporal en consecuencia de la gran movilización de grasa para suplir la demanda de energía. Los signos vitales generalmente están normales, siendo perceptible un fuerte olor cetónico primero en la respiración y más tarde en la orina y la leche. Inicialmente los movimientos ruminales están disminuidos y con la evolución del proceso desaparecen.

En la forma digestiva o debilitante, que corresponde a 86% de los casos, ocurre una pérdida gradual del apetito, indigestión, diarrea, disminución de la producción de leche y del peso corporal, agotamiento, pérdida de condición corporal, disminución en el consumo de agua y atonía ruminal. Puede también observarse estreñimiento, heces duras, fétidas y con vestigios de sangre, pérdida de la elasticidad de la piel al desaparecer la grasa subcutánea, depresión y letargo, con decúbito en casos severos. En general, no es una enfermedad mortal y la recuperación es espontánea. Sin embargo, si no es tratada, la recuperación será muy lenta y las pérdidas de producción láctea serán significativas.

En la forma nerviosa, menos común, ocurre una sintomatología que recuerda a la rabia bovina. El animal presenta cambios de comportamiento, realiza movimientos circulares, mastica sin contenido, sufre alteraciones de la visión, saliva de forma profusa, tiene comportamiento agresivo, lame la piel u otros objetos, sufre caídas frecuentes, empuja superficies (paredes, establo, árboles), hay hiperestesia, temblores e incoordinación motora. Estas alteraciones ocurren por irritación del tejido nervioso. Con el avance del cuadro sin

tratamiento, la forma nerviosa termina en depresión acentuada. Los signos nerviosos son menos comunes y cuando se observan son indicativos de que el cuadro clínico está muy avanzado. Los signos nerviosos pueden desaparecer espontáneamente si el balance energético positivo es restablecido.

En vacas de carne gestantes, los signos clínicos se caracterizan, inicialmente, por presentar hiperexcitabilidad, agresividad y actitud de alerta. Se observan también temblores musculares e incoordinación con ataxia de los miembros posteriores. Los animales se levantan y se echan constantemente y hacen movimientos con la cabeza. Se puede observar ptialismo, disnea, secreción nasal serosa, disminución de los movimientos ruminales y presencia de heces secas. Algunos animales pueden presentar fiebre. En estadios más avanzados, los temblores musculares se extienden a todo el cuerpo, principalmente la cabeza, propiciando el decúbito y la aparición de convulsiones tónico-clónicas. También se aprecia un exceso de salivación y la aparición de contracciones clónicas de los músculos cervicales, que origina una dorsoflexión o desvío lateral de la cabeza y andar en círculos. Los animales permanecen echados después de las convulsiones pudiendo levantarse posteriormente, asumiendo la posición característica de "mirar a las estrellas". Cuando intentan andar presentan incoordinación y se vuelven a caer. Los animales más afectados quedan en decúbito permanente 3-4 días después del inicio de los signos clínicos y permanecen en profunda depresión hasta la muerte. El curso clínico puede variar entre 2-7 días. siendo su evolución más rápida en los animales muy gordos.

El diagnóstico clínico tiene en cuenta la sintomatología, la época de presentación y el volumen de producción láctea. La concentración de cuerpos cetónicos aumenta en la sangre y en la orina. Concomitantemente, los valores de glucemia están bajos y los de urea elevados. La AST y la GGT tienen una actividad plasmática aumentada, sugiriendo daño hepático.

La asociación del bajo nivel de glucosa y alto de beta-hidroxibutirato en el plasma constituye un buen elemento predictivo de la situación. El pronóstico depende de la severidad de los síntomas y del grado de cetonemia. En casos leves, un cambio en la alimentación puede revertir los signos clínicos 10 días después de iniciar el tratamiento. En casos graves, puede considerarse la posibilidad de que la cetosis sea secundaria a otro proceso patológico, como una reticuloperitonitis traumática, desplazamiento del abomaso, pielonefritis, retención de placenta, endometritis o distomatosis.

#### **Tratamiento**

Es muy importante evitar que se realicen cambios bruscos en la alimentación durante el periparto. La dieta debe contener silo y carbohidratos altamente solubles. El contenido de proteína debe ser moderado, el forraje palatable y con un buen nivel de fibra (mínimo 18%). La alimentación debe incluir substratos que propicien la formación de ácido propiónico como heno de alfalfa o de maíz. En animales con tendencia genética a sufrir este trastorno se recomienda el uso preventivo de propionato sódico, además de un buen suministro de cobalto, fósforo y yodo.

El tratamiento generalmente es sintomático para tratar de revertir el cuadro hipoglucémico, para lo cual se usa la administración de elevadas cantidades de glucosa por vía endovenosa (500 mL de solución de glucosa al 50%), renovación del jugo ruminal y tranquilizantes en casos de excitación. La glucosa no debe administrarse por vía oral, puesto que sería rápidamente fermentada en el rumen, produciendo precursores cetogénicos, que agravarían el problema. El tratamiento en la cetosis debe tener como objetivo primario la elevación de los niveles de oxalacetato para, con ello, aumentar la gluconeogénesis. Esto puede conseguirse mediante la infusión oral de propilen-glicol o de glicerol por sonda ruminal (450 g/día, dividido en dos dosis, durante 2 días, seguido de 110 g/día, durante 2 días más). El propionato de sodio (110-225 g/día) puede ser suministrado con el alimento.

También se pueden administrar glucocorticoides (estimuladores de la gluconeogénesis) para mantener la glucemia durante más tempo (8-10 horas), ya que el tratamiento endovenoso con glucosa mantiene la glucemia apenas 2-3 horas. Los niveles elevados de glucosa consiguen estimular el apetito, lo que, a su vez, favorece el restablecimiento de la glucemia. Es necesario que el animal restablezca sus niveles normales de glucosa en 4-5 días. Para ello, el uso de inyecciones de 10 mg de dexametasona induce un estado de hiperglucemia durante 4 6 días. El tratamiento con glucocorticoides causa una disminución de la producción de leche, que favorece la recuperación del animal. Los anabolizantes no esteroideos, como la trembolona (60 mg), también han sido efectivos. También puede administrarse insulina (250 UI, repetida a intervalos de 24-48 h), debido a su efecto antilipolítico, aunque siempre acompañada de glucosa por vía intravenosa.

En los últimos años, debido a las altas producciones de las vacas lecheras, se percibe un aumento en el número de casos de cetosis clínica. El balance

energético generalmente negativo (BEN) que ocurre en las vacas lecheras de alta producción puede causar un estado de cetosis subclínica, que en ciertas circunstancias de manejo de la dieta puede originar una cetosis clínica.

El control de la cetosis está totalmente relacionado con una correcta nutrición de la vaca durante el período seco y la lactación. Las vacas deben llegar al período del parto con una condición corporal aproximada de 3,5 (escala de 1 a 5), es decir, no deben estar ni muy delgadas ni muy gordas. Es recomendable que las vacas sean evaluadas 4 semanas antes del parto para que los ajustes pertinentes en la alimentación sean realizados con tiempo. Las vacas de alta producción láctea deben ser observadas con atención, especialmente si ya padecieron anteriormente cetosis. Estos animales deben tener su peso y alimentación controlados en los meses finales de la gestación.

El uso profiláctico de compuestos que aumenten la concentración del propionato ruminal han dado buenos resultados. Con esta finalidad, pueden ser utilizados, iniciando en el día del parto, propionato de sodio (110 g/día, durante 6 semanas) o propilen-glicol (350 mL/día, durante 10 días). El uso de ionóforos, como la monensina, contribuyen a aumentar la relación propionato/acetato en el rumen, además de reducir el contenido de grasa en la leche, evitando, así, mayores pérdidas energéticas.

El uso del perfil metabólico del rebaño es de gran utilidad en la prevención de la cetosis. Cuando los niveles de glucosa sanguínea son menores de 35 mg/dL en vacas lecheras con 2 a 6 semanas de lactación, constituyen una señal de alarma. Niveles de beta-hidroxibutirato sanguíneo mayores de 10 mg/dL (1,0 mmol/L) son indicativos de cetosis subclínica. Es útil, también, que los tests para detección de cuerpos cetónicos en la orina o en la leche sean realizados a partir de la 2ª semana de gestación.

# MANIPULACIÓN DE LA DIETA PARA LA PREVENCIÓN DE LA CETOSIS

# Precursores gluconeogénicos

Existen algunos compuestos como propilen-glicol, propionato de calcio y glicerol que cuando son administrados vía oral fermentan parcialmente en el rumen y al ser absorbidos son convertidos en glucosa en el hepatocito por la vía piruvato-oxalacetato.

El propilen-glicol puede ser utilizado tanto en la prevención, como en el tratamiento de la cetosis. Su fermentación en el rumen origina gran-

des cantidades de propionato y de glicerol, lo que explica sus efectos en el aumento de los niveles séricos de glucosa e insulina y en la disminución de AGL v β-hidroxibutirato, en vacas al inicio de la lactación. Cuando el propilen-glicol se absorbe directamente será convertido en oxalacetato, vía lactato y piruvato. En caso de que sea fermentado en el rumen y transformado en propionato se convierte en un precursor de glucosa vía succinil-CoA, originando también oxalacetato. Por este motivo el propilen-glicol también es utilizado para aumentar la producción láctea y reducir el porcentaje de grasa en la leche. Raramente se observan efectos colaterales, aunque puede causar salivación, hiperventilación y depresión, especialmente cuando se usa en altas dosis. Tiene la ventaja de no alterar el pH ruminal cuando es administrado hasta 688 g/día con el concentrado. Sin embargo, si la dosis excede de 500 g/día puede causar una disminución en el consumo de materia seca por afectar la palatabilidad del concentrado, causar toxicidad a la flora ruminal o por la oxidación parcial del propionato en el hígado, cuando el animal ya suplió sus necesidades energéticas.

#### Ionóforos

Los ionóforos son compuestos de poliéter producidos a partir de especies de Streptomyces sp, que cuando se adicionan a la dieta de rumiantes actúan de forma selectiva en la flora ruminal disminuyendo la carga de microorganismos Gram-positivos. En caso de que sea utilizado en dosis muy elevadas puede causar también la inhibición y muerte de hongos, protozoos ruminales y microorganismos Gram-negativos. El principal ionóforo es la monensina, la cual reduce la metanogénesis ruminal, por desviar iones de carbono e hidrógeno hacia otros compuestos diferentes al metano. El desvío de este flujo de C e H<sup>+</sup> hacia una vía de mayor producción de propionato, aumenta los niveles energéticos de la dieta en hasta un 4%. La administración de 15 a 30 mg de monensina por kg de la dieta en el periparto favorece la disminución de la cetogénesis y aumenta los niveles de glucosa sanguíneos.

#### Niacina (Vitamina B3)

La niacina es necesaria para la síntesis de los compuestos NAD+ y NADP+, coenzimas esenciales en el metabolismo de los carbohidratos,

lípidos y proteínas. La niacina es sintetizada por los microorganismos del rumen, pero tras descubrir su capacidad para reducir la lipólisis y disminuir el flujo de ácidos grasos libres en la sangre en ratas y humanos, esta vitamina empezó a suministrarse en la dieta de las vacas de leche durante el periparto. La dosis recomendada para la prevención de cetosis y esteatosis hepática es de 6 a 12 g/día para vacas en el preparto e inicio de la lactación.

#### Colina (Vitamina B7)

La deficiencia de colina puede afectar a la formación de los fosfolípidos necesarios para la estructuración de las lipoproteínas esenciales para el transporte de los triglicéridos en la sangre. En monogástricos, la deficiencia de colina cursa con lipidosis hepática debido a la incapacidad del hepatocito de sintetizar los fosfolípidos necesarios para el transporte de los triglicéridos. En rumiantes, la colina es sintetizada por la microflora del rumen. Sin embargo, el motivo por el cual se preconiza su suplementación se basa en la hipótesis de que la vaca al final de la gestación disminuye el consumo de materia seca al tiempo que aumenta la demanda de proteína para la síntesis de leche y calostro. Esta demanda muchas veces no consigue ser suplida y consecuentemente ocurre una falta de sustrato para la síntesis de colina. Para que la suplementación con colina sea efectiva es necesario administrarla en forma protegida, para que escape de la degradación en el rumen. En el periparto la dosis recomendada es de 15 a 20 g/día.

# **CETOSIS SUBCLÍNICA**

La cetosis subclínica en vacas lecheras se caracteriza por la presencia en exceso de cuerpos cetónicos en el torrente sanguíneo, con ausencia de signos clínicos de cetosis. Aproximadamente el 90% de los diagnósticos de cetosis subclínica ocurren durante los primeros dos meses posparto, con una mayor prevalencia de cetosis entre la segunda y tercera semana posparto.

Entre el 10 y el 30% de las vacas presentan una cetosis subclínica durante la primera semana posparto, aunque estudios realizados en Canadá reportan una prevalencia entre el 12 y el 14% en vacas lactantes. Varios factores influyen en la prevalencia de ese trastorno, incluyen-

do la edad, estacionalidad y raza. La cetosis subclínica está asociada con la disminución de la producción láctea, el aumento del riesgo de cetosis clínica, metritis, desplazamiento de abomaso y disminución de la eficiencia reproductiva. Las vacas con cetosis subclínica producen de 1 a 4 litros de leche menos al día, durante el período de cetosis.

Para determinar la existencia de una cetosis subclínica se han utilizado diferentes límites de los niveles de cuerpos cetónicos en la sangre, leche y orina. Algunos estudios demostraron que vacas con niveles de β-hidroxibutirato (BHB) por encima de 1,4 mmol/L en el plasma sanguíneo, presentaban un aumento significativo del riesgo a desarrollar una cetosis clínica que las vacas con niveles inferiores. Las vacas con niveles de BHB mayores de 1,6 mmol/L, producen 1,8 kg de leche/día menos, mientras que las vacas con más de 1,8 mmol/L producen 3 kg de leche/día menos y las vacas con más de 2,0 mmol/L de BHB tienen pérdidas de 4 kg de leche/día.

Debido a las pérdidas económicas ocasionadas por la cetosis subclínica, es ideal detectar y tratar las vacas que poseen niveles de BHB sérico igual o superior a 1,4 mmol/L. En la práctica, se utilizan los niveles de cuerpos cetónicos en la leche, a través de testes de tiras reactivas como Ketolac test strip, Ketocheck powder, Bioketone powder y Ketostix strip, para identificar las vacas con ese trastorno. La prevención de este trastorno subclínico debe ser enfocada hacia el manejo adecuado de la dieta durante el período seco y de transición de esas vacas. Una de las medidas de manejo utilizadas como prevención para el período inicial de lactación es aumentar la frecuencia de administración de una dieta concentrada y la utilización de aditivos, como el propilen-glicol y el propionato de sodio, los cuales son utilizados como fuente energética para ese período de lactopoyesis o producción láctea.

# **CETOSIS DE LOS PEQUEÑOS RUMIANTES**

# Etiología

También llamada toxemia de la gestación de las ovejas y las cabras, la cetosis es frecuente en animales con gestación gemelar y que son sometidos a privación energética y/o a estrés. La causa determinante de la cetosis es una deficiencia de energía en la dieta, exacerbada por el

aumento de la demanda energética en la parte final de la gestación. Está caracterizada por un estado de depresión, debilidad, hipoglucemia, cetonemia, cetonuria, acidosis que en ocasiones es severa, deposición de grasa en el hígado y, en caso de no ser tratada, coma y muerte. En ovejas, el nivel de cortisol plasmático puede aumentar por encima de 10 ng/mL, y se usa como indicador de la toxemia, junto con la hipoglucemia y la cetonemia.

Los fetos son completamente dependientes de glucosa para la producción de energía. Las placentas ovina y caprina tienen poca permeabilidad para los cuerpos cetónicos. Los niveles de glucosa sanguínea en los fetos (0,6 mM) son bajos en relación a los niveles maternos (2,8 mM). Además, el glúcido más abundante en la sangre fetal es la fructosa (5,1 mM), sintetizada a partir de la glucosa. Así, se forma un gradiente de glucosa entre las sangres materna y fetal, permitiendo un flujo continuo de glucosa para el feto.

La toxemia de la gestación es más frecuente en sistemas de producción intensiva. En los sistemas de producción extensiva no es común, a menos que exista un mal manejo alimentario. Es un trastorno de presentación exclusiva en ovejas y cabras gestantes, especialmente durante el último mes de la gestación y agravado en casos de poseer dos o más fetos. También puede ocurrir en gestaciones simples con fetos grandes. La prevalencia del disturbio puede llegar al 20% en los rebaños. Aunque no exista una susceptibilidad identificada en razas, las ovejas de origen inglés son consideradas más resistentes. Sin embargo, esta resistencia puede tener como consecuencia una disminución del peso del cordero al nacimiento, causando un aumento de la mortalidad perinatal.

Existe mucha variación para la predisposición a la cetosis entre los pequeños rumiantes, dependiendo de la eficiencia metabólica del hígado. La forma más común de la toxemia es la primaria, o sea, deficiencia nutricional en el tercio final de la gestación, especialmente cuando está asociada a procedimientos de manejo, tales como transporte, limpieza, esquileo y desparasitación, cambios en la alimentación y frío excesivo. En animales con sobrepeso puede ocurrir una caída en el consumo al reducirse el volumen ruminal debido a la presión, tanto del feto como de la grasa intra-abdominal. La forma secundaria ocurre por la presencia de una enfermedad intercurrente, como la pododermatitis infecciosa (footrot) o la infestación parasitaria, que causan un descenso del consumo de alimentos o un gran drenaje de energía.

#### Signos clínicos

Los signos clínicos de la toxemia de la gestación son similares a la forma nerviosa de la cetosis de las vacas, aunque se manifiestan de forma más grave. Los pequeños rumiantes son más susceptibles a los efectos de la cetosis, observando, además de los síntomas nerviosos, una severa acidosis metabólica, fallo renal agudo, uremia y deshidratación. El animal se aleja del grupo y parece estar ciego, no reacciona a estímulos y se tambalea, quedando varias horas junto a los bebederos, pero sin beber agua. Los animales también presentan estreñimiento, temblores musculares, salivación y convulsiones, pudiendo apreciarse el hálito cetónico. En 3 a 4 días puede estar en decúbito, manteniendo un estado de profunda depresión, llegando a coma y muerte. Generalmente se produce la muerte de los fetos, lo que exacerba la toxemia y aumenta la tasa de mortalidad de la madre.

#### **Tratamiento**

A diferencia de la cetosis bovina, en los pequeños rumiantes, la respuesta a la terapia es ineficaz o nula cuando el animal ya se encuentra en decúbito. Antes de que el animal se tumbe, es necesaria una terapia de reposición de fluidos, electrolitos y del equilibrio ácido-básico, además de glucosa intravenosa. Para ello, se utiliza una administración endovenosa de glucosa (6 g x 6-8 veces/día), junto con insulina (30 UI intramuscular cada 48 h por 2 veces). Adicionalmente, puede administrarse una inyección endovenosa de solución Ringer lactato, además de la administración de líquidos con sonda esofágica.

Otra alternativa es la administración de infusiones orales, cada 4 h, de una solución de 160 mL que contenga 45 g de glucosa, 8,5 g de cloruro de sodio y 6,2 g de glicina. En ocasiones, será necesaria la extracción del feto, que es la causa del drenaje de glucosa, mediante cesárea o inducción hormonal del parto con glucocorticoides. Al igual que en vacas, es útil la administración de propilen-glicol o glicerol por vía oral.

Para el control de la toxemia de la gestación se aplican las mismas recomendaciones que para la cetosis de las vacas. El nivel nutricional debe aumentarse a partir del 3er mes de gestación. La condición corporal debe ser evaluada a los 3 meses de gestación, buscando que la condición corporal sea de 2,5 3,0 (escala de 1 a 5). Los 2 últimos meses de

gestación son de especial importancia para la prevención de la toxemia, pues es la época en la que el peso de los fetos aumenta en un 70%. En este período, es recomendable suministrar concentrado que contenga un 10% de proteína (250 g/día, aumentando progresivamente hasta llegar a 1 kg/día) en las dos últimas semanas de gestación.

También debe ser evitado el aumento excesivo de peso al inicio de la gestación, siendo preferible la alimentación basada en pastoreo durante esa época, reservando la suplementación con concentrado solamente para el final de la gestación. Todas las situaciones que sometan a los animales a estrés deben ser evitadas, principalmente al final de la gestación.

#### **CETOSIS EN OTRAS ESPECIES**

Es posible la existencia de cetosis de lactación en vacas de carne que estén amamantando a dos terneros. También puede ocurrir una toxemia de la preñez en vacas con gestación gemelar, especialmente en los dos últimos meses de gestación, si están sometidas a condiciones de déficit energético, como privación súbita de alimento o de agua o una bajada significativa en la calidad del alimento y, en general, en situaciones estresantes para los animales.

# LIPIDOSIS HEPÁTICA

La lipidosis hepática, hígado graso, esteatosis o infiltración grasa del hígado es un trastorno del metabolismo lipídico debido a la movilización excesiva de triglicéridos del tejido adiposo hacia el hígado. Sus causas son múltiples, pero en general, puede ser consecuencia de la privación de alimento, del aumento súbito de la demanda energética o de la interferencia en la formación de lipoproteínas hepáticas que impide la exportación de lípidos del hígado hacia la circulación.

# Etiología

Cualquier causa que interfiera con la síntesis de lipoproteínas produce una acumulación de grasa en el hígado. Todas las hepatotoxinas (etionina, micotoxinas, cloroformo, puromicina, ácido orótico) producen disfunción hepática por interferir en la síntesis de apoproteínas reque-

ridas para la formación de lipoproteínas. La deficiencia de colina causa hígado graso debido a la falta de síntesis de los fosfolípidos necesarios para formar el complejo lipoprotéico.

La ingestión de alcohol aumenta la captación hepática de ácidos grasos e impide su exportación en las lipoproteínas. Consecuentemente contribuye a la presentación de un hígado graso, lo que se ve agravado por ser el etanol un precursor del acetato, fuente de ácidos grasos. En ese caso, aumenta la formación de triglicéridos en el hígado, causando hipertrigliceridemia.

El ayuno prolongado y la diabetes mellitus provocan acumulación de grasa en el hígado debido a la movilización exagerada de lípidos unido al déficit de producción de lipoproteínas.

En vacas lecheras de alta producción es frecuente observar el problema en las primeras semanas de lactación, existiendo una mayor susceptibilidad en vacas que reciben excesiva cantidad de alimento durante el período seco y que llegan con sobrepeso al parto. También puede estar asociada con la presentación de trastornos en el posparto, como hipocalcemia, cetosis, desplazamiento del abomaso o cualquier situación que cause anorexia total, como retención de placenta o distocia.

Ha sido propuesto como agente etiológico la acelerada lipomovilización desde los depósitos corporales hacia el hígado, ya sea por disminución de la ingesta de alimento en las vacas próximas al parto o por una intempestiva demanda de energía en el posparto de vacas lecheras (inicio de la lactación) o, en ganado de carne y en ovejas, por gestaciones gemelares. Cualquier deficiencia energética por carencia de alimento (manejo) o por imposibilidad endógena del animal en producir energía de rápida utilización, conlleva una acelerada lipomovilización de ácidos grasos de cadena larga de sus reservas corporales, lo que ocasiona una acumulación de grasa en los hepatocitos, un agotamiento del glucógeno hepático, un transporte alterado de las lipoproteínas hepáticas, hipoglucemia, producción de cuerpos cetónicos y establecimiento de cetonemia, que puede causar la muerte por coma hepático en 7-10 días tras el inicio del cuadro clínico.

# Signos clínicos

Algunos animales, antes de morir presentan un cuadro nervioso con temblores musculares, ataxia, incoordinación, inquietud y agresividad.

Los síntomas terminales son ictericia y diarrea amarilla y fétida. Se recomienda hacer un diagnóstico diferencial con el desplazamiento de abomaso, cetosis clínica o subclínica, hipocalcemia y peritonitis. El grado de lipomovilización y, por tanto el grado de infiltración hepática depende del peso corporal (reserva de grasa) y del grado de deficiencia de consumo de energía. Entre el 30 y el 40% de las vacas de alta producción acumulan hasta un 10% de los triglicéridos en el hígado durante el posparto inicial (lipidosis moderada). En casos severos (> 30% de grasa infiltrada) se observa una hipoglucemia, cetonemia, cetonuria, aumento de ácidos grasos libres, beta-hidroxibutirato, bilirrubina y enzimas hepáticas (AST, FA, LDH, GGT), simultáneamente con una disminución de colesterol, albúmina e insulina.

En la necropsia se puede encontrar hepatomegalia, hígado friable y graso, túbulo renal con grasa y adrenomegalia con coloración amarillo intenso.

#### **Tratamiento**

No existe un tratamiento específico para la esteatosis hepática. Se puede disminuir la intensidad de los síntomas con fármacos de protección hepática. El tratamiento se puede dirigir a corregir los efectos de la cetosis con inyección endovenosa de una solución de glucosa con electrolitos, dexametasona (20 mg cada 2 días) e infusión oral de propilenglicol, en el caso de rumiantes. Algunos nutrientes esenciales, como colina, vitamina  $\rm B_{12}$  y metionina glucosada, previenen la presentación de hígado graso al estar involucrados en la síntesis de lipoproteínas, ya sea de apoproteínas o de fosfoglicéridos.

En el control de la enfermedad se debe considerar la alimentación de las vacas lecheras en el último trimestre de gestación evitando que engorden en ese período, además de propiciar el consumo de alimento en animales con distocias y/o retención de placenta. El uso de perfiles metabólicos es útil para determinar la condición energética, mediante medición de glucosa, NEFA y beta-hidroxibutirato, así como de cuerpos cetónicos en la leche o en la orina. Una prueba fundamental es determinar los valores de AST para evaluar la lesión hepática. El uso de propilengiicol al inicio de la lactación sirve para prevenir la excesiva movilización de grasa, debido a que promueve la gluconeogénesis. La prevención incluye evaluar la condición corporal durante el periparto, comenzando 2

meses antes del parto hasta 3 meses después, considerando que una condición de 3,0 a 3,5 en la escala de 1-5, es la ideal en el momento del parto. La observación de la condición corporal durante la lactación sirve para monitorizar la condición nutricional del rebaño.

# ANORMALIDADES DE LAS LIPO-PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

#### **DEFICIENCIA DE LIPOPROTEÍNAS**

Las deficiencias de lipoproteínas son patologías hereditarias y pueden ser por falta de beta-lipoproteína (abetalipoproteinemia) o por falta de alfa-lipoproteína (enfermedad de Tangier). Hasta ahora, estas dos enfermedades solo se relacionan con humanos. La falta de beta-lipoproteína causa trastornos en la absorción de ácidos grasos esenciales y de vitaminas liposolubles y en el transporte de triglicéridos, sea en VLDL o en quilomicrones. Se observan niveles plasmáticos muy bajos de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos. Clínicamente ocurren trastornos neurológicos, crecimiento retardado, esteatorrea y distensión abdominal.

La falta de alfa-lipoproteína es una enfermedad rara, hasta ahora solo observada en un grupo familiar de la isla de Tangier (de ahí el nombre del trastorno). También se observan bajos niveles de colesterol y fosfolípidos, aunque el disturbio es menos grave que la abetalipoproteinemia. Los signos clínicos están relacionados con deposición anormal de lípidos en los tejidos corporales.

# **EXCESO DE LIPOPROTEÍNAS**

Las hiperlipoproteinemias han sido observadas en humanos y en animales. El aumento de lipoproteínas puede ser primario, principalmente en humanos, relacionado con factores hereditarios, o bien secundario debido a una enfermedad sistémica como diabetes o hipotiroidismo. Existen varios tipos de hiperlipoproteinemias, dependiendo de cuál es la lipoproteína envuelta (quilomicrones, VLDL, LDL, HDL). La clasificación fue posible gracias a técnicas de inmunoanálisis específicas para cada apoproteína. El exceso de quilomicrones ha sido observado como conse-

cuencia de diabetes, pancreatitis y alcoholismo agudo. En la diabetes, la hiperlipidemia confiere a la sangre una apariencia de "sopa de tomate". El aumento de quilomicrones causa elevación de triglicéridos, al paso que el aumento de VLDL lleva al aumento de colesterol. En la diabetes, la hiperlipidemia puede deberse a un fallo en la lipólisis de los quilomicrones y de la VLDL secundaria a la deficiencia de la enzima lipoproteína-lipasa en las células, y no a la superproducción de lipoproteínas.

El exceso de LDL causa un aumento de colesterol en la sangre y ha sido descrita como una enfermedad familiar en humanos, derivado de mutaciones en el receptor LDL. El aumento de colesterol, juntamente con triglicéridos también ha sido observado en la hiperlipoproteinemia secundaria a hipotiroidismo y enfermedad obstructiva hepática.

En algunos grupos familiares se observa hipercolesterolemia, causando aterosclerosis prematura, aparentemente debida a mutaciones en los genes que codifican para apolipoproteínas. Tanto en humanos como en animales el polimorfismo de las apolipoproteínas está relacionado con el aumento del número de trastornos genéticos causantes de anormalidades en el metabolismo de los lípidos. Ya fueron demostrados polimorfismos de las lipoproteínas en vacas, ovejas, aves, cerdos, conejos, monos y peces.

#### HIPERLIPIDEMIAS EN ANIMALES

Las hiperlipidemias son trastornos que afectan al transporte de lípidos, produciendo valores anormalmente elevados de triglicéridos, de colesterol o de ambos. La mayoría son problemas transmitidos genéticamente y resultantes de la alteración de una o varias proteínas comprometidas en la producción, procesamiento o transporte de los lípidos plasmáticos.

En equinos puede ocurrir un aumento de VLDL como consecuencia de la inanición, que puede acentuarse en animales obesos o bajo condiciones de estrés (gestación, lactación, parasitismo, frío). A diferencia de otros animales en los que el ayuno causa un aumento en los niveles de ácidos grasos libres, en el caballo el hígado tiene una gran capacidad de formar VLDL con los lípidos movilizados provocando hiperlipoproteinemia con poco aumento de colesterol y de ácidos grasos libres. El proceso, sin embargo, puede estar acompañado de infiltración grasa en el hígado, corazón y riñones. Es probable que la propia utilización de la VLDL sea anormal.

Las hiperlipidemias en perros son relativamente frecuentes, en relación con los defectos congénitos del metabolismo lipídico. Ya fueron descritos defectos genéticos en las razas Schnauzer miniatura y Beagle. Por otra parte, las hiperlipidemias pueden ser secundarias a diabetes mellitus, hipotiroidismo y pancreatitis, con hipercolesterolemia y aumento de HDL, LDL y triglicéridos. Otros trastornos que causan hiperlipidemia en perros son hepatitis, síndrome nefrótico, hipoalbuminemia e inanición.

En cerdos se ha descrito un defecto genético de la proteína apo-B que viene acompañado de hipercolesterolemia y lesiones ateroescleróticas en las arterias coronarias. Es probable que la hipercolesterolemia esté relacionada con el trastorno en la unión al receptor LDL.

Un problema genético serio es la ausencia de lipoproteína-lipasa, lo que imposibilita la salida de triglicéridos de los quilomicrones después de las refecciones. En esos casos se producen depósitos de grasa subcutáneos (xantomas eruptivos) además de pancreatitis, síntomas que son aliviados con dietas sin grasas.

#### **OBESIDAD**

La obesidad se definida como una acumulación de grasa en exceso al punto que afecta la optimización de las funciones corporales. Esta condición, en animales de compañía, se potencia como consecuencia de la sobrecarga de glúcidos y grasas en la dieta, castración, sedentarismo y resistencia a la insulina, lo que aumenta la susceptibilidad a varias enfermedades. El sobrepeso se establece cuando el peso corporal está hasta un 20% por encima del peso ideal, mientras que la obesidad se considera cuando se excede un 20% de ese peso. El problema es más frecuente en perros, gatos y humanos. Las causas precisas aún no están esclarecidas. En humanos, el principal mecanismo es el consumo de calorías por encima de los requerimientos, lo cual se relaciona con hábitos alimentarios. Las causas de obesidad pueden ser de origen endocrino, farmacológico, genético y ambiental. Las causas endocrinas incluyen el hipotiroidismo, hiperadrenocorticismo y tumores del hipotálamo que provocan polifagia. El factor genético es importante en humanos, donde el

80 % de los hijos de personas obesas son más propensos a ser obesos, mientras que sólo lo son el 14% de los hijos de padres normales. Entre las principales complicaciones clínicas de la obesidad están la hipertensión, diabetes y trombosis (por disminución de los niveles de antitrombina III).

En condiciones normales, los animales controlan la cantidad de alimento ingerido, pero debido a la alta palatabilidad y al desequilibrio de los alimentos comerciales, la gran mayoría de los animales ingieren una mayor cantidad de alimento del necesario para cubrir las necesidades de mantenimiento. Cerca de 25% de los gatos y 40% de los perros presentan sobrepeso, lo que demuestra la dificultad para reconocer dicha condición y las formas de evaluarla. Con la obesidad, surgen complicaciones metabólicas que pueden llevar al desarrollo de varias enfermedades, entre las cuales, la más comúnmente observada en la clínica de pequeños animales, es la diabetes mellitus. En el desarrollo de la obesidad juvenil, está alterado no solo el tamaño de los adipocitos, sino también su número, el cual se mantiene durante toda la vida. En la obesidad adquirida del adulto este efecto no ocurre, aumentando apenas el tamaño de las células, con lo cual resulta más fácil su control.

Aunque no sea difícil diagnosticar la causa de la obesidad, la investigación de su severidad o grado es más compleja, pues el peso corporal no es un buen índice para evaluar la cantidad de grasa corporal, utilizado aisladamente, ya que puede estar relacionado con la cantidad de tejido muscular. Para esta evaluación existen varios parámetros, aunque la mayoría además de haber sido desarrollado para humanos, son muy costosos y no son métodos prácticos. Actualmente se ha utilizado la medición del índice de masa corporal (IMC) y la evaluación de la condición corporal como métodos prácticos para obtener el grado de obesidad en perros y gatos, presentando una buena correlación con los métodos más sofisticados, como la medición de la absorción de rayos X de energía dual (DEXA). El IMC se basa en mediciones físicas simples que pueden ser usadas para estimar el contenido de masa adiposa en gatos y puede obtenerse a partir de dos medidas, ambas realizadas con el animal en estación, con los miembros perpendiculares al piso y la cabeza en la posición erecta. Estas medidas son la circunferencia de la caja torácica (cm) a nivel de la 9<sup>a</sup> costilla y la medida del miembro posterior izquierdo (cm) desde la rodilla hasta la tuberosidad calcánea. El porcentaje de grasa corporal puede ser calculado utilizando la siguiente fórmula:

$$Porcentaje\ de\ grasa\ corporal = [\frac{caja\ tor\'axica}{0.7067}] -\ medida\ del\ miembro/0,9156 -\ medida\ del\ miembro$$

Un porcentaje de grasa mayor del 30% indica obesidad, entre el 10 y el 30% indica que el peso es ideal y por debajo del 10% revela emaciación.

#### Obesidad y diabetes mellitus

Los perros y los gatos son diferentes en términos metabólicos, requiriendo diferente niveles alimentarios de proteínas, grasas y glúcidos. Un manejo mal elaborado de estos nutrientes puede causar serios disturbios metabólicos, entre los que destaca la diabetes mellitus por su frecuencia. En la Tabla 2 se puede observar que, en las dos especies, la obesidad es una de las principales causas involucradas en la etiología de esta enfermedad. La obesidad es común en gatos diabéticos, como resultado del excesivo aporte calórico en la alimentación ad libitum con ración seca felina. Esta alimentación produce una resistencia reversible a la insulina, que se resuelve cuando remite la obesidad, además de alterar la tolerancia tisular a la glucosa, incluso si no existe hiperglucemia. En el desarrollo de la obesidad en felinos ocurre un aumento en la resistencia tisular a la insulina y una reducción en la efectividad de la glucosa. Eso muchas veces vuelve la evaluación clínica dificultosa, ya que no se sabe si el felino es insulino-dependiente o no. El animal obeso necesitará un mayor aporte de insulina para mantenerse, lo que, a medio y largo plazo, conduce al agotamiento de las células β-pancreáticas. Además, lleva a la disminución de la translocación para la membrana plasmática del transportador GLUT4. Así, parece razonable que el reconocimiento precoz del trastorno pueda ayudar a impedir tal agotamiento pancreático.

#### Tratamiento de la obesidad

El manejo efectivo de la obesidad y su prevención dependen de la información disponible sobre el disturbio, que permitirá identificar y minimizar los factores de riesgos asociados.

# **APORTE CALÓRICO**

El control del peso depende de la reducción de la ingestión calórica, ya sea por la reducción del suministro diario, o, en casos más graves, por la introducción de dietas especiales. Las recomendaciones para felinos determinan que sus necesidades energéticas son de 80 kcal/kg de PV, pero estas necesidades son aplicables son para animales activos. Cambios en el estilo de vida del felino en las últimas décadas llevaron a alteraciones en las necesidades diarias de energía.

Tabla 2. Etiología comparativa de la diabetes mellitus entre perros y gatos (Zerbé, 2001).

Perros	GATOS	
Genética	Amiloidosis	
Insulinitis inmuno-mediada	Obesidad	
Pancreatitis	Infección	
Obesidad	Enfermedad concomitante	
Infección	Drogas	
Enfermedad concomitante	Pancreatitis	
Drogas	Genética	
Amiloidosis	Insulinitis inmuno-mediada	

El primer objetivo será una pérdida de peso inicial del 15%, calculándose el contenido calórico diario para perros a partir de la fórmula: 55 x [peso corporal inicial (kg)0,75], y para gatos a partir de la fórmula: 30 x [peso corporal inicial (kg)]. Con este suministro, los perros deben alcanzar la reducción de peso en 6 semanas y los gatos, en 18 semanas. Con todo, la restricción calórica solo debe aplicarse en animales por encima del peso ideal. Animales por debajo del peso ideal deben ser alimentados con dietas inicialmente energéticas y, a medida que ganen peso ofrecerles un alimento con restricción de energía. Los animales deben ser reevaluados cada dos semanas, verificándo si el objetivo de pérdida de peso está siendo alcanzado. La pérdida de peso semanal debe estar

en torno de 1-2%. En caso que esta pérdida sea mayor, el aporte calórico debe aumentarse en 10-15% y si no hay pérdida, debe reducirse un 10-15% adicional el aporte calórico, además de la cantidad ya restringida.

Además de la reducción calórica, el manejo dietético incluye una modificación en la frecuencia de ingestión diaria. Animales que son alimentados una vez al día son más propensos a la obesidad que los alimentados varias veces con pequeñas cantidades. Esto ocurre porque el aumento en la frecuencia de ingestión lleva a la pérdida energética a través de la termogénesis. Los objetivos principales de la terapia dietética en el manejo de animales diabéticos son minimizar el impacto de la alimentación en la hiperglucemia postprandial, corregir y/o prevenir la obesidad.

La dieta de los perros diabéticos debe ser rica en carbohidratos complejos, como fibra alimentaria y almidón, que deben suponer el 45-60% de la energía metabolizable. La fibra compleja presenta una digestión más prolongada, permaneciendo en el tracto gastrointestinal por más tiempo y disminuyendo la oscilación en la hiperglucemia postprandial por retardar la absorción de otros nutrientes, además de presentar un efecto sobre la liberación de las hormonas del tracto gastrointestinal en la circulación. Las fibras altamente fermentables mejoran la homeostasis de la glucosa en perros sanos, siendo preferible la inclusión de niveles altos de fibra no-fermentable como la celulosa.

#### **APORTE PROTEICO**

Existen controversias en relación al aporte proteico en dietas de humanos diabéticos. El consumo excesivo de proteínas, principalmente asociado a altos niveles de sodio y potasio, puede contribuir al desarrollo de una nefropatía diabética, mientras que el consumo de bajos niveles puede evitar esta complicación. Originalmente, los perros y gatos cazaban presas cuya composición tenía en torno al 42% de proteína y 55% de grasa, es decir que su metabolismo está acostumbrado a digerir dietas con esta composición. Varios estudios demuestran que, a diferencia de lo que ocurre en humanos, altas dosis proteicas no son responsables del origen y progresión de los disturbios renales en perros, aunque ya hubiera un grado de lesión en este órgano. Las proteínas son necesarias en todos los procesos metabólicos y no deben estar ausentes, aunque cantidades moderadas (14-30%) son adecuadas para el control de la obesidad.

# **BIBLIOGRAFÍA**

ACORDA JH, YAMADA H, GHAMSARI SM. Comparative evaluation of fatty infiltration of the liver in dairy cattle by using blood and serum analysis, ultrasonography, and digital analysis. Veterinary Quarterly; v.17. p.12-14. 1995.

BAILHACHE, E.; NGUYEN, P.; KREMPF, M.; SILIART, B.;MAGOT, T.; OUGUERRAM, K. Lipoproteins abnormalities in obese insulin-resistant dogs. Metabolism. v. 52, n. 5, 559-564, 2003.

BERTICS, S.J.; GRUMMER, R.R. Effects of fat and methionine hydroxy analog on prevention or alleviation of fatty liver induced by feed restriction. J. Dairy Sci., v.82, p.2731-2736, 1999.

BOBE, G.; YOUNG, J.W.; BEITZ, D.C. Pathology, ethiology, prevention and treatment of fatty liver in dairy cows. J. Dairy Sci. v. 87, p. 3105-3124, 2004.

CONTRERAS PA. Síndrome de movilización grasa en vacas lecheras al inicio de la lactancia y sus efectos en salud y producción de los rebaños. Archivos de Medicina Veterinaria; v.30, p.1-13. 1998.

DOHOO, I. R., S. W. MARTIN. Subclinical ketosis: prevalence and associations with production and disease. Canadian Journal Comparative Medicine, V. 48 p. 1–5. 1984a.

DRACKLEY, J.K.; OVERTON, T.R.; DOUGLAS, G.N. Adaptations of glucose and long chain fatty acid metabolism in liver of dairy cows during the periparturient period. J. Dairy Sci., v. 84 (Suppl. E), E100–E112, 2001.

DUFFIELD, T. F., D. SANDALS, K. E. LESLIE, K. et al.. Effect of prepartum administration of a monensin controlled-release capsule on postpartum energy indicators in lactating dairy cattle. Journal of Dairy Science, v. 81p. 2354–2361, 1998.

DUFFIELD, T. F. Subclinical ketosis in lactating dairy cattle. Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract., v. 16, p. 231–253, 2000.

DUFFIELD, T. F.; KELTON, D. F.; LESLIE, K. E.; LISSEMORE, K. D.; LUMSDEN, J. H. Use of test day milk fat and milk protein to detect subclinical ketosis in dairy cattle in Ontario. Can. Vet. J., v.38, p.713–718, 1997.

FRANCOS, G., G. INSLER, G. DIRKSEN. Routine testing for milk beta-hydroxybutyrate for the detection of subclinical ketosis in dairy cows. Bovine Practice, v. 31, p. 61–64, 1997.

GEISHAUSER, T.; K. LESLIE, J. TENHAG, A. BASHIRI. Evaluation of eight cow-side ketone tests in milk for detection of subclinical ketosis in dairy cows. J. Dairy Sci., v. 83, p. 296–299, 2000.

GEISHAUSER, T.; LESLIE, K.; KELTON, D.; DUFFIELD, T. Evaluation of five cowside tests for use with milk to detect subclinical ketosis in dairy cows. J. Dairy Sci. v.81, p.438–443, 1998.

GOFF, J. P.; HORST, R. L. Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders. J. Dairy Sci., v. 80, p. 1260–1268, 1997.

GRIFFIN B. Feline hepatic lipidosis: treatment and recommendations. The Compendium v.22, p.910-922. 2000.

GUSTAFSSON, A.; ANDERSSON, H.L., EMANUELSON, U. Influence of feeding management, concentrate intake and energy intake on the risk of hyperketonaemia in Swedish dairy herds. Preventive Veterinary Medicine, v. 22, p. 237–248, 1995.

HOLTENIUS P, HOLTENIUS K. New aspects of ketone bodies in energy metabolism of dairy cows: a review. Journal Veterinary Medical Series A v.43, p.579-587. 1996.

INGVARTSEN, K.L. Feeding- and management-related diseases in the transition cow Physiological adaptations around calving and strategies to reduce feeding-related diseases. Animal Feed Science and Technology. v.126, p.175–213, 2006.

INGVARTSEN, K.L.; DEWHURST, R.J.; FRIGGENS, N.C. On the relationship between lactational performance and health:is it yield or metabolic imbalance that cause production diseases in dairy cattle? A position paper. Livestock Production Science, v.83, p.277–308, 2003a.

JORRITSMA, R.; BALDE´E, S. J. C.; SCHUKKEN, Y. H.; WENSING, T. H.; WENTINK, G. H. Evaluation of a milk test for detection of subclincal ketosis. Vet. Quart., v.20, p.108–110, 1998.

KAIYALA, K.J.; PRIGEON, R.L.; KAHN, S.E.; WOODS, S.C.; SCHWARTEZ, M.W. Obesity induced by a high-fat diet is associated with reduced brain insulin transport in dogs. Diabetes. v. 49, p. 1525-1533, 2000.

KAUPPINEN, K. Prevalence of bovine ketosis in relation to number and stage of lactation. Acta Veterinaria Scandinavica, v. 24, p. 349–361, 1983.

KIM, I-H; SUH, G-H. Effect of the amount of body condition loss from the dry to near calving periods on the subsequent body condition change, occurrence of postpartum diseases, metabolic parameters and reproductive performance in Holstein dairy cows. Theriogenology, v. 60, p.1445–1456, 2003.

LARSEN, T.; MØLLER, G.; BELLIO, R. Evaluation of Clinical and Clinical Chemical Parameters in Periparturient Cows. Journal of Dairy Science, v. 84, p. 1749-1758, 2001.

MELENDEZ, P.; GOFF, J.P.; RISCO, C.A.; ARCHBALD, L.F.; LITTELL,R.; DONOVAN, G.A. Incidence of subclinical ketosis in cows supplemented with a monensin controlled-release capsule in Holstein cattle, Florida, USA. Preventive Veterinary Medicine, v. 73, p. 33–42, 2006.

MOORE DA, ISHLER V. Managing dairy cows during the transition period: focus on ketosis. Veterinary Medicine dec/97, p.1061-1072. 1997.

NIELSEN, N.I.; INGVARTSEN, K.L. Propylene glycol for dairy cows A review of the metabolism of propylene glycol and its effects on physiological parameters, feed intake, milk production and risk of ketosis. Animal Feed Science and Technology, v.115, p.191–213, 2004.

OETZEL, G. R. Monitoring and testing dairy herds for metabolic disease. Veterinary Clinics Food Animal, v. 20, p. 651–674, 2004.

ØSTERGAARD, S.; GROHN, Y. T. Effects of Diseases on Test Day Milk Yield and Body Weight of Dairy Cows from Danish Research Herds. J. Dairy Sci., v.82, p.1188–1201, 1999.

RAJALA- SCHULTZ, P. J.; GRO" HN, Y. T.; McCULLOCH C. E. Effects of Milk Fever, Ketosis, and Lameness on Milk Yield in Dairy Cows. J. Dairy Sci., v.82, p.288–294, 1999.

RUKKWAMSUK T, WENSING T, GEELEN MJ. Effect of fatty liver on hepatic gluconeogenesis in periparturient dairy cows. J. Dairy Sci., v.82, p.500-505. 1999.

SAKAI, T.; HAYAKAWA T.; HAMAKAWA M.; OGURA K.; KUBOI S. Therapeutic Effects of simultaneous use of glucose and insulin in ketotic dairy cows J. Dairy Sci., v.76, p.109-114, 1993.

SCHULTZ, L. H.. Use of sodium propionate in the prevention of ketosis in dairy cattle. Journal of Dairy Science, v. 41, p. 160–168, 1958.

SMITH, T. R.; HIPPEN, A. R.; BEITZ, D. C.; YOUNG J. W. Metabolic characteristics of induced ketosis in normal and obese dairy cows. Journal of Dairy Science, v. 80, p. 1569–1581, 1997.

TVEIT, B., F. LINGAAS, M. SVENDSEN, O. V. SJAASTA. Etiology of acetonemia in Norwegian cattle. 1. Effect of ketogenic silage, season, energy level, and genetic factors. Journal of Dairy Science, v. 75, p. 2421–2432, 1992.

SMITH, T. R.; HIPPEN, A. R.; BEITZ, D. C.; YOUNG J. W. Metabolic characteristics of induced ketosis in normal and obese dairy cows. J. Dairy Sci., v.80, p.1569–1581, 1997.

STUDER VA, GRUMMER RR. Effect of prepartum propylene glycol administration on periparturient fatty liver in dairy cows. J. Dairy Sci., v.76, p.2931-2939. 2004.

WHITAKER, D.A.; KELLY, J.M.; SMITH, E. J. Subclinical ketosis and serum beta-hydroxybutyrate levels in dairy cattle. British Veterinary Journal, v. 139, p. 462–463, 1983.

YRJÖ, T. G.; JOHN J. M.; YNTE, H. S.; JULIA, A. H.; STEVEN W. E. Analysis of correlated continuous repeated observations: modelling the effect of ketosis on milk yield in dairy cows. Preventive Veterinary Medicine, v. 39, p.137-153,1999.

ZERBÉ, C.A. Proceedings of ESFM symposium at BSAVA Congress, 2001: What is so special about feline diabetes mellitus? Journal of Feline Medicine and Surgery, v. 3, p. 99-103, 2001.



# TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL METABOLISMO DE COMPUESTOS NITROGENADOS

Varios trastornos metabólicos están relacionados con distintos compuestos nitrogenados que forman parte de diversas rutas y procesos metabólicos. El grupo hemo forma parte de varias proteínas de transporte de oxígeno (hemoglobina, mioglobina) y de electrones (citocromos) y los trastornos derivados de la síntesis de este grupo pueden llevar a porfirias, mientras que la acumulación de sus productos de degradación (bilirrubina) constituyen las ictericias. Ambas alteraciones deben entenderse como signo de enfermedad comprometiendo a eritrocitos, hígado o vías de excreción biliar.

Además, algunas intoxicaciones pueden alterar la funcionalidad del grupo hemo, tanto en los eritrocitos como en las células de otros tejidos. Entre las intoxicaciones más importantes que comprometen el grupo hemo están las debidas a monóxido de carbono, nitratos e cianuro. Otras intoxicaciones relacionadas con compuestos nitrogenados se deben a problemas en el manejo alimentario, como la intoxicación por urea en rumiantes.

# **PORFIRIAS**

La formación de porfirinas está relacionada con la biosíntesis del grupo hemo, compuesto que realiza el transporte del oxígeno en la hemoglobina y en otras proteínas transportadoras. Las alteraciones en el metabolismo de las porfirinas causan las porfirias. Las porfirias son un grupo de enfermedades, hereditarias o adquiridas, en las que ocurre una

inhibición o insuficiencia de las enzimas de la vía de síntesis del grupo hemo. Es un grupo de trastornos de difícil comprensión debido a que presentan consecuencias fisiológicas, además de manifestaciones clínicas muy variables.

Ocho enzimas diferentes participan de las etapas de la síntesis del grupo hemo (Figura 1) y su deficiencia puede generar la acumulación de los precursores químicos, las porfirinas, en los tejidos, especialmente en la médula ósea y en el hígado. Las porfirinas en exceso aparecen en la sangre y son excretadas en la orina o en las heces. El exceso de porfirinas puede causar fotosensibilidad, en la cual los pacientes se tornan sensibles a la luz solar, o causar lesiones nerviosas.

Existen diversos tipos de porfirias relacionadas con la enzima que presenta el defecto, llevando a la acumulación de su precursor inmediato y, consecuentemente, desarrollando las manifestaciones clínicas características. Las porfirias son agrupadas en dos categorías principales, basadas en el tejido donde ocurre el problema: eritropoyéticas (hereditarias) y hepáticas (Tabla 1). La forma hereditaria es más común en los bovinos y la forma hepática en humanos. Cada tipo de porfiria produce síntomas diferentes, requiriendo exámenes específicos para el establecimiento del diagnóstico y tratamientos individualizados.

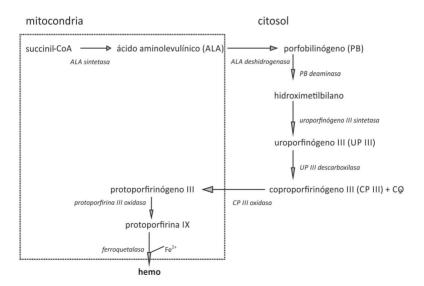


Figura 1. Síntesis del grupo hemo.

# PORFIRIA ERITROPOYÉTICA CONGÉNITA

#### Etiología

Es una enfermedad rara, descrita en bovinos, porcinos y felinos. En humanos es conocida como Enfermedad de Gunther. El defecto es hereditario, siendo autosómico recesivo en bovinos y autosómico dominante en felinos, cerdos y humanos. En bovinos el trastorno fue descrito en las razas Shorthorn, Holstein y Ayrshire. Debido a que el defecto es recesivo simple, los animales heterozigotos son normales. La causa de esta porfiria es la deficiencia de la enzima uroporfirinógeno III sintetasa. En este caso, ocurre la formación de los isómeros uroporfinógeno I y coproporfinógeno I, que no son convertidos en protoporfirinógeno, impidiendo por tanto la síntesis del grupo hemo. Los isómeros son oxidados a uroporfirina y coproporfirina que son acumulados en el organismo.

#### Signos clínicos

En bovinos la sintomatología se caracteriza por lesiones de fotosensibilización, coloración marrón-rojiza en los dientes, huesos y orina, anemia normocítica e hipocrómica, esplenomegalia y fragilidad ósea. El animal se vuelve progresivamente apático y muere. La fotosensibilización se caracteriza por eritema agudo, edema y necrosis superficial en las partes no pigmentadas de la piel. Las lesiones de fotosensibilización son debidas a la deposición de las porfirinas en los tejidos expuestos a la radiación solar, ocurriendo formación de radicales libres en la célula, con ruptura de mitocondrias y lisosomas, desgranulación de mastocitos cutáneos, degradación de la membrana fosfolipídica y de proteínas y ácidos nucleicos, generando inflamación en la piel.

Tabla 1. Clasificación de las porfirias.

TIPO DE PORFIRIA	HEREDABILIDAD	Enzima deficiente
Porfiria eritropoyética congénita	AR	Uroporfinógeno III sintetasa
Protoporfiria eritropoyética	AD	Ferroquelatasa
Porfiria por deficiencia de ALA	AR	ALA deshidrogenasa
Porfiria aguda intermitente	AD	Uroporfinógeno I sintetasa
Porfiria cutánea tardía	AD	Uroporfinógeno descarboxilasa

Porfiria hepatoeritropoyética	AR	Uroporfinógeno descarboxilasa
Harderoporfiria	AR	Coproporfinógeno III oxidasa
Coproporfiria hereditaria	AD	Coproporfinógeno III oxidasa
Porfiria variegate	AD	Protoporfinógeno oxidasa

A: autosómica, R: recesivo, D: dominante.

Debido a la deposición de las porfirinas en los eritrocitos, éstos tienen una vida media menor, se vuelven más frágiles y sufren hemólisis. Además, debido a la disminución en la síntesis del grupo hemo, ocurre un retraso en la maduración de los eritrocitos, lo que acentúa la anemia.

En general, los cerdos no presentan fotosensibilización, pero el trastorno puede ser reconocido por la coloración marrón de los dientes. En los felinos la enfermedad se observa en la época de la erupción de los dientes primarios, donde estos se presentan con pigmentación castañeada y fluorescencia rojo-rosada a la luz ultravioleta. Después del cambio a dientes permanentes esta pigmentación se vuelve menos visible, y generalmente no se observan otros signos sistémicos. En otros animales pueden observarse dientes marrón-rosados, orina rosada y anemia severa, además de las lesiones de fotosensibilización.

# Diagnóstico

El diagnóstico se establece en base a la historia, signos clínicos, alteraciones laboratoriales y hallazgos de necropsia. La orina de los bovinos afectados puede contener de 500 a 1.000 µg/dL de uroporfirina (valor de referencia: 0,80 a 1,60 µg/dL) y 356 a 1.530 µg/dL de coproporfirina (valor de referencia: 2,05 a 6,15 µg/dL). En la necropsia los huesos aparecen con coloración marrón o marrón-rojiza. Los pigmentos porfirínicos se depositan en los huesos y dientes por tener afinidad por los componentes minerales de estos tejidos. Además, las porfirinas pueden depositarse en otros órganos como pulmones, bazo y riñones.

La porfiria eritropoyética congénita en los bovinos debe ser diferenciada de la protoporfiria eritropoyética, babesiosis, intoxicación por *Lantana* spp y fotosensibilización causada por *Brachiaria* spp. La protoporfiria eritropoyética ocurre generalmente en la raza Limousine y presenta apenas lesiones de fotosensibilización. En la babesiosis los animales presentan fiebre y los demás signos de esta patología. Los casos de intoxicación por Lantana spp ocurren en brotes y la planta se observa en el entorno de los pastos. Los casos de fotosensibilización por ingestión de *Brachiaria* spp apenas presentan lesiones de piel y se observa la planta en las praderas. La fotosensibilización por *Brachiaria* spp es un trastorno provocado por la acumulación de clorofila en la piel asociada a la incidencia de rayos solares, problema que se desarrolla cuando existen en conjunto lesiones hepáticas, generalmente causadas por el hongo *Pithomyces chartarum* presente en esos pastos.

#### **Tratamiento**

El tratamiento de las porfirias consiste en evitar la exposición al sol. Los animales de producción afectados deben ser eliminados de la reproducción. En humanos se realizan hemotransfusiones y transplantes alógenos de médula ósea. Está indicado el tratamiento tópico sintomático con antisépticos y pomadas.

#### PROTOPORFIRIA ERITROPOYÉTICA

# Etiología

Este desorden en el metabolismo de las porfirinas ocurre en bovinos (principalmente de la raza Limousine) y en humanos. Posee una herencia autosómica dominante en humanos y recesiva en bovinos, pudiendo estar ligada al sexo y ocurrir apenas en hembras. El paciente portador de esta enfermedad presenta fotosensibilidad, sin tener anemia, pigmentación dentaria o de los huesos, ni porfirinuria. Hay un aumento de la protoporfirina fecal y eritrocitaria, debido a un defecto en la enzima ferroquetalasa. Esta es la última enzima de la síntesis del hemo, siendo responsable por la incorporación de Fe+2 a la protoporfirina IX.

# Signos clínicos

Los animales afectados presentan únicamente lesiones de fotosensibilización, no ocurriendo anemia, pigmentación en los dientes ni en los huesos, ni porfirinuria. Las lesiones pueden observarse de pocos minutos a una hora después de la exposición solar y se caracterizan por ardor, prurito, eritema y formación de heridas. En casos crónicos, la piel se presenta engrosada y con disminución de la elasticidad. La protoporfirina acumulada se deposita en la piel, en la médula ósea, en los eritrocitos y en el plasma sanguíneo. Los pacientes pueden desarrollar cálculos biliares y lesiones hepáticas debido a la deposición del pigmento porfirínico en el hígado.

#### Diagnóstico

El diagnóstico de esta porfiria es difícil porque la protoporfirina es insoluble y no es excretada en la orina. Solo se detecta cuando está en altas concentraciones en el plasma y en los eritrocitos. Como ayuda en el diagnóstico se pueden realizar mediciones de protoporfirina libre en sangre y de porfirinas en la orina y las heces, biopsia de piel, hemograma completo, pruebas bioquímicas de función hepática, ecografía del hígado y las vías biliares, radiografías y la eliminación de otras patologías que cursen con fotosensibilización

#### Tratamiento

El tratamiento consiste en evitar la exposición a la luz solar y en usar beta-carotenos en cantidades suficientes para que la piel pueda adquirir una coloración amarilla, volviéndola más resistente a la radiación solar. De forma general, se pueden utilizar protectores solares y pomadas con óxido de zinc.

# PORFIRIAS HEPÁTICAS

El nombre de este grupo de porfirias es debido a que el hígado es el lugar donde ocurre el defecto metabólico predominante. Se han identificado deficiencias de enzimas específicas para todas las formas de porfirias hereditarias. Son más frecuentes en humanos que en animales. La porfiria hepática se clasifica en:

- (a) Aguda intermitente (tipo sueco), con manifestaciones neurológicas (temblores) y trastornos psíquicos en humanos
- (b) Mixta, la cual puede cursar con síntomas cutáneos, con manifestaciones de la porfiria tipo sueco, o con combinación de ambos signos clínicos

(c) Sintomática, la cual puede ser idiosincrásica, asociada con alcoholismo, enfermedades sistémicas o intoxicación con plomo, o adquirida, cuando es inducida con hexaclorobenceno o causada por hepatomas.

#### PORFIRIA HEPÁTICA POR INTOXICACIÓN POR PLOMO

#### Etiología

La intoxicación con plomo (plumbismo o saturnismo) puede afectar a todos los animales domésticos, siendo un problema clínico frecuente, principalmente en caninos, debido a la curiosidad y al hábito de comer objetos. El plomo es un metal pesado tóxico que existe en abundancia y es muy utilizado en la industria. Está presente en pinturas viejas, proyectiles, pesos de pesca, soldaduras y otros materiales. En relación al metabolismo del grupo hemo dos enzimas son especialmente sensibles a la intoxicación con plomo, la ALA-deshidrogenasa, más fuertemente inhibida, causando una acumulación de ALA y la ferroquelatasa, que cuando es inhibida se eleva el nivel de protoporfirina IX libre, quedando comprometida la síntesis del grupo hemo. Ambas alteraciones llevan a una anemia sideroblástica. La enzima coproporfirinógeno oxidasa también puede estar inhibida, llevando a un aumento de coproporfirina.

En aves acuáticas, el saturnismo es considerado hoy una de las intoxicaciones más importantes, debido a la alta tasa de mortalidad y a la dificultad de prevención y control.

# Signos clínicos

Los signos clínicos están asociados con alteraciones en el sistema nervioso y gastrointestinal. Los signos gastrointestinales se caracterizan por pérdida de peso, diarrea y vómito. Los signos nerviosos se manifiestan con parálisis de las extremidades inferiores, ataxia, debilidad general y, en algunos casos, convulsión. Los signos neurológicos pueden variar de estados de convulsión epileptiformes hasta alteraciones sutiles del comportamiento. Tanto el cerebro como los nervios periféricos pueden estar afectados. También se observa anemia hipocrómica.

En aves se observa atrofia de los músculos pectorales, volviéndolas presas fáciles por la dificultad de levantar vuelo. También se puede observar insuficiencia renal, debilidad neuromuscular, ataques de apoplejía y coma.

#### Diagnóstico

La confirmación del diagnóstico de plumbismo se realiza por medición de los niveles de plomo en sangre. Concentraciones de plomo por encima de 0,35 ppm son indicativas de intoxicación, y concentraciones de 0,60 ppm o más son consideradas diagnósticas. Las mediciones de ALA urinaria y de protoporfirina en la sangre también pueden ser indicativos. En el hemograma se observa anemia y eritrocitos nucleados en la circulación sanguínea, además de disminución de la hemoglobina. La presencia de eritrocitos nucleados en circulación y punteado basófilo en ausencia de anemia es característica de la exposición crónica a plomo, aunque puede también desarrollarse una anemia microcítica e hipocrómica.

La radiografía es útil en los casos de ingestión de cuerpos extraños y materiales radiodensos. Pueden además observarse líneas de plomo en las radiografías óseas, que son franjas escleróticas de 2 a 4 cm de espesor, en la metáfisis de los huesos largos de perros inmaduros.

#### **Tratamiento**

El tratamiento consiste en la retirada de la causa de la intoxicación y la utilización de medicamentos quelantes de plomo, como EDTA cálcico y D-penicilamina. El EDTA al entrar en contacto con el plomo substituye su ion calcio por el plomo, ocurriendo la formación de un complejo no tóxico que puede ser fácilmente eliminado. En casos de ingestión de cuerpos extraños conteniendo plomo está indicada la eliminación quirúrgica.

# **ICTERICIAS**

El nivel de bilirrubina en sangre es un índice del funcionamiento hepático. El aumento de bilirrubina en la sangre causa ictericia, definida como la coloración amarilla de la piel y de las mucosas debido a la deposición de pigmentos biliares. Existen tres tipos básicos de ictericias: hemolítica o prehepática, hepática y obstructiva o posthepática. La Tabla 2 presenta un resumen sobre cómo están afectados los niveles sanguíneos de las bilirrubinas libre y conjugada en los diferentes tipos de ictericias.

Tabla 2. Alteraciones en los niveles de bilirrubina plasmática y de urobilinógeno urinario en diferentes tipos de ictericias.

ICTERICIA	BILIRRUBINA EN EL PLASMA		Urobilinógeno en la orina
	Libre	Conjugada	
Hemolítica	<b>↑ ↑ ↑</b>	<b>^</b>	<b>↑</b>
Hepática	<b>^</b>	<b>^</b>	<b>↑ ↑</b>
Obstructiva	=	<b>↑ ↑</b>	-

# **ICTERICIA HEMOLÍTICA (PREHEPÁTICA)**

Ocurre por una destrucción intravascular masiva de eritrocitos (anemia hemolítica), por ejemplo en la anaplasmosis y la babesiosis de los bovinos o en la malaria de los humanos. En ese caso, la bilirrubina libre en exceso, ante la liberación masiva de hemoglobina, se acumula en la sangre pues el hígado no puede procesarla con la misma velocidad con que se produce. La bilirrubina conjugada es excretada en el intestino y transformada en urobilinógeno que, siendo reabsorbido por el propio intestino, tiene altos niveles en sangre y, por tanto, también en orina. Así, la ictericia hemolítica se caracteriza por tener altos niveles sanguíneos de bilirrubina libre, así como altos niveles de urobilinógeno en la sangre, en las heces y en la orina. Como la bilirrubina libre (en realidad unida a albúmina) no puede ser excretada en la orina, se encuentra poca bilirrubina en la orina de los animales afectados con este tipo de ictericia. En una crisis hemolítica puede ocurrir hemosiderosis (sobrecarga de pigmentos biliares en el hígado) pudiendo llevar a lesión hepática secundaria. En ese caso, disminuye la excreción de urobilinógeno vía biliar, debido a la lesión hepatocelular, aumentando el tenor de urobilinógeno en la orina.

Numerosas causas pueden llevar a una situación de hemólisis: congénitas (porfirias, deficiencia de enzimas glucolíticas), virales (anemia infecciosa equina), bacterianas (leptospirosis, hemobartonelosis, eperitrozoonosis), ricketsias (anaplasmosis, erliquiosis), protozoos (babesiosis, citauxzoonosis, tripanosomiasis), inducidas por substancias químicas (cebolla, propilenglicol, aspirina, zinc, cobre), inmunomediadas (imunocomplejos, isoeritrolisis neonatal). En estos casos, debido a la hemólisis,

se conjuga y excreta más bilirrubina que lo normal, pero la conjugación está sobrecargada, acumulándose así bilirrubina no conjugada en sangre. En el intestino, la bilirrubina conjugada pasa a urobilinógeno que es reabsorbido y consecuentemente estará aumentado en sangre. Debido a la hemólisis intravascular también hay un exceso de hemoglobina libre que se liga a la haptoglobina siendo retirada por el sistema fagocítico mononuclear. Cuando la hemoglobina supera los niveles de haptoglobina, es excretada por la orina (hemoglobinuria). La hemoglobina en exceso podrá inducir una nefrosis tubular tóxica.

Como el mecanismo de secreción de bilirrubina es dependiente de energía, el consumo de energía estará aumentado en los casos de hemólisis. Como la región centrolobular es la última porción del lóbulo hepático en recibir sangre, una reducción acentuada de oxígeno derivada de la anemia y del consumo aumentado de energía puede inducir una lesión irreversible en esta región hepática.

Si la hemólisis es la causa primaria de ictericia las mucosas deben estar extremadamente pálidas. En el caso de hemólisis hay aumento de bilirrubina conjugada y aumento más pronunciado de bilirrubina no conjugada. También hay aumento de urobilinógeno, no solo por mayor liberación de bilirrubina conjugada cara al intestino, que es transformada en urobilinógeno y reabsorbida, sino también por la disminución de la excreción de urobilinógeno sanguíneo a través del hepatocito por lesión de la región centrolobular, siendo, por tanto, eliminado por la orina.

#### ICTERICIA HEPÁTICA

La ictericia hepática ocurre en situaciones de lesión hepática, como por ejemplo hepatitis, leptospirosis, intoxicación con tetracloruro de carbono o neoplasias malignas.

La bilirrubina libre producida normalmente por el catabolismo de la hemoglobina se acumula en la sangre debido a que el hígado lesionado no la procesa con rapidez. Por otro lado, los hepatocitos inflamados causan obstrucción de los canalículos biliares, impidiendo que la bilirrubina que está siendo conjugada consiga salir por la bilis, obligándola a extravasarse en la circulación, con lo cual hay aumento anormal de la bilirrubina conjugada en sangre. La poca bilirrubina conjugada que consigue salir por la bilis es procesada a urobilinógeno en el intestino, el cual es

inmediatamente reabsorbido. Sin embargo, la mayor parte de este urobilinógeno no puede ser excretado por la bilis, debido a la lesión hepática y debe, por tanto, excretarse por la orina. Así, en la ictericia hepática hay aumento de los niveles sanguíneos de bilirrubina total (conjugada y libre), así como aumento de los niveles de urobilinógeno y de bilirrubina en la orina.

La ictericia es el signo clínico específico más frecuente en perros y gatos con enfermedad hepática (20% de los perros y 30-40% de los gatos). En los casos de enfermedad hepática difusa grave ocurre una combinación de factores para que haya hiperbilirrubinemia, tales como producción aumentada, depuración reducida, problemas en la conjugación por el hígado y colestasis. La hemólisis en el paciente hepatopata es causada por la disminución de la vida media de los eritrocitos (en perros la vida media disminuye de 60-80 días a 20-40 días). En este tipo de ictericia las mucosas aparecen normales o levemente pálidas. En la mayoría de los casos de enfermedades hepáticas con ictericia hay aumento de bilirrubina no conjugada, aunque menos que en los casos de hemólisis, y de bilirrubina conjugada directa, ocurriendo también una mayor eliminación de urobilinógeno por la orina debido a la lesión hepática.

# **ICTERICIA OBSTRUCTIVA (POSTHEPÁTICA)**

La ictericia posthepática ocurre por obstrucción de los ductus biliares, por ejemplo, en los procesos inflamatorios causados en los canalículos biliares por la Fasciola hepática en los rumiantes, aunque también en tumores, cálculos biliares, parásitos, fibrosis y pancreatitis extensiva. En ese caso, la bilirrubina conjugada producida normalmente no consigue salir por la bilis y se acumula en la sangre. De esta forma, no se produce urobilinógeno (las heces son pálidas) y se encuentra un aumento de bilirrubina conjugada tanto en la sangre como en la orina. Este tipo de ictericia es el que produce los más altos niveles de bilirrubina conjugada en el plasma y en la orina.

Se observa una distensión de los ductos biliares próximos a la obstrucción en el espacio portal. El ingurgitamiento de los canalículos y la estasis de la bilis en el interior del citoplasma de los hepatocitos ocurren más tarde. Con la cronicidad de la obstrucción ocurre una extensa fibrosis hepática (fibrosis biliar) que se centra en el espacio portal, pudiendo ocurrir también ruptura de los canalículos y extravasamiento de bilis causando áreas focales de necrosis hepatocelular.

En el perro, la obstrucción del ductus común no siempre lleva a ictericia, pues existen ductus supernumerarios. En los gatos pueden encontrarse problemas hepáticos y pancreáticos simultáneos cuando hay obstrucción en la salida para el intestino, pues los conductos colédoco y pancreático se unen antes de desembocar en el intestino. Estas dos alteraciones asociadas con alteraciones intestinales forman el cuadro denominado triaditis.

# INTOXICACIONES QUE COMPROMETEN LA FUNCIÓN DEL GRUPO HEMO

#### INTOXICACIÓN CON MONÓXIDO DE CARBONO

El monóxido de carbono (CO) resulta de la combustión incompleta (cuando no hay suficiente oxígeno) de los compuestos orgánicos, especialmente de los combustibles hidrocarbonados, como en los motores de combustión interna. El CO es menos pesado que el aire, con lo cual tiende a ir hacia arriba. Se considera que los niveles de CO en el aire limpio son de 0,02 ppm, en las calles de las grandes ciudades el nivel se sitúa en 13 ppm mientras que en las calles más contaminadas puede llegar a 40 ppm.

El metabolismo animal produce pocas cantidades de CO a partir del catabolismo de la fracción hemo (1 mol de CO/mol de hemo). El CO en circulación lleva a la formación de carboxihemoglobina (COHb), la cual, en condiciones normales, puede estar en la sangre en concentraciones de 0,5-3%. Cuando el nivel de COHb alcanza el 12% se inhiben los sistemas oxidasas de degradación del hemo responsables por la formación de CO. Hasta 1-3% de COHb en la sangre no causa efectos clínicos. Con 6-8% de COHb ocurre sopor y con 20% hay incoordinación motora. Con 20-40% ocurre letargo, disnea coma y la muerte acontece con niveles de 60-70% de COHb en sangre.

El CO compite con el oxígeno por la unión a las proteínas con grupos hemo: hemoglobina, mioglobina, citocromos, catalasa, peroxidasa. La afinidad del CO es 200 veces mayor que la del  $\rm O_2$  por la hemoglobina, 30-50 veces mayor por la mioglobina y es menor en los citocromos. El resultado es que el  $\rm O_2$  no puede ser transportado a los tejidos causando

hipoxia tisular. Por otra parte, la curva de disociación de la hemoglobina se desplaza hacia la izquierda cuando la COHb llega a una concentración del 10% en sangre, y por tanto la liberación de  $\rm O_2$  de la hemoglobina disminuye (la presión de  $\rm O_2$  en el tejido debe ser mayor para que el  $\rm O_2$  sea liberado de la hemoglobina) lo que puede ser resultado de que el  $\rm O_2$  que ya está ligado se una más fuertemente a la hemoglobina cuando existen otros sitios de la misma hemoglobina con CO. La P50 (presión de  $\rm O_2$  asociada con 50% de saturación de la hemoglobina) cae en la sangre de 26,5 a 21 mmHg. El resultado es que el CO causa una disminución de la entrega de  $\rm O_2$  a los tejidos por parte de la hemoglobina. Además, los sitios de  $\rm Fe_2^+$  aún libres de la hemoglobina se vuelven de más difícil reacción con el  $\rm O_2$  cuando la hemoglobina tiene otros sitios unidos a CO.

La hipoxia tisular causada por el CO puede llevar a necrosis en las fibras cardíacas, afectando el ECG, y en las células del cerebro, afectando el comportamiento neurológico. La acidosis metabólica causada por el CO es compensada con hiperventilación causando alcalosis respiratoria. La sangre presenta un color rojo brillante debido a que el oxígeno no puede entrar a las células (diferenciar de intoxicación por cianuro). Entre las diferentes especies, las aves y en particular los canarios, son las más susceptibles a la intoxicación con CO. Los caninos son más sensibles que los humanos al efecto nocivo del CO. El animal afectado debe ser tratado inmediatamente con  $\rm O_2$ , preferentemente mezclado con  $\rm CO_2$  para desplazar el CO en mezcla recomendable de 94% de  $\rm O_2$  y 4% de  $\rm CO_2$ .

# **INTOXICACIÓN POR NITRITOS**

El ion nitrato  $(NO_3^-)$  es un componente del metabolismo de las plantas. El N atmosférico fijado por las bacterias del suelo en la forma de amonio  $(NH_3)$  se convierte en nitrato y es captado por las plantas, las cuales lo utilizan para la síntesis de proteínas. Los residuos nitrogenados animales (urea y amonio) se convierten en nitritos  $(NO_2^-)$  que pueden ser absorbidos y utilizados por las plantas. Tanto los nitratos como los nitritos son solubles en agua, de forma que en el suelo son lixiviados, pudiendo aparecer en reservas de agua. Como fuentes importantes de contaminación de nitratos y nitritos destacan la materia orgánica en descomposición, los fertilizantes nitrogenados (especialmente nitratos de sodio, de amonio y de calcio), restos animales y residuos de ensilados. En las plantas,

los nitratos pueden acumularse en cantidades elevadas bajo algunas condiciones como: (a) suelos con altos niveles de nitratos o de amonio, (b) suelos húmedos y ácidos o con deficiencia de molibdeno, azufre o fósforo, (c) suelos aireados, (d) condiciones de sequía o de frío, y (e) tratamiento con herbicidas. El nitrato se acumula más en el tallo de las plantas y menos en las hojas.

La intoxicación aguda por nitritos ocurre cuando la cantidad de nitratos en las plantas es mayor del 1% o en el agua alcanza 1.500 ppm. La tolerancia a nitratos en los rumiantes aumenta con dietas de buena calidad y con bastantes glúcidos solubles porque en esas condiciones se acelera el proceso normal de reducción de nitratos hasta amonio, de acuerdo a las siguientes reacciones:

$$NO_3^- \rightarrow NO_2^- \rightarrow N_2O \rightarrow NH_2OH \rightarrow NH_3$$

Los animales monogástricos son, en general, más tolerantes al nitrato pues no poseen mecanismos para reducirlo de forma rápida a nitrito, que es el primer compuesto producido en la reducción y bastante más tóxico, como es el caso de los rumiantes. Sin embargo, son más susceptibles a los nitritos que a los nitratos cuando se comparan con los rumiantes (del orden de 10 a 3).

El ion nitrato como tal no es tóxico, pero puede ser reducido en el tracto gastrointestinal de los rumiantes y herbívoros a ion nitrito, que es altamente tóxico y de fácil absorción. El ion nitrito oxida el hierro ferroso (Fe²+) de la hemoglobina a férrico (Fe³+) formando metahemoglobina (MetHb), la cual no se une al  $O_2$ , resultando en anoxia tisular. En la intoxicación aguda por nitritos los síntomas aparecen de 1-4 horas después de su ingestión en el alimento o en el agua. Los signos son evidentes cuando los niveles de MetHb alcanzan el 30-40% del total de hemoglobina y la muerte acontece con niveles del 80-90%. La proporción normal de MetHb con relación a hemoglobina varía de 0,6 a 1,4% (menor en el cerdo, medio en vacuno y mayor en el caballo). Entre los signos clínicos más comunes están: salivación, vómito, diarrea, dolor abdominal y poliuria. La anoxia lleva a disnea, ataxia y poca resistencia al ejercicio, temblores, debilidad, convulsiones, mucosas cianóticas y pulso débil y rápido. La sangre aparece oscura (color chocolate) debido a la poca oxigenación.

La formación de MetHb por la acción de los nitritos puede considerarse como una acción secundaria. La acción primaria de los nitritos es sobre el SNC y los vasos sanguíneos causando pulso rápido y disminución de la presión arterial. Los rumiantes son menos sensibles a ese efecto primario que los caballos, aunque más susceptibles al efecto de la MetHb. El nitrato también puede actuar como compuesto antitiroideo, pues interfiere con la captación de yodo por la glándula tiroides. En vacas, puede presentarse intoxicación crónica por nitratos lo que resulta en una disminución de la producción de leche y signos similares a la deficiencia de vitamina A.

El tratamiento está dirigido a volver el hierro de la hemoglobina a su estado reducido (Fe<sup>2+</sup>). Se utiliza azul de metileno, que actúa en la sangre como agente reductor. No obstante, debe tenerse precaución con una dosificación excesiva, pues puede revertirse el proceso y aumentar la metahemoglobinemia. Se sugiere una dosis de azul de metileno de 4 mg/kg de peso, administrado vía endovenosa en solución al 2-4%. La administración de aceite mineral con sonda esofágica alivia la acción cáustica de los nitritos formados y facilita su eliminación. El uso de catárticos salinos y antibióticos, así como agua helada (hasta 20 L) ayudan a disminuir la acción reductora de las bacterias y, por tanto, la producción de nitritos y mejoran la eliminación de nitrato. En caballos el efecto primario de los nitritos sobre el SNC y el sistema vascular puede tratarse con adrenalina.

# INTOXICACIÓN CON CIANURO

Los cianuros, designación genérica de las sales del ácido cianhídrico (HCN), son tóxicos de acción rápida. Pueden encontrarse en algunas plantas, en productos de limpieza de metales, en venenos para roedores y en fertilizantes nitrogenados (como cianamida de Ca). Muchas plantas acumulan glucósidos cianogénicos que pueden hidrolizarse y liberar HCN, entre las cuales están el sorgo, pasto sudán, maíz, trébol blanco y hojas de melocotón. Normalmente la hidrólisis es inhibida en la planta porque hay separación compartimental entre la enzima (beta-glucosidasa) y los glucósidos. Sin embargo, la hidrólisis puede ocurrir después de congelamiento, marchitez, por falta de desarrollo o cuando las plantas son maceradas en el intestino. Los sorgos actuales han sido selecciona-

dos genéticamente para tener bajo potencial cianogénico. La mayoría de la actividad cianogénica de las plantas está en las hojas y en las semillas. Las plantas de la familia *Cruciferae*, principalmente del género *Brassica* spp. (mostaza, brócoli, repollo) así como la *Glycine max* (soja) y el *Linum usitatissimum* (linaza) pueden contener tiocianuros, substancias que inhiben la producción de hormonas tiroideas resultando en hipotiroidismo y bocio.

Los animales toleran pocas cantidades de cianuros. El ion cianuro (CN-) reacciona con el Fe³+ de la enzima citocromo-oxidasa formando un complejo estable. La cadena de transporte de electrones para y la respiración celular se detiene, causando anoxia citotóxica donde el  $\rm O_2$  no puede ser utilizado. Como resultado, la hemoglobina no puede liberar más  $\rm O_2$  para que entre en el sistema de transporte electrónico de las células, pues el tejido está con una alta presión de  $\rm O_2$ . Como consecuencia, la sangre queda de color rojo brillante, altamente oxigenada, pues el  $\rm O_2$  no puede ser utilizado por las células por tener el sistema respiratorio bloqueado.

El CN<sup>-</sup> actúa más rápidamente en los tejidos donde la citocromo-oxidasa es más concentrada, como el SNC y el corazón. Así, ocurre una rápida depresión de la actividad cerebral, a pesar de que el centro respiratorio tarda en verse afectado. La intoxicación es rápida y los síntomas aparecen pocos minutos después de la ingestión. Inicialmente hay hiperexcitabilidad y temblores musculares, polipnea seguida de disnea, salivación, lacrimeo, evacuación de heces y orina, y finalmente convulsiones (por la anoxia) y muerte. Cerca de 40 enzimas pueden estar inhibidas por el CN<sup>-</sup>, pero la citocromo-oxidasa es la más sensible (50% de inhibición reversible con 0,01 μM de CN<sup>-</sup>) y la que tiene mayor repercusión metabólica.

Generalmente las intoxicaciones por cianuro en veterinaria son agudas. Niveles de cianuro de más de 200 ppm en plantas pueden causar problemas de intoxicación. No obstante, la toxicidad depende del tamaño del animal, de la velocidad de la ingestión, del alimento ingerido con el cianogénico y de la capacidad para detoxificar.

El tratamiento está dirigido a romper la unión entre el CN<sup>-</sup> y el Fe<sup>3+</sup> de la citocromo-oxidasa, para lo que se puede administrar nitrito de sodio para provocar la formación de metahemoglobina (MetHb), la cual compite con la citocromo-oxidasa por el ion CN<sup>-</sup> para formar cianometahemoglobina. La MetHb tiene mayor afinidad por el CN<sup>-</sup> que la citocromo-oxidasa. En ese tratamiento debe adicionarse tiosulfato que reaccionará

con el CN $^{-}$  (con la enzima rodanasa) para formar tiocianuro, compuesto excretado por la orina. Se recomienda una mezcla de 1 mL de nitrito de Na 20% + 3 mL de tiosulfato de Na 20%, a una dosis de 4 mL/ 45 kg de peso vía endovenosa.

# **INTOXICACIÓN POR UREA (AMONIO)**

La urea es un producto del catabolismo de aminoácidos, ácidos nucleicos y del amonio endógeno o exógeno, proveniente de la dieta. Cuanto más rica en proteína bruta sea la dieta, mayor será el tenor de urea plasmática. En casos de carencia de proteína el organismo reacciona reduciendo las pérdidas orgánicas de nitrógeno. La principal vía de excreción de nitrógeno es por la orina, mediante la eliminación de urea. Los rumiantes, además de la excreción urinaria, reciclan la urea por medio de la saliva que llega al rumen para suministrar fuente nitrogenada a los microorganismos ruminales.

Los riñones tiene una gran capacidad para excretar la urea, siendo filtrada de la sangre por el glomérulo renal, reabsorbida y excretada a lo largo de los distintos segmentos de los túbulos renales, lo que resulta en una gran concentración de urea por volumen de orina en relación a su concentración en sangre. El tenor de urea en la orina puede ser varias centenas superior al de la urea plasmática. La concentración de urea urinaria refleja fielmente la cantidad de urea en el plasma.

Los rumiantes, a lo largo de la evolución, se han ido alimentando con dietas relativamente pobres en proteína en comparación con los monogástricos. Esto hizo que desarrollaran mecanismos compensatorios para economizar el nitrógeno eliminado en la orina, mediante una intensa reabsorción de urea en los conductos colectores, lo que resulta en una tasa de excreción urinaria de urea muy baja cuando reciben dietas bajas en proteína. Por otro lado, y de forma semejante a lo que ocurre con los monogástricos, cuando los rumiantes se alimentan con crecientes cantidades de proteína en la dieta, mayor será la excreción de urea en la orina. Comparando períodos de carencia y de abundancia de nitrógeno en la dieta, la concentración de urea urinaria puede aumentar cerca de 25 veces contra un incremento de apenas 9.7 veces en el plasma, indicando

la sensibilidad y el potencial diagnóstico del análisis en la orina. Sin embargo, en rumiantes con carencia de proteína mantenidos en ayuno o situación de anorexia, ocurre un aumento del catabolismo de aminoácidos aumentando los tenores de urea sérica y urinaria, falseando la interpretación.

A lo largo del texto, se hará referencia al término amonio, pues bajo el pH de los fluidos del organismo (entre 7,3 y 7,4) este compuesto está en su forma protonada (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) una vez que su pK es de 9,25. La forma no protonada (amoníaco) se encuentra en equilibrio en la solución acuosa recibiendo los iones hidronio en el agua para producir iones amonio:

$$NH_3 + H^+ \rightarrow NH_4^+$$

## Etiología

La intoxicación con urea es muy común en rebaños de bovinos donde este compuesto se usa como fuente de nitrógeno no proteico (NNP) como suplemento alimentario. Este trastorno se presenta principalmente de forma aguda, especialmente cuando los animales reciben grandes cantidades de urea o de sales de amonio sin permitir una adaptación adecuada para aprovechar estas fuentes de nitrógeno o cuando son superados los límites para su utilización. El problema se ve favorecido cuando no se suministran suficientes glúcidos de fácil digestión. Es frecuente que se presente como accidente por una inadecuada mezcla de los alimentos o cuando se emplean fertilizantes que queden de fácil acceso a los animales. Una vaca puede llegar a morir en poco tiempo si consume 100 a 200 g de urea cuando no está adaptada.

En los rumiantes, el nitrógeno de la urea es liberado en el rumen en la forma de amonio pudiendo ser usado por la microflora ruminal para la síntesis de proteína, la cual puede estar disponible para el animal para los procesos normales de digestión y absorción. Sin embargo, si es consumida una cantidad de urea superior a la que los organismos del rumen pueden metabolizar, el amonio es absorbido a partir del rumen entrando en la circulación sanguínea. Este amonio es convertido en urea en el hígado (ciclo de la urea) para después ser excretada por el riñón. Esta ruta puede rápidamente verse sobrecargada y ocurrir un exceso de amonio y de urea en la sangre provocando una intoxicación.

### Signos clínicos

En la intoxicación por urea ocurre una acumulación de NH<sub>3</sub> y CO<sub>2</sub> en el rumen como productos de la hidrólisis de la urea por parte de las bacterias ruminales. El exceso de NH<sub>3</sub> alcaliniza el medio ruminal y ambos gases son absorbidos a través de la mucosa causando una intoxicación sistémica. Los animales presentan signos clínicos que se manifiestan entre 30 a 60 minutos después del consumo de la urea y se caracterizan por temblores musculares, salivación, respiración acelerada, atonía ruminal (timpanismo), apatía, ataxia y sudoración. En casos más complicados hay también disnea marcada, timpanismo, postración del animal y extensión de las extremidades. La frecuencia cardíaca está aumentada (100-160/min), hay regurgitación y muerte entre 45 a 120 minutos después de la ingestión. Otros signos pueden incluir contracción de las orejas y de los músculos faciales, bruxismo, dolor abdominal, micción frecuente, andar tambaleante, espasmos violentos y mugidos. Con frecuencia, los animales son encontrados muertos cerca de la fuente de urea

## Diagnóstico

Los mejores indicadores diagnósticos son la historia de acceso a urea y los signos clínicos de los animales afectados. Las pruebas de laboratorio en muestras de sangre no son muy útiles y se observan pocas alteraciones post-mortem. El manejo alimentario reciente es muy importante. El ganado puede acostumbrarse a metabolizar la urea, pero si no hay un período de algunos días de adaptación o si se consume más de lo normal, la intoxicación puede ocurrir. La urea es muy soluble y se disuelve rápidamente en charcos que pueden formar bloques después de la lluvia. El ganado puede lamer esos bloques y consumir urea en exceso.

La cantidad recomendada de urea varía de acuerdo al alimento ofrecido y el tiempo de adaptación a la urea. La tolerancia disminuye con ayuno y con dieta baja en proteína y alta en fibra. Se considera que cerca de 35 g de urea/día es suficiente para una vaca de 400 kg (aproximadamente 0,1 g/kg peso vivo). Se recomienda que la urea no aporte más de 3% del concentrado, ó 1% del consumo total, y que máximo un tercio del total de consumo de nitrógeno sea de NNP. En ganado bovino 0,3-0,5 g/kg (ca. 120–200 g para una vaca de 400 kg), se considera tóxico y 1,0–1,5 g/kg (400-600 g para una vaca de 400 kg) puede ser fatal.

En el laboratorio, se pueden medir los niveles de amonio sanguíneo, pero son útiles apenas en animales vivos intoxicados. Las proteínas en la sangre se degradan rápidamente en el animal muerto y producen amonio, de forma que medir este metabolito en un animal muerto carece de valor. El amonio es excretado generalmente en pequeñas cantidades en la orina, en su forma protonada ( $\mathrm{NH_4}^+$ ), siendo secretado, en su gran mayoría, en el túbulo contorneado proximal y parcialmente reabsorbido en el asa de Henle. Los valores normales de amonio urinario en bovinos varían de 50 a 800  $\mu\mathrm{M}$ .

También se pueden determinar los niveles de amonio en el fluido ruminal, pero las muestras deben ser obtenidas inmediatamente tras la muerte y deben ser congeladas hasta su determinación.

Los animales se descomponen rápidamente después de la muerte por intoxicación con urea y no hay signos específicos de envenenamiento. En la necropsia se puede observar timpanismo, congestión generalizada de la canal, exceso de fluido en el saco pericárdico, edema pulmonar y exceso de espuma en las vías aéreas superiores, así como hemorragias en el corazón. Hay un fuerte olor de amonio a nivel ruminal. El pH del contenido ruminal fresco puede ser una prueba útil en campo. Un pH alcalino (pH > 7,5) sugiere intoxicación con urea.

En la intoxicación por amonio, proveniente de la alta ingestión de urea dietética, se descubrió que cuando un bovino orina con más frecuencia, es más resistente a esta intoxicación, por lo cual se ha sugerido tratamiento con diuréticos. Como el amonio se puede volatilizar en la muestra se recomienda que la orina sea congelada o que sean adicionadas algunas gotas de ácido fuerte (clorhídrico o sulfúrico) en la muestra hasta su determinación laboratorial. El amonio puede ser determinado en la orina por medio de kit diagnóstico o por electrodo ion-específico.

#### **Tratamiento**

El empleo de una sonda ruminal alivia el timpanismo. Se aconseja colocar volúmenes grandes de agua helada (45 L para un adulto), seguido por varios litros de ácido acético a 6% o vinagre; esto diluye el contenido ruminal, reduce la temperatura en el rumen y aumenta la acidez, lo cual ayuda a disminuir la producción de amonio. El tratamiento se debe repetir en 24 horas. La ruminotomía y remoción del contenido ruminal con aplicación de líquido ruminal de una vaca sana puede resultar útil en algunos animales. Se puede aplicar, vía endovenosa, 300 mL de ácido acético 1%, 500 mL de glucosa 20% y sales de Ca y Mg.

La prevención de la intoxicación por urea cuando se usa NNP en la alimentación debe incluir:

- Inicio gradual de la suplementación con urea aumentando poco a poco hasta llegar a 0,1 g/kg peso vivo (35-40 g para una vaca de 400 kg)
- Asegurar que el ganado consume regularmente, todos los días, la suplementación después de iniciada
- Si hay interrupción de la suplementación con urea por 2 días, recomenzar el protocolo con el menor nivel de consumo
- Prevenir el exceso de consumo de mezclas o bloques de suplementación mediante uso de sal para regular el consumo
- Tomar las precauciones debidas cuando se usa urea como fertilizante
- Proteger los suplementos de la lluvia para prevenir la disolución de la urea y mezclar perfectamente los alimentos
- Tener siempre reservas de vinagre a disposición.

# **BIBLIOGRAFÍA**

KANEKO J.J. Porphyrins and the porphyrias . In: KANEKO J.J., HARVEY J.W., BRUSS M.L. Clinical biochemistry of domestic animals. 5 ed. San Diego: Academic Press, 1997, cap.8, p.205-221.

MOUNT, M.E. Toxicologia. In. ETTINGER, S.J. Manual de Medicina Interna Veterinária. 1ª. Ed. São Paulo, 1996, 218-231.

NEWTON, C. & BIERY, D.N. Moléstias Esqueléticas. In. ETTINGER, S.J. Manual de Medicina Interna Veterinária. 1ª. Ed. São Paulo, 1996, 895-905. ORTOLANI E.L., KITAMURA S.S., MARUTA C.A., ANTONELLI A., SOARES P.C. Diuresis alleviates ammonia poisoning in cattle through ammonium excretion in the urine. In: Anais do XXII Congresso Mundial de Buiatria. Hannover, 2002.

ROTHUIZEN J. Icterícia. In: ETTINGER S.J., FELDMAN E.C. Tratado de medicina interna veterinária. Doenças do cão e do gato. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004, v. 1, cap.58, p.218-220.

SCHILD, A.L. Fotossensibilidade Hepatógena. In. RIET-CORREA, F.; SCHILD, A.L.; MÉNDEZ, M.C. Doenças de Ruminantes e Eqüinos. 1ª. Ed. Pelotas: Ed. Universitária/UFPel, 1998, 458-461.

TEZCAN, I., XU, W., GURGEY, A. Congenital erythropoietic porphyria successfully treated by allogeneic bone marrow transplantation. Blood v. 92, n. 11, p. 4053-4058, 1998.

VARASCHIN, M.S.; WOUTERS, F.; PRADO, E.S. Porfiria Eritropoiética Congênita em Bovino no Estado de Minas Gerais. Ciência Rural, v. 28, p. 695-698, 1998.

WILLARD M.D., FOSSUM T.W. Doenças da vesicular biliar e do sistema biliar extra-hepatico. In: ETTINGER S.J., FELDMAN E.C. Tratado de medicina interna veterinária. Doenças do cão e do gato. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004, v. 2, cap.145, p.1413-1417.

WITTWER F., REYES J.M., OPITZ H., CONTRERAS P.A., BÖHMWALD H. Determinación de urea en muestras de leche de rebaños bovinos para el diagnóstico de desbalance nutricional. Archivos de Medicina Veterinaria v. 25, p. 165-172, 1993.



# TRASTORNOS DEL METABOLISMO MINERAL

Los elementos minerales son importantes para los animales, desempeñando funciones esenciales en el organismo, participando como componentes estructurales de los tejidos corporales (Ca, P), actuando en el mantenimiento del equilibrio ácido-básico, la presión osmótica y la permeabilidad de las membranas celulares (Ca, P, Na, Cl) y también funcionando como activadores enzimáticos (Cu, Mn) o integrantes estructurales de metalo-enzimas (Zn, Mn) o vitaminas (Co). Por este motivo, para poder atender las necesidades del organismo, es necesaria la ingestión de cantidades adecuadas de estos elementos.

Los herbívoros, debido a que las plantas pueden contener niveles muy bajos de minerales, están especialmente predispuestos a sufrir deficiencias nutricionales, comprometiendo su desarrollo y productividad. Además, la composición mineral de los vegetales está influenciada por el clima, siendo necesaria la evaluación de sus niveles en las diferentes estaciones del año, para tener una estimación de la composición real. En regiones donde hay lluvias fuertes o sequías, o temperaturas extremas, las plantas ven mermada la absorción mineral. Las deficiencias severas, acompañadas por altas tasas de mortalidad, así como las carencias subclínicas, pueden ocasionar pérdidas relevantes en la productividad.

Los bajos niveles de minerales en los pastos no siempre se ven reflejados sintomáticamente en los animales, sino lo que se observa son deficiencias marginales, con signos subclínicos, incapaces de ser identificados.

El agua también presenta muchos elementos esenciales en cantidades bastante variadas, de forma que el conocimiento de su tenor mineral es importante. Los minerales pueden ser clasificados como:

- (a) Macrominerales, que están en mayor concentración en el organismo animal: Calcio (Ca), fósforo (P), magnesio (Mg), sodio (Na), cloro (Cl), potasio (K) y azufre (S).
- (b) Microminerales u oligoelementos, que están en concentraciones menores: Cobre (Cu), zinc (Zn), yodo (I), selenio (Se), hierro (Fe), cobalto (Co), manganeso (Mn), molibdeno (Mo) y flúor (F).

# **HIPOCALCEMIA PUERPERAL**

Este trastorno es comúnmente conocido como hipocalcemia del postparto, paresia puerperal, paresia obstétrica, fiebre vitular o fiebre de la leche. Estas últimas denominaciones populares son incorrectas, puesto que en el cuadro clínico no se observa fiebre, sino al contrario, hipotermia. Presenta una mayor incidencia en bovinos, aunque también afecta a ovinos, caprinos y equinos.

La paresia puerperal es un trastorno metabólico agudo caracterizado por hipocalcemia y parálisis que se presenta en el período de la lactación, más comúnmente en la primera semana del postparto, generalmente en vacas de alta producción de leche. Los niveles de calcio pueden caer a menos de 5 mg/dL y la vaca puede presentar un cuadro comatoso con decúbito. Es más común en vacas más viejas y algunas razas, como la Jersey, son más susceptibles que otras.

# Etiología

La causa de la hipocalcemia es compleja. De forma simplista, parece un fallo de la homeostasis del calcio al inicio de la lactación. En el desencadenamiento del trastorno están involucrados el estrés del parto y la ruptura del régimen normal de alimentación, así como el comienzo de la secreción de leche. Por cada 10 kg de calostro que una vaca produce pierde 23 g de calcio, lo que representa 9 veces la cantidad de calcio presente en el pool plasmático, cantidad que puede doblarse en vacas de alta producción. La mayoría de las vacas se adaptan a ese nuevo desafío

metabólico, pero del 5 al 20% de los animales no se adaptan y pueden desarrollar este proceso. Inicialmente se propuso que la hipocalcemia ocurría por una respuesta inadecuada de la paratiroides a la demanda incrementada de calcio, representada por la formación de los huesos fetales y por el inicio de la lactación. Sin embargo, estudios posteriores revelaron que los niveles de PTH en vacas hipocalcémicas después del parto eran normales o incluso mayores que en las vacas normocalcémicas. El problema entonces parece estar en la falta de respuesta de las células diana del hueso a altos niveles de PTH, de forma que la desmineralización ósea disminuye significativamente en vacas con hipocalcemia puerperal.

La fuerte caída de los valores séricos de calcio por debajo de 7,0 mg/dL es el factor responsable de la patogenia. La calcemia baja como consecuencia directa de un desequilibrio entre la salida de calcio en la leche y los mecanismos que mantienen la calcemia. Lo más común es que el cuadro clínico ocurra en vacas de segunda a quinta lactación en las primeras 72 horas después del parto. La situación puede agravarse si en el período preparto se suministró calcio.

Tres son los factores desencadenantes de la paresia: (a) la pérdida de calcio en la leche por encima de la capacidad de absorción en el intestino y de la movilización ósea del mineral; (b) un trastorno intestinal que comprometa la absorción de calcio y (c) la falta de movilización de calcio óseo.

Como factores predisponentes de hipocalcemia puerperal están: edad (la calcemia tiende a disminuir con los años), nivel de producción, raza, estrés del parto, cambios del medio ambiente, aporte de calcio antes del parto, disfunción paratiroidea, anorexia y desequilibrio ácido-básico en el preparto o al inicio de la lactación. No se ha encontrado relación entre parto distócico e hipocalcemia.

# Factores de riesgo

El nivel crítico de calcio sanguíneo es de 6,5 mg/dL. Se considera que este nivel es incompatible con la motilidad normal del tracto gastrointestinal, lo que puede exacerbar la hipocalcemia o causar otros problemas metabólicos. Cuando el tenor de calcio sanguíneo llega a ser menor de 4,5 mg/dL aparecen los signos clínicos de la fiebre de la leche.

El ajuste del metabolismo al balance negativo de calcio al inicio de la lactación se logra mediante el aumento de la absorción intestinal de calcio

y de la remoción de calcio de los huesos. No obstante, varios factores pueden afectar negativamente esta capacidad de ajuste, entre los que figuran:

- (a) Producción de leche: Las vacas de carne o de leche con baja producción raramente sufren hipocalcemia del postparto. Sin embargo, la producción no es factor sine qua non para su presentación, pues muchas vacas de alta producción no sufren el problema.
- (b) Edad: Con los años disminuye el intercambio de calcio en los huesos, así como la capacidad de absorción de calcio del intestino, haciendo que las vacas más viejas sean más susceptibles a sufrir el problema, de hecho las novillas casi nunca presentan hipocalcemia.
- (c) Consumo de calcio antes del parto: Las vacas que reciben dietas altas en calcio al final de la gestación estimulan la síntesis de calcitonina, hormona que mantiene alerta los mecanismos para evitar la hipercalcemia, pero que inhibe los mecanismos que previenen contra la hipocalcemia. Esto puede ser un factor que contribuye a la baja capacidad de los niveles aumentados de PTH de movilizar calcio de las reservas óseas con la rapidez con que se necesita después del parto. Se considera que vacas que consuman más de 100 g de Ca/día durante el período seco presentan una mayor incidencia de fiebre de la leche (el requerimiento de calcio de una vaca seca de 500 kg es de 31 g/día).
- (d) Estasis alimentario debido al estrés del parto: Una interrupción del flujo alimentario, por menor que sea, puede llevar a hipocalcemia clínica. La propia hipocalcemia, a su vez, induce y mantiene el estasis alimentario, entrando así en un círculo vicioso que solo puede ser quebrado con la administración endovenosa de borogluconato de calcio para aumentar los niveles de calcio sanguíneo. La alimentación con ensilado o concentrados predispone al estasis alimentario, mientras que los forrajes fibrosos y el heno son beneficiosos para la función alimentaria.
- (e) Desequilibrios alimentarios: Dietas consideradas alcalinas, esto es, con exceso de cationes (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>) predisponen a la hipocalcemia. Dietas ricas en fósforo (> 80 g/día) también tienen el mismo efecto. Esto

ocurre porque la alta concentración de fósforo sanguíneo inhibe la enzima  $1\alpha$ -hidroxilasa, disminuyendo la producción de 1,25-dihidroxi-colecalciferol (1,25-DHC) y, por tanto, disminuyendo la absorción intestinal de calcio. Dietas deficientes en magnesio causan inhibición de la movilización de calcio por efecto directo sobre el metabolismo de los huesos, interfiriendo con la absorción intestinal de calcio y estimulando la secreción de calcitonina.

### Signos clínicos

La hipocalcemia produce, inicialmente, una hipersensibilidad de los nervios conductores y de los músculos causando hiperexcitabilidad y tetania. En este estadio la temperatura corporal es normal. Posteriormente viene un estadio considerado prodrómico del trastorno, caracterizado por anorexia, agalactia, estasis ruminal, que puede causar timpanismo, mientras la temperatura permanece normal. En los estadios finales acontece decúbito esternal por parálisis muscular con temperatura por debajo de lo normal y pulso débil. La parálisis muscular puede ser explicada porque la hipocalcemia afecta la diferencia de potencial eléctrico de las células, causando un aumento de la permeabilidad celular a cationes haciendo que el K<sup>+</sup> salga y el Na<sup>+</sup> entre en la célula. En estadios avanzados del disturbio. el animal entra en decúbito lateral, coma y flacidez total de los miembros. Esto puede acontecer por escape de K<sup>+</sup> de las células llevando a degeneración y necrosis de las fibras musculares, lo que explicaría por qué hay vacas que no responden al tratamiento con calcio. El cuadro puede complicarse aún más cuando ocurre hipomagnesemia o hígado graso.

Con bajos niveles séricos de calcio, el animal exhibe pérdida del tono muscular, lo que lleva a una parálisis flácida, hipotermia y depresión nerviosa. Los síntomas más comunes son decúbito lateral, parálisis muscular, especialmente en los miembros posteriores, en la musculatura abdominal, en los músculos intercostales y en el cuello. Es típica la posición de la cabeza inclinada sobre el dorso. También se observa bradicardia, hipotensión, reflejo palpebral positivo, coma, pérdida de la consciencia, necrosis muscular, pérdida del apetito, estasis ruminal que puede causar timpanismo, bruxismo, relajamiento de esfínteres, resecamiento del globo ocular y parálisis lingual.

Una caída brusca del potasio muscular podría explicar la parálisis. Se sugirió que la hipocalcemia aumenta la permeabilidad de las membranas celulares permitiendo la salida de potasio del músculo, proceso que

reduce la diferencia de potencial a través de la membrana celular y que tendría un efecto paralizante muscular.

### Diagnóstico

El diagnóstico de la paresia puerperal está basado en los signos clínicos, la anamnesis del parto, el nivel de producción de leche, la edad y la concentración de calcio en sangre. La hipocalcemia generalmente cursa con hipofosfatemia e hipomagnesemia concomitante. Si el cuadro clínico se mantiene por 48 o más horas, el pronóstico es desfavorable debido al grave daño muscular producto de la necrosis; esta situación se caracteriza por valores plasmáticos elevados de las enzimas creatina quinasa (CK) y aspartato transaminasa (AST) que indicarán que el animal difícilmente se recuperará. El trastorno es agudo y letal en el caso que no sea corregido el déficit de calcio. En algunos casos la hipocalcemia puede venir acompañada de ruptura de tendones, fracturas pélvicas, hematomas y traumatismos mamarios, como consecuencia de las frecuentes caídas que sufre el animal.

Es necesario un diagnóstico diferencial con cetosis, desnutrición, osteomalacia, parálisis traumáticas o nerviosas, coma hepático, endometritis séptica, linfosarcoma, miopatía degenerativa, mastitis aguda o gangrenosa y tripanosomiasis.

#### **Tratamiento**

Del 75 al 85% de los casos de fiebre de la leche responden al tratamiento tradicional. Sin embargo, un 15 a 25% de las vacas pueden no responder o complicarse con otros trastornos. La determinación de enzimas de evaluación muscular (CK, AST) y de potasio en el plasma es útil para evaluar la extensión de la lesión muscular y determinar el pronóstico. El tratamiento consiste en la inyección endovenosa de entre 400 a 800 mL (1-2 mL/kg pv) de una solución al 25% de borogluconato de calcio. Se recomienda aplicar la solución a temperatura corporal y de forma lenta debido al riesgo de choque circulatorio por tetanización del músculo cardíaco. En casos de procesos prolongados deben aplicarse suplementos energéticos (dextrosa) y antioxidantes (vitamina E, selenio) para neutralizar la necrosis muscular y compensar las necesidades metabólicas.

La prevención de la fiebre de la leche se ha mejorado con la utilización de dietas bajas en calcio por lo menos 2 semanas antes del parto (< 20 g Ca/día) y/o suplementos de vitamina D (600 μg de 1,25 DHC) 24-48 h antes del parto, lo que ha disminuido la incidencia del disturbio. Las vacas con dietas bajas en calcio en el preparto presentan mayores niveles de PTH, dejándolas menos susceptibles a la disminución de la absorción intestinal de calcio, resultante de la anorexia y de la estasis intestinal asociadas al parto. No obstante, en la práctica con los alimentos utilizados normalmente resulta difícil limitar la ingestión de calcio. Una alternativa ha sido alterar la relación de consumo Ca/P a 1 o menos, mediante la adición de fosfato de sodio en la dieta.

Una alternativa preventiva son las dietas con alto contenido de aniones o "dietas aniónicas", suministradas en el preparto, las cuales tienden a inducir una acidosis metabólica leve con el resultado de conseguir aumentar los niveles plasmáticos de 1,25 DHC, activando la absorción intestinal de calcio y estimulando la desmineralización ósea, consiguiendo disminuir la incidencia de la fiebre de la leche. La desmineralización ósea está estimulada en la acidosis debido al intento del hueso de neutralizar el pH sanguíneo, mediante la salida de carbonato de calcio.

Para calcular el balance iónico, se considera que una dieta en que la suma de [(Na + K) - Cl] sea menor de 100 mEq/kg MS, resulta útil para prevenir la fiebre de la leche. En la práctica es difícil encontrar alimentos con ese sumatorio aniónico, de forma que lo mejor es acidificar la dieta mediante la adición de sulfatos y cloruros de amonio, calcio o magnesio (Tabla 1). Diversos estudios muestran que diferencias catión-anión de la dieta (DCAD) del orden de –100 a –200 mEq/kg MS en las últimas 4 semanas de gestación no solamente reducen la incidencia de hipocalcemia clínica y subclínica, sino que también reducen problemas de edema de la ubre y aumentan la producción de leche hasta en 8%.

Tabla1. Sales aniónicas utilizadas en la prevención de la hipocalcemia puerperal en vacas lecheras.

SAL	FÓRMULA QUÍMICA
Sulfato de amonio	NH <sub>4</sub> SO <sub>4</sub>
Sulfato de calcio	Ca SO <sub>4</sub> .2H <sub>2</sub> O
Sulfato de magnesio	Mg SO <sub>4</sub> .7H <sub>2</sub> O
Cloruro de amonio	NH <sub>4</sub> CI

### HIPOCALCEMIA SUBCLÍNICA

La incidencia de hipocalcemia puerperal en su forma subclínica puede llegar al 50%, habiendo una disminución de los niveles plasmáticos de calcio total por debajo de 2,18 mmol/L (8,7 mg/dL) durante las 8 primeras semanas de lactación. Diversos estudios demuestran que el 33% de las vacas estudiadas presentan una disminución en los niveles plasmáticos de calcio por debajo de 1,9 mmol/L (7,6 mg/dL) durante las primeras 6 semanas postparto. También se ha demostrado que los animales con hipocalcemia subclínica producen un 5 a 10% menos leche en comparación con animales sanos.

La hipocalcemia subclínica está asociada con otras enfermedades del postparto, provocando unas pérdidas económicas aún mayores. La disminución de los niveles de calcio sanguíneo causa hipomotilidad ruminal que afecta significativamente la ingestión de materia seca, llevando al desarrollo de trastornos digestivos y metabólicos agudizando el balance energético negativo. De igual forma, ocurre una menor contracción de la musculatura lisa del esfínter del pezón, reflejado en el aumento de la ocurrencia de mastitis, especialmente de tipo ambiental. Los problemas de distocia e infecciones uterinas son otras manifestaciones comunes con este trastorno.

Algunos autores demostraron que en la hipocalcemia subclínica hay un aumento de los niveles sanguíneos de glucocorticoides y una disminución de la secreción de insulina, lo que se refleja en una inhibición del sistema inmune y una menor capacidad de las células para captar glucosa. Con la menor captación de glucosa por parte de las células ocurre un aumento de la movilización de grasa corporal, llevando a la presentación de lipidosis hepática y cetosis. Esto es particularmente grave en la hipocalcemia subclínica, pues la vaca puede permanecer en este estado por un tiempo prolongado, afectando de forma significativa la eficiencia reproductiva y la producción de leche del rebaño. Las pérdidas económicas causadas por la hipocalcemia son muy elevadas y no fácilmente mensurables por su amplio reflejo sobre la presentación de varias enfermedades en el periparto.

# **ECLAMPSIA PUERPERAL**

También conocida como tetania puerperal, esta patología se observa en yeguas, cerdas y perras, siendo rara en vacas. Se clasifica como una toxicosis de origen puerperal, aunque su presentación pueda ocurrir desde algunos días antes hasta tres semanas después del parto. En caninos es más frecuente en razas pequeñas y excitables como Chihuahua, Poodle Toy y Terrier, a pesar de haber sido descrita también en perras de razas mayores e incluso en gatas.

### Etiología

Es posible que el cuadro clínico agrupe más de un agente etiológico, entre los cuales se menciona un desequilibrio iónico a nivel intra y extracelular. La hipomagnesemia y la hipocalcemia son responsables del cuadro clínico. No hay evidencia para considerar que la tetania puerperal en las especies en que ocurre sea un trastorno relacionado con la secreción de PTH, ya que varios trabajos describen que los niveles de esta hormona pueden estar normales o incluso aumentados en respuesta a la hipocalcemia.

## Signos clínicos

La eclampsia cursa con tetania y convulsiones. La presentación del evento de tetania puede durar desde pocos minutos hasta dos horas. Los animales sufren pérdida de la consciencia, exhibiendo una fuerte contracción de los músculos cervicales, de la cabeza y de las extremidades. Ocurre una copiosa salivación y bruxismo, nistagmo continuo y excitación permanente. El pulso en la fase inicial es normal, evolucionando hacia un pulso débil.

El problema es frecuente en yeguas de razas de trabajo. En cerdas está asociado al síndrome MMA (mastitis-metritis-agalactia). En la perra el curso clínico de la eclampsia es rápido con un máximo de 12 horas entre la aparición de los signos clínicos y el desarrollo de la tetania. Signos premonitorios incluyen intranquilidad, jadeo excesivo y comportamiento excitable. En pocas horas, los signos pueden progresar a temblores, ataxia, tetania muscular y convulsiones. La hipertermia presente (temperatura hasta 42°C) está asociada al aumento de la actividad muscular.

Los disturbios funcionales asociados a la hipocalcemia en la perra son el resultado de una tetania neuromuscular aumentada, en contraste con los observados en la vaca, donde hay paresia muscular. La ocurrencia de tetania o paresia en respuesta a la hipocalcemia parece ser resultado de diferencias fisiológicas entre la perra y la vaca en la función de la unión neuromuscular. En vacas, la liberación de acetilcolina y la transmisión de los impulsos nerviosos son bloqueadas por la hipocalcemia, lo que lleva a la paresia muscular, lo que no ocurre en las perras, donde el umbral de potencial de calcio para la despolarización es mayor y la acción excitación-secreción es mantenida en la unión neuromuscular. La tetania ocurre por estímulos repetitivos de las fibras motoras nerviosas como resultado de la falta de calcio estabilizador ligado a las membranas; así, las membranas nerviosas se vuelven más permeables a iones, requiriendo mayor estímulo para su despolarización.

Los hallazgos bioquímicos sanguíneos incluyen hipofosfatemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipoglucemia y valores elevados de CK, los dos últimos como resultado de la intensa actividad muscular asociada a la tetania.

#### **Tratamiento**

Como tratamiento de la eclampsia se han usado tranquilizantes y soluciones electrolíticas. La única prevención clara es la necesidad de mantener los animales de producción protegidos con vacuna anti-tetánica a fin de facilitar la diferenciación clínica, a pesar de que el cuadro de eclampsia está siempre asociado al final de la gestación y al parto.

La administración endovenosa lenta (para evitar fibrilación ventricular y parada cardíaca) de una solución a 10% de calcio orgánico (gluconato de calcio) resulta en una rápida mejora clínica. En perras con un peso de 5 a 10 kg es suficiente la aplicación de 10 mL de la solución. Los cachorros deben ser apartados de la madre durante 24 horas para reducir la pérdida de calcio, período en que deben ser alimentados con sucedáneos lácteos. La administración suplementaria de calcio y de vitamina D es útil en la prevención de recidivas. Como prevención se recomienda que durante la gestación la dieta posea una relación Ca:P de 1:1 a fin de evitar un exceso de calcio y mantener activo el mecanismo endocrino de su movilización ósea.

# **OSTEOPOROSIS**

La osteoporosis es un trastorno óseo frecuente en vacas de alta producción como consecuencia del gasto excesivo de calcio en la leche, unido a una deficiencia en su consumo. En este trastorno ocurre un desequilibrio de origen desconocido, en el cual la desmineralización del hueso ocurre a una mayor velocidad que la formación/mineralización.

En las vacas lecheras, la osteoporosis constituye una enfermedad típica de producción que puede tener entre otras causas las siguientes:

- (a) Deficiencia de calcio, fósforo o vitamina D: El fósforo es más importante en animales en crecimiento porque siendo necesario para la actividad y proliferación de la flora ruminal, su deficiencia limita la producción de proteínas en el rumen, y un nivel de proteínas adecuado es fundamental para el metabolismo del hueso
- (b) Alta producción de leche, factor que puede agravar una deficiencia mineral
- (c) Desequilibrio en la relación Ca:P: Esta relación en el hueso es de 2:1, en la leche es de 1:1 y en los alimentos puede exceder 3:1, lo que significa que generalmente ocurre una deficiencia relativa de fósforo, siendo necesaria su movilización de los huesos para mantener la homeostasis, lo que puede llevar a una patología ósea
- (d) Interacción con magnesio: El exceso de magnesio disminuye la disponibilidad tanto de calcio como de fósforo, compitiendo con el calcio en el proceso de absorción intestinal y formando sales insolubles que impiden la absorción del fósforo
- (e) Baja disponibilidad de minerales: Afectada por factores como la edad, la relación Ca:P y el tipo de alimento. En animales jóvenes, la disponibilidad de calcio es del 100% y la de fósforo del 90%, valores que en las vacas adultas caen a un 45% y 55%, respectivamente. La relación Ca:P en los alimentos debe ser 2:1. Por debajo de 1:1, como es el caso

de las dietas a base de cereales, o por encima de 4:1, caso de los pastos en suelos muy encalados, la disponibilidad de calcio y fósforo se vuelve desfavorable. Los forrajes tienen menor disponibilidad de calcio, mientras que los cereales tienen mayor disponibilidad de calcio y de fósforo

(f) *Otras condiciones:* Hipotiroidismo, hipogonadismo, hiperadreno-corticismo, deficiencia de vitamina C, diabetes mellitus y acromegalia pueden ser causa de osteoporosis.

La osteoporosis es un trastorno crónico e insidioso, es decir, no es aparente durante un largo período de tiempo hasta llegar a un punto crítico en que los síntomas comienzan a ser evidentes. Se caracteriza por un debilitamiento de los huesos, deformaciones, dolor y tendencia a fracturas espontáneas, disminución de la capacidad para moverse y conseguir alimento. En los huesos largos se observa inflamación de las articulaciones y cojeras. Otros signos asociados, especialmente cuando hay deficiencia de fósforo, son perversión del gusto (síndrome pica o alotrofagia) e infertilidad. En el perfil sanguíneo los niveles de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina pueden estar normales, pero los huesos muestran pérdida de la densidad cuando son analizados por rayos X.

El tratamiento de la osteoporosis consiste en la suplementación mineral adecuada, siendo necesario, en ocasiones, administrar vitamina D vía parenteral y analgésicos para combatir el dolor.

# **RAQUITISMO Y OSTEOMALACIA**

El raquitismo y la osteomalacia son trastornos de la mineralización de los huesos debidos a la deficiencia de vitamina D, aunque también pueden ser causados por deficiencia de fósforo o de calcio o por falta de exposición al sol. Otras causas de raquitismo incluyen: defectos en el metabolismo de la vitamina D (fallos en la hidroxilación en C-1 y/o en C-25), acidosis (el pH apropiado para la mineralización es > 7,4) e inhibición de la mineralización del hueso por fluoruros o por difosfonatos.

La deficiencia de vitamina D tiende a ocurrir más en animales confinados, mientras que la deficiencia de fósforo ocurre más por causa de alimentación exclusiva con pastos de mala calidad. Los animales confinados con dietas de crecimiento rápido son muy susceptibles.

El trastorno se caracteriza por una deficiente mineralización de la matriz ósea. En el raquitismo hay desmineralización del cartílago, particularmente en las placas epifisiarias de los huesos largos, lo que resulta en crecimiento retardado. La osteomalacia, propia de los adultos, puede ocasionar dolor intenso. Las articulaciones aumentan de tamaño y los huesos se curvan y deforman, impidiendo la adecuada movilización. Las costillas adquieren nódulos en las articulaciones costocondrales (rosario raquítico), los dientes retardan su erupción y la mandíbula se desalinea.

El perfil sanguíneo puede mostrar niveles bajos de fósforo y, a veces, de calcio, y altos de fosfatasa alcalina. En general, los signos clínicos aparecen cuando el producto Ca\*P (mg/dL) es menor de 30 (normal 40-80). La corrección de la dieta y de los factores predisponentes y la administración de vitamina D generalmente recuperan el animal, a pesar de que algunas lesiones pueden persistir por un tiempo.

# **HIPERCALCIFICACIÓN**

La hipercalcificación puede ser debida a un exceso en el consumo de calcio o al exceso de vitamina D, la cual moviliza las reservas de calcio de los huesos y aumenta su absorción a nivel intestinal.

El exceso de consumo de calcio puede ser consecuencia de dietas desequilibradas, como en el caso de novillos o toros alimentados con raciones para vacas lecheras. El exceso de calcio lleva a una hipercalcemia que induce la secreción permanente de calcitonina de las células C del tiroides, las cuales, con el tiempo, pueden sufrir hiperplasia y, eventualmente, neoplasia. El resultado es la calcificación de los tejidos blandos. Los animales afectados sufren cojeras, dolor y rigidez articular, causando muchas veces impotencia coeundi en los reproductores por sínfisis vertebrales.

Las intoxicaciones con vitamina D pueden tener varias causas, tales como tratamientos excesivos para prevenir la fiebre de la leche en vacas

o el consumo de plantas tóxicas que contienen compuestos de intensa actividad de vitamina D (glucósido de 1,25 DHC), especialmente cuando no hay disponibilidad de forraje.

El perfil sanguíneo puede mostrar niveles de calcio superiores a 13 mg/dL y de fósforo mayores de 12 mg/dL. La intoxicación puede tardar hasta un año en manifestarse, si bien la mortalidad es alta (60%). Puede ocurrir calcificación del endotelio de las arterias y del corazón, así como osteopetrosis (calcificación excesiva de los huesos).

## **HEMOGLOBINURIA PUERPERAL**

#### Etiología

Este trastorno ocurre por una excreción excesiva de fósforo por la glándula mamaria y puede estar ligado a hipocalcemia e hipomagnesemia. Está asociado al exceso de fertilización en los pastos, al elevado consumo de forrajeras altamente proteicas (raygrass) y a la alta producción de leche. En la leche se excreta hasta 1,5 g de fósforo por litro, lo que puede provocar un cuadro de deficiencia de este mineral. El trastorno es más frecuente en vacas en las primeras 5 semanas de lactación. Puede aparecer también en el período de preparto, pero no afecta a animales jóvenes ni a vacas de carne.

# Signos clínicos

La deficiencia aguda de fósforo presenta dos síntomas clásicos: hemoglobinuria y anemia, que ocurren debido a una hemólisis intravascular como consecuencia del aumento de la fragilidad de los eritrocitos por la falta de ATP intracelular. Generalmente el animal entra en decúbito por debilitamiento debido a la anemia, estando alerta y arrastrándose en la conocida como "posición de foca". El color de la leche puede aparecer rojizo y la producción puede caer abruptamente.

El trastorno puede ser mortal cuando ocurren trombos obstructivos en el hígado. El decúbito prolongado provoca úlceras, estasis de la circulación periférica, necrosis muscular y endotoxemia que lleva a parálisis de los proventrículos, alcalosis ruminal y degeneración celular. Otros signos son hipertermia (por la presencia de hemoglobina libre en la sangre), pulso cardíaco aumen-

tado, deshidratación, disnea y, en la fase final, ictericia. En casos de destrucción masiva de eritrocitos ocurre hipotermia, que desencadena colapso con muerte rápida. La sangre puede mostrar niveles bajos de fósforo sérico (< 1,0 mg/dL) y anemia normocítica y normocrómica. El diagnóstico diferencial debe incluir babesiosis, hemoglobinuria bacilar, hematuria esencial y leptospirosis.

#### **Tratamiento**

Se debe suministrar al animal fósforo de alta biodisponibilidad (como glicerofosfato de sodio), glucosa, antioxidantes y protectores musculares (selenio y vitamina E) y soluciones mixtas de fósforo y magnesio. Está totalmente contraindicada la aplicación de calcio porque la hipercalcemia estimula la salida de potasio del músculo y agrava el cuadro de debilidad muscular. En algunos países como Nueva Zelanda y Australia se utiliza la aplicación de cobre en el tratamiento.

El suministro de forrajes del género crucífera (col, nabo, repollo) y la colza forrajera predisponen a la hemoglobinuria puerperal. Como prevención se debe evitar la sobrealimentación en el preparto, no ocasionar sobrecarga hepática que pueda llevar a hígado graso, realizar un adecuado programa de secado (especialmente en vacas de alta producción), controlar el consumo de crucíferas y colza y, finalmente, utilizar mezclas minerales con suficiente cantidad de fósforo disponible (mínimo 12%). El pronóstico depende de la gravedad de los síntomas. En casos de anemia severa y decúbito prolongado con necrosis muscular es mejor optar por el sacrificio del animal. Se debe monitorizar el recuento eritrocitario para establecer la recuperación: cuadros moderados son compatibles con contajes de hasta 2,5 millones/ $\mu$ L, mientras que en casos graves el recuento puede ser inferior a 1,5 millones/ $\mu$ L.

# TETANIA DE LOS PASTOS O HIPOMAGNESEMIA

La tetania de los pastos o hipomagnesemia es un trastorno que ocurre por deficiencia de magnesio, considerando que este mineral no se acumula en los tejidos animales y debe ser suministrado diariamente. Los niveles de magnesio excretados en la leche son bajos y los animales lactantes pueden sufrir el trastorno. La hipomagnesemia en los rumiantes tiene relativamente poca incidencia (< 2%) pero es fatal en la mayoría de los casos. No está necesariamente relacionada con el parto, aunque las vacas lactantes sean más susceptibles debido a la demanda de magnesio en la leche. En la tetania hipomagnesémica los niveles sanguíneos de magnesio pueden caer de su valor normal de 2,5-3,0 mg/dL a menos de 1,0 mg/dL.

Como la regulación homeostática del magnesio no está muy bien controlada (a diferencia del control endocrino del calcio) con frecuencia ocurre una hipomagnesemia subclínica que puede complicarse cuando la dieta es deficitaria y la demanda alta, principalmente en vacas de alta producción.

La hipomagnesemia se observa con relativa frecuencia en rebaños en pastoreo, especialmente en la primavera o con alimentación básica de ensilado rico en gramíneas con alto contenido de nitrógeno, siempre ligada a la presentación de situaciones estresantes.

### Etiología

Algunos procedimientos de manejo pueden favorecer la presentación de esta patología, tales como el abono excesivo de los pastos con nitrógeno y potasio, que impiden la absorción de magnesio por la planta, el consumo elevado de material verde y la alta humedad ambiental, que causan efecto laxante con pérdidas de magnesio.

Algunas condiciones nutricionales como un elevado consumo de proteína que lleva a aumentar el nivel de amonio en el rumen puede generar sales (fosfato amónico-magnésico) que reaccionan con ácidos grasos de cadena larga y forman precipitados de jabones insolubles, impidiendo la absorción intestinal de magnesio.

Ciertos desequilibrios minerales, especialmente de calcio, pueden precipitar el trastorno ya que el transportador sanguíneo es el mismo para los dos minerales y un exceso de calcio puede ocasionar un déficit de magnesio. A diferencia de lo que ocurre con el calcio y el fósforo, no se conoce un sistema de control endocrino del magnesio.

Las vacas lecheras poseen pequeñas cantidades de magnesio disponible y dependen del continuo aporte de la dieta y de la adecuada absorción en el intestino para mantener las necesidades diarias, las cuales son de un mínimo de 30 g para mantenimiento y 1 g adicional por cada litro de leche producido.

Los animales confinados y alimentados con concentrados no suelen verse afectados. Otros factores predisponentes, que pueden causar casos de tetania de los pastos son: estrés por transporte, recorrido de largas distancias, pastos de baja calidad (niveles de magnesio en el pasto < 0,2%) y cambios súbitos en la alimentación, por ejemplo, paso de alimentación de invierno a pastos suculentos de primavera, los cuales tienen menor disponibilidad de magnesio y mayor contenido de nitrógeno y/o potasio.

### Signos clínicos

Existen dos formas del trastorno, clínica y subclínica. En la forma subclínica ocurre temblor muscular permanente, incoordinación y nistagmo ocasional. En este estado, determinados factores como el estrés (vacunaciones, manejo, transporte, parto) pueden llevar a la forma clínica, caracterizada por decúbito, parálisis espástica de las extremidades, prolapso del tercer párpado, opistótonos, reflejos exaltados, hipersensibilidad auditiva y visual, contracciones y convulsiones y, finalmente, la muerte del animal. En la forma clínica, los niveles sanguíneos de magnesio son inferiores a 2,0 mg/dL.

La forma subclínica puede ocurrir por deficiente consumo de magnesio o por pobre absorción de magnesio en pastos con alto contenido proteico (raygrass, alfalfa) o en praderas abonadas excesivamente con urea, potasio y sodio, que bloquean la absorción de magnesio en la planta.

Clínicamente es difícil detectar el trastorno, pues en la mayoría de los casos el curso de los signos clínicos es tan rápido que apenas se puede observar el animal colapsado en tetania que puede morir enseguida. A veces se observan animales afectados mugiendo sin razón o corriendo súbitamente de forma eufórica para caer luego en convulsiones. En los casos agudos también se presenta hipertermia y latidos cardíacos irregulares y tan fuertes que pueden ser oídos a cierta distancia, así como hiperestesia y espasmos tetánicos. La tasa de mortalidad es alta.

La confirmación diagnóstica se obtiene por valores muy bajos de magnesio en la orina o en el humor acuoso o vítreo (< 0,5 mg/dL), hipomagnesemia (< 1,0 mg/dL) y, casi siempre, hipocalcemia.

#### **Tratamiento**

El tratamiento consiste en administrar una solución de sulfato de magnesio al 10% vía endovenosa para elevar los niveles séricos de magnesio y conseguir una rápida recuperación del animal. La forma oral no funciona bien, pues puede haber dificultad de absorción. El óxido de magnesio tiene buena absorción intestinal, aunque tiene mayor costo. Para evitar recurrencia es importante mantener la suplementación oral de magnesio y, si es necesario, repetir la dosis. En la administración intravenosa es necesaria mucha precaución, puesto que soluciones saturadas de sulfato de magnesio han sido usadas como eutanásico en animales por causar fibrilación ventricular y colapso respiratorio.

De forma preventiva, debe mejorarse el consumo de magnesio, lo que a veces se vuelve un problema práctico. Se emplea magnesita calcinada (MgO) mezclada con el alimento, pulverizada en el pasto, mezclada con melaza o incluso en forma líquida. Las sales de magnesio más solubles, como sulfato de magnesio, son muy caras como tratamiento preventivo. La dosis de protección es de 60 g/día cuando las circunstancias favorecen la presentación de hipomagnesemia.

Otras medidas preventivas incluyen: disminuir la fertilización con potasio, disminuir el movimiento y el estrés de los animales, suministrar heno o forraje fibroso para mejorar la digestión y evitar la inhibición de la absorción de magnesio, suplementar con sales de magnesio de forma estratégica diaria y proteger los animales contra cambios bruscos de la temperatura, en especial contra el frío.

El pronóstico es generalmente desfavorable debido a la rapidez de presentación de los síntomas. Junto al tratamiento con magnesio, debe proveerse una terapia de soporte para la necrosis muscular y la hipoglucemia.

# TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN DE LA PARATIROIDES

Los trastornos funcionales de la paratiroides incluyen el hiper y el hipoparatiroidismo, en los cuales se secretan cantidades anormales de PTH, causando trastornos en la homeostasis del calcio y del fósforo y en la mineralización ósea. El hiperparatiroidismo puede ser primario, o secundario, y este a su vez de origen renal o nutricional.

### Hiperparatiroidismo primario

En el hiperparatiroidismo primario ocurre una lesión funcional en la glándula paratiroides que causa una secreción continua de PTH, a pesar del aumento de calcio sanguíneo. La acción prolongada de la PTH sobre el hueso causa desmineralización ósea osteocítica y osteoclástica. El calcio es removido de los huesos y substituido por tejido conectivo fibroso causando osteodistrofia fibrosa.

La lesión primaria sobre la paratiroides puede ser un adenocarcinoma, frecuente en perros y en gatos viejos. También puede ser debida a una hiperplasia de las células principales o a un defecto heredado causado por una mutación genética sobre el gen del receptor de Ca2+ en la glándula, como ha sido descrito en perros de raza Pastor Alemán.

El hiperparatiroidismo primario es un trastorno bastante infrecuente en medicina veterinaria, siendo más raro en gatos que en perros. Los perros de la raza Keeshound parecen estar predispuestos, diagnosticándose en animales de edad madura a avanzada. La hiperplasia primaria de paratiroides también se ha descrito en cachorros de Pastor Alemán.

Los animales afectados presentan debilitamiento óseo con tendencia a fracturas, especialmente de los huesos largos, aflojamiento o pérdida de los dientes, disfunción motora por desmineralización de las vértebras y fracturas de compresión, cojeras y apatía. La hipercalcemia puede causar debilitamiento muscular por disminución de la excitabilidad neuro-muscular, cálculos renales por mineralización de los túbulos renales, depresión, anorexia, vómito y constipación. Valores de calcio sanguíneo por encima de 14 mg/dL pueden ser considerados hipercalcémicos.

El exceso de PTH también causa hipofosfatemia (< 4 mg/dL) debido a la inhibición de la reabsorción renal de fósforo. Generalmente, la fosfatasa alcalina está elevada en esos casos debido a la actividad compensatoria osteoblástica, como respuesta a la tensión mecánica ejercida por los huesos debilitados por la desmineralización excesiva. Asociado a estas alteraciones, la PTH aumentada o dentro de un umbral normal alto es compatible con el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario.

Loa animales con azoemia se vuelven un desafío diagnóstico porque la combinación de hipercalcemia, hiperfosfatemia y PTH elevada son comunes tanto al hiperparatiroidismo primario, como al hiperparatiroidismo secundario renal. Exámenes de rutina como radiografías torácicas y ecografías abdominales están indicadas en la investigación preliminar inicial. La ultrasonografía de la región del cuello se muestra como una óptima herramienta en la localización del origen del problema y en la evaluación general de la glándula paratiroides. La localización previa de la paratiroides afectada es de gran ayuda en el proceso operatorio, pero si esto no es posible se puede explorar quirúrgicamente la región cervical a fin de identificar tejido paratiroideo anormal.

En los felinos el hallazgo más común es la anorexia y paratiroides palpable en hasta 40% de los casos. En perros, no es posible palpar masas cervicales. Cualquier masa palpable probablemente se trata de tumores de otros orígenes, o incluso linfonodos. Las infecciones del tracto urinario son muy comunes (cerca del 25% de los casos) como consecuencia de la formación de urolitiasis. La deshidratación asociada con debilitamiento muscular generalizado, poliuria y polidipsia, vómitos y anorexia pueden estar presentes. No obstante, los pacientes no presentan signos clínicos y se debe de realizar un cuidadoso y completo examen físico incluyendo la palpación ano-rectal (carcinoma perianal) y de linfonodos periféricos (linfoma) para establecer un diagnóstico diferencial de hipercalcemia.

El tratamiento consiste en extirpar quirúrgicamente la neoplasia. En la cirugía se debe retirar toda glándula aumentada de tamaño, pero considerando que las glándulas no afectadas se atrofian. En los casos en que fue confirmado el hiperparatiroidismo, y las cuatro glándulas están aumentadas de volumen, configurando una hiperplasia de paratiroides, se deben retirar de 2 a 3 glándulas. En los perros se han aplicado con éxito técnicas de ablación química (etanol) o física (calor por radiofrecuencia) guiadas por ultrasonido.

Se debe monitorizar al paciente en el postoperatorio ya que se puede desarrollar una hipocalcemia que comprometa su vida en el caso de que las glándulas remanentes no sean capaces de reasumir su función a consecuencia de la atrofia. En este sentido, es fundamental la medición diaria del calcio sanguíneo durante un mínimo de 3 días con el objetivo

de detectar de forma precoz la presentación de hipocalcemia y, eventualmente, tratar al animal. Esta complicación es más frecuente en pacientes que tenían calcemias mayores de 14 mg/dL antes de la cirugía. En la mayoría de los casos, el hipoparatiroidismo post-operatorio es transitorio y el tratamiento puede ser gradualmente interrumpido a lo largo de algunas semanas. La administración de calcio antes del desarrollo de signos clínicos inhibe el estímulo para que la glándula pueda revertir la atrofia, y de esta forma se inhibe la secreción de PTH. Lo ideal es la administración de metabolitos de la vitamina D, los cuales necesitan de 3-7 días para obtener un efecto máximo antes de la reducción de la calcemia, o incluso uno a dos días antes de la cirugía. Este protocolo ayuda a prevenir la presentación de tetania que puede ser fatal. El objetivo es mantener el calcio próximo al límite inferior de la normalidad, sirviendo como un estímulo para que la glándula paratiroides se torne funcional nuevamente. permitiendo la retirada gradual de la medicación en 6 a 8 semanas. En perros y gatos, la recidiva después de la cirugía no es común.

#### HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

Las condiciones patológicas caracterizadas como hiperparatiroidismo secundario reflejan situaciones donde inicialmente la glándula paratiroides está reaccionando de forma normal a desequilibrios en la concentración de calcio, fósforo o vitamina D. No obstante, la exposición crónica a estos desequilibrios acaba generando un cuadro de hiperparatiroidismo.

# Hiperparatiroidismo secundario renal

Este trastorno, observado principalmente en perros y gatos viejos, es secundario a una insuficiencia renal crónica. Debido a la insuficiencia renal ocurre una retención excesiva de fósforo con la consecuente hiperfosfatemia, y como consecuencia de una disminución en sangre de la relación Ca/P (función del alto nivel de fósforo) se estimula la secreción de PTH. En un primer estadio, el elevado fósforo sanguíneo deprime la actividad de la  $1\alpha$ -hidroxilasa del riñón, disminuyendo así la producción de 1,25 DHC. Posteriormente, el daño renal también afecta de forma directa la producción de esta vitamina. La falta de 1,25 DHC provoca un estímulo directo en la paratiroides para aumentar la secreción de

PTH y una disminución en la absorción intestinal de calcio que lleva a hipocalcemia, estimulando aun más la respuesta de la paratiroides para secretar PTH. La situación de hipocalcemia se ve agravada por el hecho de que la alta concentración de fósforo causa disminución de la cantidad de calcio sanguíneo por el aumento de su excreción.

En el hiperparatiroidismo secundario ocurre un aumento de tamaño de la glándula paratiroides y los signos clínicos son similares a los del hiperparatiroidismo primario. Los valores de calcio en la sangre pueden estar normales. La administración oral de bajas dosis de vitamina  $D_3$  (1,7-3,4 mg/kg peso) para minimizar el fallo en la absorción intestinal de calcio, ayuda a normalizar los valores de PTH en perros y gatos, reduciendo la progresión del trastorno.

# $Hiperparatiroidismo\ secundario\ nutricional$

El hiperparatiroidismo secundario nutricional es un mecanismo compensatorio en respuesta a desequilibrios minerales crónicos causados por dietas que pueden tener exceso de fósforo con calcio normal, bajo contenido de calcio o deficiencia de vitamina  $D_3$ . El resultado de tales dietas es una disminución de la relación Ca/P en la sangre, que lleva a una estimulación prolongada de la glándula paratiroides. En respuesta a la hipocalcemia de origen nutricional ocurre hipertrofia e hiperplasia de las células principales de la paratiroides.

La hipocalcemia debida a una dieta baja en calcio es fácil de entender pues los requerimientos nutricionales no son cubiertos. En el caso de la ingestión excesiva de fósforo ocurre un aumento de la absorción intestinal de este mineral e hiperfosfatemia concomitante con una inhibición de la absorción intestinal de calcio, debida a la formación de complexos Ca:P. La hiperfosfatemia no estimula la glándula paratiroides directamente, sino indirectamente por su efecto de disminuir el calcio sanguíneo mediante aumento de la excreción renal de calcio cuando la sangre se satura con estos dos iones. El efecto de la falta de vitamina D provoca la disminución de la absorción intestinal de calcio y la consecuente hipocalcemia.

Este trastorno es frecuente en gatos y perros jóvenes alimentados con dieta predominante de carne o hígado, tejidos que tienen bajo contenido de calcio (8 mg%) y alto de fósforo (relación Ca:P de entre 1:20 a 1:50). Es frecuente también observar el problema en animales de zoológico, especialmente en felinos enjaulados y también en caballos alimentados

con granos ricos en fósforo (trigo, cebada) y forraje de mala calidad, en ocasiones agravado por el consumo de pastos ricos en oxalatos, que forman complejos insolubles con calcio, impidiendo su absorción intestinal.

Los primeros signos clínicos revelan trastornos en la locomoción, apatía, cojeras y dolor óseo a la palpación, causados por la progresiva disminución del córtex de los huesos largos en función de la desmineralización prolongada. Los cachorros de gato son más susceptibles al problema que los adultos por presentar un metabolismo óseo más rápido. En caballos en casos avanzados, además de cojera, se observa osteodistrofia fibrosa o hiperostosis, que se manifesta en una deformación de la mandíbula.

### **Hipoparatiroidismo**

El hipoparatiroidismo es un trastorno raro que se observa en perros de razas pequeñas (Schnauzer, Terrier) y en gatos. Se caracteriza por la baja secreción de PTH o por fallo de esta hormona para interactuar con sus células diana. En la etiología de este trastorno aparecen causas congénitas (agenesia), idiopáticas (asociada con parotiditis linfocítica difusa), yatrogénicas (cirugías de la tiroides, irradiación), metabólicas (fallo para producir AMPc en las células diana) y neoplasias.

Clínicamente se observa un aumento de la excitabilidad neuro muscular y tetania. Los niveles de calcio pueden disminuir por debajo de 6 mg/dL. Los niveles de fósforo aumentan debido al aumento de la reabsorción tubular.

Aunque rara, se ha descrito una enfermedad hereditaria conocida como pseudohipoparatiroidismo en la cual ocurre hipocalcemia e hiperfosfatemia. En este trastorno, los niveles de PTH son normales o elevados, pero ocurre una resistencia de las células diana a la acción hormonal, posiblemente por un fallo en la adenilciclasa y, por tanto en la síntesis de AMPc, a través del cual actúa la PTH.

# TRASTORNOS POR CARENCIAS MINERALES

#### Deficiencia de fósforo

El fósforo tiene un papel de gran importancia en el organismo para el desarrollo del animal joven y el mantenimiento del animal adulto, debido

a su participación en el metabolismo energético, principalmente en la generación de moléculas de fosfolípidos, fosfoproteínas y en el crecimiento y fortalecimiento de huesos y tejidos blandos. Posee la función de amortiguar sistemas ácidos o alcalinos, ayudando al mantenimiento del pH, en el almacenamiento temporal de energía proveniente del metabolismo de macronutrientes, en la forma de ATP, además de ser responsable de la activación, por medio de la fosforilación, de diversas cascadas enzimáticas. Los eritrocitos, en especial, incorporan iones fosfato del plasma y los utilizan en su propio mantenimiento, principalmente para obtener energía en la forma de ATP, para mantener la integridad de la membrana celular, lugar donde ocurren los principales eventos bioquímicos de estas células.

Numerosos estudios muestran que la carencia de fósforo en bovinos es común en todo el mundo. En muchas regiones del planeta, el fósforo en los pastos alcanza niveles menores de 0,07% en la materia seca, debiendo ser suplementado para cubrir la exigencia mínima (0,18%). La deficiencia de fósforo ha sido diagnosticada desde la década de 1940, primeramente por el diagnóstico clínico y en seguida complementada por análisis bioquímicos. Los bovinos mantenidos en pastoreo son especialmente susceptibles a esta carencia, debido al contenido bajo de fósforo en los pastos, principalmente en regiones tropicales y subtropicales, debiendo ser suplementado para atender la demanda.

Cuando la ingestión de fósforo es adecuada su absorción es proporcional al consumo. Si el aporte dietético es bajo, se aumenta su eficiencia de absorción y, cuando el aporte es elevado, la absorción disminuye. Esa respuesta adaptativa al fósforo dietético es específica del co-transporte sodio/fósforo. Otros minerales pueden ser fundamentales en el aprovechamiento del fósforo ingerido, pues pueden ligarse a este mineral e impedir su absorción, como es el caso del magnesio, del aluminio y del hierro que forman precipitados comprometiendo este proceso.

Uno de los factores que interfieren en la biodisponibilidad de los minerales tiene relación con las interacciones que ocurren entre ellos, las cuales pueden ser de forma directa o indirecta. Las interacciones directas son generalmente fenómenos competitivos que ocurren durante la absorción intestinal o utilización tisular, mientras que las indirectas ocurren cuando un mineral está relacionado con el metabolismo del otro.

de modo que la deficiencia de uno lleva al perjuicio de la función del otro.

La relación calcio:fósforo es un ejemplo importante, que afecta la absorción de ambos minerales en la mayoría de los animales. En bovinos de carne esta proporción es menos crítica, tolerándose relaciones Ca:P de hasta 7:1 sin efectos perjudiciales desde que los niveles de fósforo sean adecuados. El estudio de los efectos del calcio en el metabolismo del fósforo revela que la adición de diferentes cantidades de calcio genera una disminución significativa en la excreción urinaria de fósforo y un aumento en su excreción fecal. Investigaciones sobre la absorción y excreción endógena de fósforo en pollos alimentados con dietas conteniendo diferentes relaciones Ca:P (1:1; 1,5:1; 2:1 y 2,5:1) ponen de manifiesto que mientras mayor sea esta proporción, menor es la absorción y la excreción endógena y mayor la retención de fósforo. También se evidenció una disminución en la absorción aparente de este mineral en ratas suplementadas con 2, 4, 6 y 8 g/kg de ración de calcio; así, se observó que un alto nivel de calcio en una dieta puede inhibir la absorción de fósforo.

El transporte renal de fósforo puede ser regulado por factores hormonales y dietéticos. La principal hormona involucrada en esa regulación es la PTH, la cual a niveles elevados disminuye el umbral de la concentración plasmática a la que ocurre la máxima reabsorción de fósforo, esto es, estimula la excreción urinaria de fósforo. Los detalles moleculares de la acción del PTH en el transporte renal de este elemento no están totalmente esclarecidos. En la medida que los niveles séricos de fósforo aumentan, ocurre una elevación en sus mecanismos de filtración y reabsorción, estando el mecanismo reabsortivo rápidamente saturado y la excreción aumentada en proporción a la carga filtrada. La concentración plasmática en la cual ocurre la máxima reabsorción de fósforo en relación a la filtración glomerular es muy próxima de la concentración plasmática de fósforo en el ayuno, indicando que la regulación renal sucede en una estrecha franja. Bajos niveles de fósforo plasmático también afectan la acción de la enzima glutation reductasa (GSH) disminuyendo su actividad en los eritrocitos.

Debido a que la carencia de fósforo puede ser confundida con otros estados deficitarios con signos clínicos semejantes, y a que las deficiencias marginales no son fácilmente detectables, el factor determinante

para caracterizar la deficiencia de este mineral es la respuesta favorable del animal frente a la suplementación fosfórica. Los niveles de fósforo en el plasma descienden de forma clara durante la deficiencia, siendo los niveles considerados normales mayores de 4,5 mg/dL. Los signos clínicos de la deficiencia de fósforo son muy parecidos a los de la deficiencia de calcio, generalmente observándose articulaciones hinchadas.

### Signos clínicos

La primera característica del desequilibrio de fósforo es la reducción en el consumo de alimento, lo que puede causar, especialmente en bovinos y ovinos, trastornos en la fertilidad y en el crecimiento, claudicación, caída de la producción y, en casos avanzados, disminución en la digestión y lesiones óseas. Algunos autores mencionan que la causa de la enfermedad conocida como "cara hinchada" u osteodistrofia fibrosa de los bovinos es una deficiencia compleja implicando al calcio, fósforo y zinc. Los mecanismos fisiológicos involucrados en la baja de la ingestión indican reducción del fósforo en las vías metabólicas celulares con menor disponibilidad del AMPc, ATP y otras moléculas.

En los bovinos lecheros, cuyo período postparto requiere de gran cantidad de energía, la deficiencia de fósforo se vuelve aun más preocupante debido a los numerosos trastornos clínicos y subclínicos que afectan a estos animales. Hay una reducción significativa de los niveles intracelulares de fósforo en los hepatocitos durante el postparto, atribuida a una reducción en el volumen del citosol de estas células, aunque el significado clínico de este hecho aun no se ha dilucidado. Los animales más susceptibles a la deficiencia de fósforo son las vacas jóvenes con cría al pie que exhiben primero los signos clínicos de la carencia, debido a la alta demanda de este elemento. A continuación se sitúan las vacas adultas, seguidas de los animales en crecimiento (machos y hembras), animales en fin de cebo y, por último, los animales recién destetados, que poseen reservas de fósforo adquiridas durante el amamantamiento.

La hipofosfatemia moderada y crónica, con fósforo plasmático entre 2 y 4 mg/dL, causa una sutil disminución de las producciones. En situaciones de mayor severidad, la capacidad productiva del animal y el consumo de alimento disminuyen mucho. La presencia de decúbito y paresia

cuando el calcio plasmático es normal se asocia a una concentración de fósforo por debajo de 1 mg/dL. Una señal avanzada de falta de fósforo es la depravación del apetito, que lleva al animal a ingerir material extraño (alotrofagia) y al riesgo de intoxicaciones por Clostridium botulinum (botulismo) por ingestión de huesos de animales muertos.

De lo anteriormente expuesto se deduce la importancia de diagnosticar la carencia de fósforo en su estado subclínico, pues es la carencia mineral más común en los animales. La deficiencia marginal es económicamente más perjudicial, ya que, por la ausencia de signos clínicos, no se toma ningún cuidado para aumentar el potencial de productividad de los animales. El desarrollo de métodos de diagnóstico de la deficiencia subclínica es de gran valor, pues la corrección de ese disturbio en la fase inicial puede realizarse ha con dietas más adecuadas. La utilización del fósforo plasmático como método único y confiable en la determinación de la deficiencia tiene sus limitaciones, pues el mantenimiento de los niveles séricos dentro de valores normales puede ocurrir por medio de la resorción (desmineralización) del tejido óseo. Así, son necesarias tanto alternativas de diagnóstico, para caracterizar tal deficiencia, como estrategias que reduzcan al máximo la cantidad de fósforo en la dieta de modo que se controle la contaminación ambiental sin perjudicar el rendimiento productivo de los animales.

### **Tratamiento**

Un nivel adecuado de fósforo raramente se logra con una dieta a base de pastos, sin que haya suplementación mineral. En general, los granos de cereales y harinas de oleaginosas contienen un tenor moderado de fósforo, y en los productos de origen animal ese valor es considerado alto. Generalmente el bajo nivel de fósforo en las plantas está directamente relacionado con la deficiencia del mineral en el suelo. Cuando el nivel de fósforo en la dieta no suple la demanda del animal, las células de los tejidos son las primeramente afectadas, ya que dependen del suministro proveniente de los alimentos. Si la deficiencia persiste durante un período prolongado, y el diagnóstico es tardío, surgen diversos signos clínicos que afectan el rendimiento del animal, en ocasiones de forma irreversible.

Para corregir este desequilibrio, se acostumbra suplementar a los animales con fuentes de fósforo orgánico, como harina de huesos, o principalmente en la forma inorgánica, como fosfato bicálcico o fosfato de roca. Este último, no obstante, tiene menor biodisponibilidad y poca palatabilidad, además de poseer altos niveles de flúor. En relación al suministro de harina de hueso se debe evaluar la legislación antes de la recomendación de uso en especial en rumiantes. También se puede utilizar otra fuente de fósforo orgánico, como Butafosfan, administrado vía parenteral.

Durante la suplementación oral se deben evitar concentraciones elevadas que traigan perjuicios a la salud y rendimiento de los animales. Distintos estudios revelan que no existe diferencia en la producción y composición de la leche de animales suplementados con fósforo, ni efecto sobre el estado sanitario o la condición corporal de los animales, aunque su uso en exceso puede causar problemas relacionados a la excreción de fósforo en las heces, hecho que causa gran preocupación debido a la contaminación ambiental.

Vacas de carne al final de gestación y vacas lecheras que permanecen en decúbito después del tratamiento para hipocalcemia son con frecuencia hipofosfatémicas. Algunas de esas vacas caídas se benefician de la administración endovenosa de fosfatos para restaurar la concentración normal de fósforo. El fosfato monosódico es una forma soluble de fosfato que puede ser administrado vía endovenosa (30 g de fosfato monosódico en 300-500 mL de agua destilada). Una solución que incluya calcio, magnesio, así como fósforo, puede favorecer la recuperación del animal. Una posibilidad para administración oral es: 0,5-0,75 kg de propionato de calcio (ó 0,25-0,35 kg de clorato de calcio), 0,35 kg de fosfato monosódico y 0,5 L de propilen-glicol o glicerina disueltos en 6 a 12 L de agua tibia.

### Deficiencia de potasio

La deficiencia de potasio o hipopotasemia no es muy común, a menos que la alimentación contenga niveles muy bajos de este mineral. Una situación de diarrea, acompañada de balance negativo de potasio en la dieta, pueden llevar a una deficiencia. Los signos de deficiencia de potasio incluyen retraso en el crecimiento, inapetencia, ataxia, atonía intestinal, caída en la productividad y disminución del gasto cardíaco. Los niveles de

potasio en la sangre y en la leche disminuyen y los de sodio aumentan, ocurriendo lo contrario en la orina. El hematocrito puede estar aumentado.

### Deficiencia de azufre

La deficiencia de azufre está definida por la necesidad de metionina, aminoácido limitante que puede estar en cantidades mínimas en la dieta. La deficiencia de metionina inhibe el crecimiento y el desarrollo de animales jóvenes y disminuye la productividad en animales adultos. Sin embargo, la adición de metionina en dietas deficientes de este aminoácido solo resulta efectiva si la dieta contiene niveles adecuados de energía.

### Deficiencia de sodio

La deficiencia de sodio es la más común de las deficiencias minerales, principalmente en los animales en pastoreo, debido a que los vegetales en general contienen bajos niveles del mineral. Los animales más predispuestos a sufrir deficiencia de sodio son los que están en fase de crecimiento y recibiendo dietas basadas en cereales o forrajes con bajo nivel de sodio. También merecen suplementación de sodio animales que están en lactación, que realizan trabajo y que transpiran en abundancia o que están en condiciones de altas temperaturas.

Los principales signos de la deficiencia de sodio en rumiantes son alotrofagia (consumo de material extraño), pelo áspero y seco, baja productividad, cansancio ("enfermedad de la vaca triste"), retraso en el crecimiento en animales jóvenes, disminución de la producción de leche, pérdida de apetito y pérdida de peso. Signos más severos de la deficiencia incluyen incoordinación motora, irritación, debilitamiento y arritmia cardiaca que puede llevar el animal a la muerte. El tratamiento consiste en la suplementación con sal conteniendo 20 a 35% de NaCl, en la cantidad de 45 a 50 g/animal/día.

#### Deficiencia de cloro

Los signos de la deficiencia de cloro están íntimamente ligados con los de deficiencia de sodio, sin embargo, es mucho más frecuente que ocurra una deficiencia de sodio que de cloro. La suplementación con sal mineral o sal común es necesaria para que no ocurra ninguna de estas dos deficiencias.

### Deficiencia de hierro

Como la mayoría del hierro del organismo está formando parte de la hemoglobina en los eritrocitos, una deficiencia de este mineral lleva inevitablemente a anemia. Los animales lactantes, especialmente lechones, son los más susceptibles a una eventual deficiencia de hierro en función del bajo nivel de hierro en la leche. Las reservas de hierro en el hígado del neonato alcanzan para 2 a 3 semanas de vida. En becerros la incidencia de esta carencia puede ser alta, hasta 35%, pues las necesidades diarias de hierro son de 50 mg y una dieta a base de leche solo suministra 2 a 4 mg. Los animales confinados alimentados con dietas inadecuadas son especialmente susceptibles a sufrir de deficiencia de hierro.

La anemia ferropénica puede cursar con bajo crecimiento y aumento de la susceptibilidad a sufrir enfermedades infecciosas, como neumonía y gastroenteritis. La palidez de las mucosas y la pérdida de apetito son signos típicos. En el perfil sanguíneo, la anemia es compatible con valores de hemoglobina menores de 8 g/dL y hematocrito menor de 26%.

Como tratamiento se debe suplementar a los animales afectados con hierro en la alimentación (30 mg/kg materia seca). Los lechones y otros animales lactantes deben ser medicados con inyección de hierro intramuscular, generalmente como ferrodextrano. En el diagnóstico diferencial se debe considerar otras causas de anemia diferentes a la falta de hierro, tales como la hemoglobinuria del postparto, infestaciones parasitarias e intoxicación con plantas crucíferas (repollo, col).

#### Deficiencia de zinc

La deficiencia de zinc está relacionada con la presentación de varios signos:

- (a) Bajo crecimiento, por su participación en la proliferación celular y síntesis de proteínas
- (b) Cicatrización retardada
- (c) Infertilidad, tanto en machos por fallo en la espermatogénesis, como en hembras, por trastornos de la ovulación y en la supervivencia embrionaria

- (d) Disminución de la competencia inmunológica por fallo en la respuesta de las células T (producción de inmunoglobulinas)
- (e) Paraqueratosis, con engrosamiento y heridas en la piel, especialmente de las rodillas y de la ubre, considerado como signo característico de la deficiencia de zinc, particularmente en cerdos
- (f) Alopecia, despigmentación del pelo y pérdida de lana
- (g) Fallo en el crecimiento de cascos y cuernos, con lesiones, deformaciones, laminitis y claudicaciones
- (h) Disminución de la síntesis de proteínas plasmáticas causando hipoalbuminemia e hipoglobulinemia
- (i) Inflamación de las articulaciones
- (j) Aumento de la mortalidad postnatal, principalmente en lechones
- (k) En aves, disminución de la eclosionabilidad de los huevos y de la supervivencia de pollitos y presencia de deformidades en los embriones
- (I) Caída de la producción de leche.

Se ha mencionado que la fotosensibilización causada en bovinos por toxinas ligadas al hongo *Pithomyces chartarum* (esporodesmina), presente en especies del pasto Braquiaria, responde al tratamiento con zinc, sin que se haya esclarecido este efecto. La suplementación de zinc puede ser realizada empleando distintos compuestos químicos (carbonato, sulfato, cloruro u óxido).

#### Deficiencia de cobre

El cobre es necesario para la síntesis de hemoglobina, junto con el hierro, además de participar en la absorción intestinal y en la movilización de este mineral. La deficiencia de cobre causa anemia de tipo hipocrómico. En muchos casos, la deficiencia es insidiosa, o sea, clínicamente silente, causando pérdidas en la producción e infertilidad.

Como el cobre tiene una importante función en el sistema citocromo oxidasa, su deficiencia causa trastornos en el metabolismo oxidativo, lo que puede manifestarse de múltiples formas, entre otras por pérdida de

la condición corporal, crecimiento retardado, caída de la producción y mala absorción intestinal que lleva a diarrea, constituyendo este un signo típico de deficiencia. La función del cobre en la osteogénesis hace que, ante una deficiencia, ocurra depresión del metabolismo de los osteoblastos con crecimiento defectuoso de los huesos, claudicaciones y osteoporosis.

El papel del cobre en la síntesis de melanina y de tejido conjuntivo lleva, en la carencia del mineral, a trastornos en la piel como aspereza, alopecia, pérdida de pigmentación del pelo (acromotriquia) y pérdida de la ondulación de la lana. En casos graves la deficiencia de cobre en bovinos pueden llevar a degeneración del miocardio por fallo en la oxidación del tejido cardíaco, que causan degeneración fibrosa progresiva y pueden llevar a muerte súbita.

En carneros jóvenes, la deficiencia de cobre causa fallo en la mielinización de las neuronas, debido a la disminución en la síntesis de esfingolípidos, provocando incoordinación y problemas para caminar (ataxia). En potros neonatos de madres con deficiencia de cobre se ha observado osteodisgénesis, un trastorno relacionado con una mala formación de los huesos que causa claudicación e inflamación de las articulaciones de los miembros.

La deficiencia de cobre ha sido detectada en muchos países. En general, pastos con menos de 3 ppm de cobre pueden desencadenar deficiencias, lo que puede verse agravado si hay exceso de molibdeno, azufre, hierro, calcio o proteínas. Dietas a base de concentrados tienen suficiente tenor de cobre para evitar deficiencias. Después del fósforo y del sodio, la deficiencia de cobre es la más severa limitación en animales a pasto.

Cuando existan riesgos de deficiencia de cobre resulta útil suplementar preventivamente para garantizar una concentración de 10 mg Cu/kg MS, en la forma de sulfato de cobre, teniendo precaución de evitar sobredosificación, a veces fatal, especialmente en ovejas que son animales más sensibles al exceso de este mineral. En casos de deficiencia con signos clínicos manifiestos, lo mejor es administrar el cobre por vía parenteral.

## Deficiencia de yodo

La deficiencia de yodo causa disminución de la actividad del tiroides y, en casos avanzados, bocio. Los signos de la falta de yodo son compatibles con hipotiroidismo primario. Clínicamente, los signos del hipotiroi-

dismo revelan disminución de la tasa metabólica. El animal aumenta de peso, se observa inactivo, incoordinado, letárgico y con problemas de soportar el frío, con lo cual busca lugares calientes. También se puede observar pérdida de pelo v. en algunos casos, alopecia simétrica bilateral, hiperqueratosis e hiperpigmentación especialmente en las áreas de alopecia, disminución de la frecuencia cardiaca, anemia v. en el hipotiroidismo crónico, mixedema (acumulación de mucina en la epidermis). La mucina provoca acumulación de agua y engrosamiento de la piel, especialmente evidente en el rostro y en la cabeza. También se observa una disminución de la libido y una disminución de la concentración espermática en los machos. En las hembras, pueden ocurrir trastornos en los ciclos estrales, tales como anestro y aciclia, con disminución de la tasa de concepción. En algunos casos se observa estreñimiento con producción de heces duras y secas. Los niveles plasmáticos de las hormonas tiroideas descienden, en el caso de la T<sub>a</sub>, a menos de 8 ng/mL y, en la T<sub>a</sub>, por debajo de 0,5 ng/mL.

El bocio es la hiperplasia con dilatación no neoplásica ni inflamatoria de la tiroides. Puede ser observado en todos los mamíferos y aves, siendo causado por: (a) deficiencia de yodo, (b) ingestión de substancias bociógenas, (c) exceso de yodo en la dieta, o (d) trastornos genéticos de enzimas de la vía de biosíntesis de las hormonas tiroideas. Todas estas causas disminuyen la secreción de esas hormonas, lo que lleva a una elevada secreción compensatoria de TSH por la hipófisis, provocando hiperplasia e hipertrofia de las células foliculares de la tiroides.

La principal causa de bocio es la deficiencia de yodo, pero las substancias bociógenas contenidas en algunos alimentos son también causas importantes. Las substancias bociógenas o antitiroideas son aquellas que alteran la síntesis, liberación o acción de las hormonas tiroideas. Los tiocianuros son producidos en el rumen por la digestión de plantas con glucósidos cianogénicos (trébol blanco, sésamo, soja). Las plantas crucíferas del género *Brassica* (repollo, col, brócoli) contienen *goitrina* (5-viniloxazolidina-2-tiona), sustancia bociógena o antitiroidea derivada de los glucosinolatos de estas plantas, que inhibe la organificación del yodo, o sea, el enlace del yodo en los residuos de tirosina de la tiroglobulina. Otras plantas como la leguminosa *Leucaena leucocephala* con-

tienen mimosina, aminoácido tóxico para la tiroides. El exceso de yodo en la alimentación puede ocurrir por consumo de algas secas, pudiendo causar bocio pues interfiere en la biosíntesis de las hormonas tiroideas al inhibir la proteólisis de la tiroglobulina en los lisosomas. El exceso de yodo también inhibe la peroxidación del yoduro (I-) y la conversión de MIT en DIT durante la síntesis de las hormonas tiroideas.

### Deficiencia de manganeso

El nivel de manganeso considerado apropiado en los alimentos es de 50 ppm. Puede ocurrir deficiencia en suelos pobres en manganeso (< 3 ppm), situación que se agrava en suelos alcalinos y con altos niveles de calcio, fósforo e hierro. La deficiencia de manganeso es difícil de detectar, pero puede causar reducción del crecimiento y problemas de infertilidad, básicamente por fallo en la concepción, ovarios subdesarrollados, trastornos del estro y disminución de la supervivencia embrionaria. En los becerros neonatos, la deficiencia de manganeso se manifestada como inflamación y deformaciones en las articulaciones, bajo peso corporal y aumento de la mortalidad.

Las aves son consideradas más susceptibles a la deficiencia de manganeso que los mamíferos por tener mayor requerimiento de este mineral. En pollitos, la deficiencia de manganeso provoca una condición denominada perosis, caracterizada por mala formación de la articulación tibio metatarsiana con acortamiento del tendón de Aquiles, haciendo que la porción final de la tibia y la porción proximal del tarso metatarso escapen de la articulación de los cóndilos y causen la torsión del miembro posterior. En aves ponederas, la deficiencia de manganeso se manifiesta por caída en la producción y en la eclosionabilidad y disminución de la calidad de la cáscara. Las sales de manganeso son de bajo costo y pueden ser suplementadas en la forma de cloruro, sulfuro, carbonato y como dióxido de manganeso.

### Deficiencia de cobalto

Existe deficiencia de cobalto en muchas partes del planeta, aunque sea difícil de detectar debido a la falta de un método rutinario, rápido y barato para la medición del Co, el cual se determina por espectrofotometría de absorción atómica o, indirectamente, por determinación de la vitamina  $B_{12}$  en la sangre, mediante radioinmunoensayo. Otro método indirecto para detectar estados deficitarios es mediante la determinación de ácido metilmalónico en la orina, pues este metabolito se acumula, excretándose por el riñón cuando falta la vitamina  $B_{12}$ .

El pasto se considera deficitario con concentraciones de Co inferiores a 0,08 ppm, o cuando el suelo tiene menos de 0,25 ppm. La situación se complica en suelos alcalinos porque el pH elevado interfiere con la absorción de Co por la planta. El exceso de manganeso en el suelo también actúa como inhibidor de la disponibilidad de cobalto por las plantas. Los niveles sanguíneos normales de Co son del orden de 300 400  $\mu$ g/mL. Niveles menores de 250  $\mu$ g/mL indican deficiencia.

La sintomatología de la deficiencia de cobalto en rumiantes reúne una serie de signos clínicos que han sido integrados en la definición de "marasmo enzoótico". En los monogástricos no se muestra con claridad una deficiencia de cobalto, ya que en estos animales la carencia más común es de vitamina  ${\bf B}_{12}$ , la cual precisa ser absorbida en el estómago con la participación de una proteína transportadora conocida como factor intrínseco.

Los animales con deficiencia de Co/vitamina  $\rm B_{12}$  sufren anemia, hipoglucemia, caída de la producción, pérdida de apetito, piel y pelaje áspero, emaciación, letargo, infertilidad y cetosis. Los becerros de vacas deficientes en cobalto nacen débiles y mueren en pocos días.

El tratamiento en los rumiantes consiste en la suplementación adecuada de cobalto necesariamente por vía oral, de forma que se garantice un nivel de 0,1 ppm en la materia seca. La administración parenteral de cobalto es ineficaz en el tratamiento de la deficiencia. En los monogástricos, y en algunos casos de rumiantes, puede ser necesaria la inyección intramuscular de vitamina  $B_{1,2}$ .

#### Deficiencia de selenio

Muchos suelos, especialmente los derivados de rocas ígneas (volcánicas) y los suelos ácidos son deficientes en selenio. La concentración de selenio en las plantas por debajo de 0,1 ppm es considerada crítica para que ocurran casos clínicos de deficiencia, causando la llamada distrofia muscular enzoótica o enfermedad del músculo blanco.

La deficiencia de selenio/vitamina E provoca la acumulación de peróxidos en las membranas celulares causando necrosis, con posterior fibrosis y calcificación, principalmente en los músculos esquelético y cardíaco. El consumo de ácidos grasos insaturados (de aceites vegetales) y la deficiencia de vitamina E pueden precipitar el problema. Además, el almacenamiento de cereales húmedos o tratados con ácido propiónico en silos causa destrucción de la vitamina E. Los animales más afectados son las aves, las ovejas y los rumiantes jóvenes de crecimiento rápido. A veces puede acontecer muerte súbita debida a lesiones en el músculo cardíaco (distrofia y calcificación en el miocardio).

De forma menos aguda, puede ocurrir caída de la producción, disminución del crecimiento, diarrea, degeneración muscular con claudicación y decúbito. También se observa edema, principalmente en el mesenterio, pulmón y tejido subcutáneo. El aumento en la incidencia de retención placentaria ha sido descrita en vacas como efecto de la deficiencia de selenio, respondiendo adecuadamente a la suplementación con selenio/vitamina E. Existen evidencias que muestran que el selenio y la vitamina E mejoran la inmunocompetencia, demostrado por el aumento de producción de inmunoglobulinas. En vacas lecheras, la deficiencia de selenio/vitamina E predispone a sufrir de síndrome de hígado graso, tal vez debido al daño sobre las membranas de los hepatocitos causado por los peróxidos.

En la deficiencia de selenio, además de una disminución de la actividad de la enzima glutation peroxidasa (GSH-Px) medida en los eritrocitos, el perfil sanguíneo muestra aumento de la actividad de las enzimas indicadoras de daño muscular, principalmente creatina -quinasa (CK) y alanina aminotransferasa (AST). El nivel adecuado de selenio en el alimento está alrededor de 0,1 ppm. La concentración de selenio en la sangre varía en función de la especie: en caballos es de 26 µg/mL, en ganado de carne puede estar entre 19 a 48 µg/mL, en ovejas el nivel mínimo de normalidad se sitúa en 0,1 µg/mL, mientras que niveles por debajo de 0,05 µg/mL en sangre son compatibles con signos de deficiencia.

El tratamiento puede incluir la suplementación de selenio en el alimento (0,1 ppm) en la forma de sales inorgánicas (selenito y selenato de sodio) o de formas orgánicas (selenometionina, selenocisteína, selenio-levadura). También se puede administrar en inyección intramuscular (0,1 mg de Se/kg de peso y 70 UI de vitamina E), siempre teniendo cuidado para no provocar una intoxicación, pues una dosis de 1 mg/kg de peso (10 veces la dosis indicada) puede ser fatal.

#### Deficiencia de molibdeno

La deficiencia de molibdeno es poco probable en animales debido a que las necesidades del mineral son muy pequeñas (0,2 ppm). No obstante, se ha descrito la deficiencia de molibdeno en ovinos produciendo cálculos renales de xantina. En aves, ocurre disminución de la eclosionabilidad y disturbios del plumaje. Una deficiencia de molibdeno puede ocurrir por altos niveles de minerales interferentes, principalmente tungsteno, que es antagónico con el molibdeno, además de cobre y azufre.

### **TOXICIDAD DE MINERALES**

### Toxicidad del potasio

La toxicidad con potasio puede ocurrir cuando se alimentan animales en pastos con exceso de estiércol usado en la fertilización. Está caracterizada por una disminución de la función reproductiva, particularmente si la dieta también es deficiente en sodio. Otros signos de la toxicidad con potasio incluyen espasmos musculares, disminución del aporte sanguíneo a los tejidos, edema de las extremidades y muerte.

### Toxicidad del azufre

Es más probable que pueda ocurrir una intoxicación por azufre en rumiantes suplementados con sustancias que contengan el mineral, tales como sulfato de amonio, para suministrar nitrógeno no proteico, o sulfato de calcio, como fuente de calcio. La causa de la toxicidad es la formación de ácido sulfhídrico (H<sub>2</sub>S) por la flora gastrointestinal, compuesto que deprime la motilidad ruminal y causa trastornos nerviosos y respiratorios. En ovejas, se determinó un valor de 0,4% de azufre en la dieta como nivel tolerable de azufre.

#### Toxicidad del sodio

El factor que más afecta a la toxicidad por sodio es la disponibilidad y la ingestión de agua por parte del animal. Con adecuado suministro de agua, los animales pueden tolerar cantidades relativamente altas de sal en la dieta. Los niveles máximos de sodio en la dieta son de 1,6% para bovinos lactantes y de 3,5% para bovinos de carne y ovinos. Los signos de la intoxicación por sodio incluyen aumento exagerado del consumo de agua, anorexia, pérdida de peso, edema, inquietud y parálisis.

#### Toxicidad del cloro

El cloro, al igual que el sodio, suele ser tóxico cuando se ingiere en cantidades excesivas, si los animales no disponen de agua para beber o si el agua es limitada. Los niveles máximos de tolerancia de NaCl y de otros minerales pueden variar de acuerdo a la especie, adaptación, edad y condición física del animal. La toxicidad del cloro se caracteriza por el aumento en el consumo de agua, anorexia, pérdida de peso, edema, signos nerviosos y parálisis.

#### Toxicidad del zinc

En la mayoría de las especies la toxicidad por zinc aparece cuando la dieta contiene niveles por encima de 1.000 ppm. Las especies más tolerantes son cerdos, aves, bovinos y ovinos. Las causas de intoxicación por zinc incluyen masticación de barras galvanizadas, ingestión de fungicidas o uso excesivo de suplementos de zinc. El contenido de calcio, cobre, cadmio, selenio, manganeso y hierro en el alimento influye en el efecto tóxico del zinc por interferir en su absorción intestinal. El exceso de zinc puede desplazar el cobre del hígado, causando deficiencia de ese mineral, pero también puede evitar el efecto tóxico del cobre en intoxicaciones, principalmente en ovinos. En perros y gatos, se ha observado toxicidad por la ingestión de monedas, observándose vómito, anorexia, anemia y alteraciones pancreáticas.

### Toxicidad del cobre

La intoxicación con cobre puede ocurrir no solamente por su administración exagerada para prevenir deficiencias, sino también como por otras causas, tales como consumo de plantas retentivas de cobre

(Heliotropum europeum, Senecio spp., Echium plantagineum), fármacos antifungicidas y antiparasitarios, substancias usadas para erradicación de caracoles (malacocidas) y por contaminación industrial. Las ovejas son la especie más susceptible de sufrir intoxicación con cobre, ocurriendo inclusive en animales en pastoreo con altos índices de cobre y bajos de molibdeno en el suelo.

El consumo excesivo de cobre lleva a su acumulación en los tejidos, principalmente en el hígado, sin que se observen signos clínicos. En situaciones de estrés, y cuando el hígado agota su capacidad de almacenamiento, el cobre es liberado rápidamente a la sangre, causando una crisis hemolítica, caracterizada por hemoglobinuria, ictericia y hemorragias generalizadas. La necropsia revela siempre necrosis hepática severa. Otros signos observados en la intoxicación con cobre, además del daño hepático, son gastroenteritis severa con dolor y diarrea debido a la irritación de las mucosas, hipotermia, aumento de la frecuencia cardíaca, colapso y muerte en 24 horas.

El molibdeno puede ayudar en los casos de intoxicación por cobre, por disminuir su absorción, administrado de forma oral como molibdato de amonio (100 mg/animal) junto con sulfato de sodio (1 g/L de solución) o lo que es mejor en forma intravenosa como tetratiomolibdato de amonio.

### Toxicidad del manganeso

Los niveles máximos de manganeso tolerables en los animales se sitúan entre 400 a 2.000 ppm, siendo más tolerantes los pollos y más sensibles los cerdos y los conejos. Con más de 2.000 ppm se observa depresión del apetito, crecimiento retardado, anemia, lesiones gastrointestinales y signos neurológicos.

### Toxicidad del selenio

En regiones seleníferas ocurre una intoxicación por selenio conocida como "enfermedad alcalina" o selenosis. El trastorno se caracteriza por pérdida de los cascos y del pelo, ceguera, marcha tambaleante y muerte. El consumo alto de proteína puede disminuir los efectos tóxicos de una selenosis gracias a la formación de complejos selenio-sulfitos que favorecen la excreción de selenio. El arsénico también favorece la excreción del selenio vía biliar.

### Toxicidad del molibdeno

Inicialmente el molibdeno fue considerado como mineral tóxico. Los límites entre toxicidad y necesidad para este mineral son muy estrechos, siendo los ovinos y bovinos las especies más sensibles a altos niveles de molibdeno y los equinos más resistentes. Pastos con más de 20 ppm de molibdeno pueden provocar signos de intoxicación. Los niveles tóxicos también están relacionados con el nivel de cobre, sulfatos, zinc, plomo y wolframio en la dieta. Con un aporte suficiente de cobre en la dieta aumenta la tolerancia del organismo a altos valores de molibdeno. Entre los signos de intoxicación por molibdeno están crecimiento retardado, pérdida de peso e inapetencia. En bovinos se describe diarrea, osteoporosis, tendencia a fracturas, trastornos articulares, fallo en la fertilidad, y en machos falta de libido, lesiones testiculares y trastornos en la espermatogénesis.

### Toxicidad del plomo

Los casos de intoxicación por plomo están relacionados con el consumo de productos que contengan el mineral. El plomo está presente en productos como baterías, tintas, aceite o grasa de motores o máquinas agrícolas. Esos productos, a veces desechados en las praderas, pueden ser accidentalmente ingeridos por los animales y causar intoxicación. El consumo de pastos contaminados con vapores de industrias que utilizan plomo, o la inhalación de vapores de plomo también puede causar la intoxicación.

El trastorno ocurre principalmente en bovinos, pero las otras especies domésticas son también sensibles. Los animales más jóvenes son los más afectados debido a su comportamiento curioso con tendencia a lamer o ingerir objetos extraños.

Dependiendo de la forma química de plomo ingerido, una pequeña proporción es absorbida, y otra parte es excretada por la bilis, la leche o la orina, y los niveles del elemento en estos fluidos, al igual que en sangre, son un buen indicador de la cantidad de plomo en los tejidos. La deposición de plomo ocurre principalmente en el hígado, riñón y huesos.

Los signos clínicos en bovinos pueden ser agudos o subagudos. En la forma aguda los animales son encontrados muertos o mueren 12-24 horas después del inicio de la enfermedad. En la forma subaguda el animal sobrevive 4 a 5 días. Los animales presentan ceguera, temblores

musculares, incoordinación, agresividad o depresión, presión de la cabeza contra obstáculos, somnolencia, bruxismo, andar en círculos y convulsiones. Puede también observarse anorexia, atonía del rumen, diarrea fétida, salivación y movimientos masticatorios en vacío.

En el sistema nervioso central se observan alteraciones degenerativas del córtex cerebral con necrosis de neuronas. En los riñones, la presencia de corpúsculos de inclusión en las células epiteliales de los túbulos renales es considerada una alteración característica de la intoxicación.

#### Toxicidad del arsénico

Actualmente la intoxicación es rara, debido a que los productos arsenicales dejaron de ser utilizados como antihelmínticos, herbicidas, rodenticidas o garrapaticidas.

La toxicidad del arsénico depende de la forma química. Los compuestos arsenicales orgánicos, como el ácido arsanílico utilizado como estimulante del crecimiento, causan degeneración de los nervios periféricos y signos nerviosos. Los compuestos inorgánicos actúan sobre el sistema digestivo y, en contacto con la piel, son absorbidos pudiendo causar intoxicación sistémica o lesiones en la piel. Los arsenicales inorgánicos pueden causar intoxicación aguda, subaguda o crónica. En la forma aguda, los animales presentan diarrea severa, atonía ruminal, dolor abdominal y depresión, muriendo 3-4 días después de la observación de estos signos. En la intoxicación subaguda los signos son similares, pero el curso clínico es de 2-7 días y se observan signos nerviosos y deshidratación. En los casos crónicos hay pérdida de peso y lesiones de piel caracterizadas por dermatitis crónica, necrosis y pérdida del epitelio. La forma de intoxicación crónica se caracteriza por perforación del abomaso y de la pared abdominal.

### **BIBLIOGRAFÍA**

AMMERMAN C.B. & HENRY, P.R. Deficiencias minerales de los rumiantes en pastoreo en América Latina. In: Puignau, J.P. Reunión sobre determinación de carencias y suplementación mineral de bovinos. PROGRAMA COOPERATIVO PARA EL DESAROLLO TECNOLÓGICO DEL CONO SUR. Montevidéu, Uruguai, v.1, p.83-90, 1987.

BARCELLOS, J.O.J. O papel do fósforo na nutrição de bovinos de corte. In: GONZÁLEZ, F.H.D.; PATIÑO, H.O.; BARCELLOS, J.O.J. Nutrição Mineral em Ruminantes. 2.ed. Porto Alegre: Gráfica da UFRGS, p. 23-67, 1998.

BARROS, C.S.L.; BARROS, S.S.; SANTOS, M.N.; METZDORF, L.L. Miopatia nutricional em bovinos no Rio Grande do Sul. Pesq. Vet. Bras. v.8, n.3/4, p.51-55, 1988.

BLOCK, E. Manipulating dietary anions and cations for prepartum dairy cows to reduce incidence of milk fever. Journal of Dairy Science, v. 67, n. 12, p. 2939-2948, 1984.

BONDAN, E.F.; RIET-CORRÊA, F; GIESTA, S.M. Níveis de cobre em fígados de bovinos no Sul do Rio Grande do Sul. Pesq. Vet. Bras., v.11, n.3/4, p.75-80, 1991.

BOUDA, J.; NÚÑEZ, L.; QUIROZ-ROCHA, G. Interpretação dos perfis de laboratório em bovinos. In: GONZÁLEZ, F.H.D.; BORGES, J.B.; CECIM, M. Uso de provas de campo e de laboratório clínico em doenças metabólicas e ruminais dos bovinos. Porto Alegre, Gráfica da UFRGS, p.19-22, 2000.

BRASIL, Ministério da Agricultura. Levantamento de reconhecimento dos solos do Estado do Rio Grande do Sul. Recife, p.267-269, 1973.

CAVALHEIRO, A.C.L. & TRINDADE, D.S. Os minerais para bovinos e ovinos criados em pastejo. Porto Alegre, Sagra-DC Luzzato, 1992.

CEBALLOS, A.; WITTWER, F.G.; CONTRERAS, P.A.; QUIROZ, E.; BÖHMWALD, H.L. Actividad de glutation peroxidasa en bovinos lecheros a pastoreo correlacionada con la concentración sanguínea y plasmática de selenio. Pesq. Agropec. Bras., v.34, n.12, p.2331-2338, 1999.

CEBALLOS, M.A.; WITTWER, F.G. Metabolismo del selenio en rumiantes. Arch. Med. Vet., v.28, n.2, p.5-17, 1996.

CORAH, L Trace mineral requirements of grazing cattle. Animal Feed Science an Technology, v.59, p.61-70, 1996.

CURTIS, C.R.; ERB, H.N.; SNIFFEN, C.J. Association of parturient hypocalcemia with eight periparturient disorders in Holstein cows. Journal of the American Veterinary Medical Association, v.183, n.5, p.559-561, 1983.

DANIEL, R. C. W. Motility of the rumen and abomasum during hypocalcaemia. Canadian Journal Comparative Medicine, v. 47, p. 276–280, 1983.

DANIEL, R. C. W., KERR, D. R. & MULEI, C. M.. Occurrence and effects of subclinical hypocalcaemia in dairy cows. Proceedings New Zealand Society. Animal Production, v. 50, p. 261–263, 1990.

GONZÁLEZ, F.H.D. Indicadores sangüíneos do metabolismo mineral em ruminantes. In: GONZÁLEZ, F.H.D.; BARCELLOS, J.; PATIÑO, H.O.; RIBEIRO, L.A. Perfil Metabólico em Ruminantes – Seu uso em nutrição e doenças nutricionais. Porto Alegre, Gráfica da UFRGS, p.31-51, 2000a.

GONZÁLEZ, F.H.D. Uso do perfil metabólico para determinar o status nutricional em gado de corte. In: GONZÁLEZ, F.H.D.; BARCELLOS, J.; PATIÑO, H.O.; RIBEIRO, L.A. Perfil Metabólico em Ruminantes – Seu uso em nutrição e doenças nutricionais. Porto Alegre, Gráfica da UFRGS, p.63-74, 2000b.

GONZÁLEZ, F.H.D.; CONCEIÇÃO, T.R.; SIQUEIRA, A.S.; LA ROSA, V.L. Variações sangüíneas de uréia, creatinina, albumina e fósforo em bovinos de corte no Rio Grande do Sul. A Hora Veterinária., v.20, n.117, p.59-62, 2000.

HOVE, K. Cyclic changes in plasma calcium and the calcium homeostatic and endocrine system of the post parturient dairy cows. Journal of Dairy Science, v. 69, p. 2072–2082, 1986.

INGVARTSEN, K.L. Feeding and management related diseases in the transition cow: Physiological adaptations around calving and strategies to reduce feeding-related diseases. Animal Feed Science and Technology, v.126, p.175–213, 2006.

KEHRLI, M.E.; GOFF, J.P.Jr.; HARP, J.A.; THURSTON, J.R. Effects of Preventing Periparturient Hypocalcemia in Cows by Parathyroid Hormone Administration on Hematology, Conglutinin, Immunoglobulin, and Shedding of Staphylococcus aureus in Milk. Journal of Dairy Science, v. 73, p. 210-2111, 1990.

MCDOWELL, L.R. Minerais para ruminantes sob pastejo em regiões tropicais, enfatizando o Brasil. Boletim, 3 ed. Florida, 1999.

MORAES, S.S.; SILVA, G.N., DÖBEREINER, J. Microelementos minerais e a "Cara Inchada" dos bovinos. Pesq. Vet. Bras. v.14, n.1, p.25-33, 1994.

MORAES, S.S.; TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J. Deficiências e desequilíbrios de microelementos em bovinos e ovinos em algumas regiões do Brasil. Pesq. Vet. Bras. v.19, p.19-33, 1999. MUFARREGE, D.J. El fósforo y la sal en la alimentación de vacunos de carne. In: BARCELLOS, J.O.J.; OSPINA, H.; PRATES, E.R. 1º Encontro anual sobre nutrição de ruminantes da UFRGS – Suplementação mineral de bovinos de corte. São Gabriel, Gráfica da UFRGS, p.111-142, 1999.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL (N.R.C.) Minerals. 7 th ed. Washington, D.C., National Academic Press, 1996.

NÖRNBERG, J.L. O sódio na nutrição de ruminantes. In: GONZÁLEZ, F.H.D.; OSPINA, H.P; BARCELLOS, J.O.J. (Eds.) Nutrição Mineral em Ruminantes. 2ªed. Gráfica da UFRGS, Porto Alegre, Brasil, 1998.

OSPINA, H.; PRATES, E.R.; BARCELLOS, J.O.J. A suplementação mineral e o desafio de otimizar o ambiente ruminal para digestão de fibra. In: BARCELLOS, J.O.J.; OSPINA, H.; PRATES, E.R. 1º Encontro anual sobre nutrição de ruminantes da UFRGS – Suplementação mineral de bovinos de corte. São Gabriel, Gráfica da UFRGS, p.37-60, 1999.

RIET-CORRÊA, F. Deficiência de Cobre. In: RIET-CORRÊA, F.; SCHILD, A.L.; MENDEZ, M.D.C., LEMOS, R.A.A. Doenças de Ruminantes e Eqüinos. 2ed, Pelotas: Varela, 2001. v.1, cap.4, p.312-320.

RIET-CORRÊA, F.; BONDAN, E.F.; MÉNDEZ, M.C.; MORAES, S.S.; CONCEPCIÓN, M.R. Efeito da suplementação com cobre e doenças associadas à carência de cobre em bovinos no Rio Grande do Sul. Pesq. Vet. Bras., v.13, n.3/4, p.45-49, 1993.

SENGER, C.C.D.; SANCHEZ, L.M.B.; PIRES, M.B.G.; KAMINSKI, J. Teores minerais em pastagens do Rio Grande do Sul. I: Cálcio, fósforo, magnésio e potássio. Pesq. Agropec. Bras., v.13, n.12, p.897-904, 1996.

SENGER, C.C.D.; SANCHEZ, L.M.B.; PIRES, M.B.G.; KAMINSKI, J. Teores minerais em pastagens do Rio Grande do Sul. II: sódio, enxofre, zinco, cobre, ferro e manganês. Pesq. Agropec. Bras., v.32, n.1, p.101-108, 1997.

TOKARNIA, C.H. Deficiências minerais em animais de fazenda, principalmente bovinos criados em regime de campo. In: GONZÁLEZ, F.H.D.; OSPINA, H.P; BARCELLOS, J.O.J.(Eds) Nutrição Mineral em Ruminantes. 2ed: Porto Alegre, Gráfica da UFRGS, 1998.

TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J.; MORAES, S.S. Situação atual e perspectivas da investigação sobre nutrição mineral em bovinos no Brasil. Pesq. Vet. Bras., v.8, n.1/2, p.1-16, 1988.

TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J.; MORAES, S.S.; PEIXOTO, P.V. Deficiências e desequilíbrios minerais em bovinos e ovinos - revisão dos estudos realizados no Brasil de 1987 a 1998. Pesq. Vet. Bras., v.19, n.2, p.47-62, 1999.

TRINDADE, D.S. & CAVALHEIRO, A.C.L. Concentrações de fósforo, ferro e manganês em pastagens nativas do Rio Grande do Sul. Rev. Soc. Bras. Zoot., v.19, n.1, p.44-57, 1990.

UNDERWOOD, E.J. & SUTTLE, N.F. Mineral Nutrition of Livestock. 3thed. London: CAB International, 1999.

WITTWER, F. Estrés oxidativo y selenio en bovinos. In: GONZÁLEZ, F.H.D; OSPINA, H.P.; BARCELLOS, J.O.J. (Eds) Nutrição mineral em ruminantes. 2ed, Porto Alegre: Gráfica da UFRGS, 1998.

WITTWER, F.; CONTRERAS, P.A.; BRÖHMWALD, H.; ANRIQUE, R.; FUCHSLOCHER, R. Concentraciones de zinc y cobre en forrajes y suero sanguíneo de 40 predios lecheros de la X Region-Chile. Arch.Med.Vet., v.20, n.2, p.118-125, 1988.



### TRASTORNOS ENDOCRINOS

La endocrinología veterinaria es un área del conocimiento que estudia la fisiología y las disfunciones de las glándulas endocrinas, así como la repercusión de esas disfunciones en los organismos y los tratamientos relacionados. La endocrinología como ciencia es importante en la comprensión de innumerables procesos orgánicos como la reproducción, el crecimiento, la diferenciación, el metabolismo, la manutención de la temperatura corporal, el equilibrio hídrico, la función cardiovascular, los procesos digestivos y el control de las reservas de energía. En el trabajo diario de los clínicos surgen frecuentemente casos de pacientes con trastornos del sistema endocrino, pero muchas veces el diagnóstico no es realizado debido a la gran variedad y, muchas veces la sutileza, de los signos clínicos asociados.

Una proporción relativamente pequeña de los pacientes atendidos en la clínica general presenta disturbios endocrinos. Sin embargo, la gran mayoría de los pacientes con alguna endocrinopatía se vuelven pacientes regulares debido al carácter crónico de la mayoría de los disturbios endocrinos. Muchas veces no existe cura para el problema, por lo que es necesario establecer un rígido control de la enfermedad para garantizar una adecuada calidad de vida para el paciente.

Los trastornos hormonales en los animales pueden ocurrir por hipo o por hiperfunción de las glándulas endocrinas. Una característica común de éstas es que la estimulación prolongada sobre una población de células secretoras predispone a la presentación de tumores por desarrollo

de clones de células que crecen más rápidamente que el resto y que son más susceptibles a una transformación neoplásica. Las neoplasias de las glándulas endocrinas son generalmente activas, secretando una cantidad excesiva de hormonas de forma continua o episódica, provocando síndromes clínicos característicos.

Entre los ejemplos más comunes de neoplasias endocrinas en los animales pueden ser citados los siguientes:

- (a) Neoplasia de los islotes pancreáticos en perros, que causan hipoglucemia (insulinoma)
- (b) Hipertiroidismo por adenoma del tiroides en perros y gatos
- (c) Hipercalcitonismo por tumores de las células C de la tiroides en toros, causando osteoesclerosis
- (d) Hiperadrenocorticismo por neoplasias de hipófisis (exceso de ACTH) o de córtex adrenal (síndrome de Cushing)
- (d) Feocromocitoma en la médula adrenal en perros, con exceso de producción de catecolaminas, causando hiperglucemia e hipertensión
- (e) Tumor de las células de Sertoli en perros, que secretan estrógenos en exceso y causan feminización
- (f) Adenoma de la paratiroides en perros, que causa desmineralización progresiva y generalizada de los huesos, hipercalcemia, mineralización de los tejidos blandos y desarrollo de cálculos renales.

Como normal general, para confirmar un tumor endocrino, se deben medir los niveles de la hormona en sangre y en orina a nivel basal, así como bajo supresión y/o estimulación, durante un período de 24 horas.

Puede existir hiperactividad de una glándula de forma secundaria a una enfermedad en otro órgano. Por ejemplo, en el hiperparatiroidismo secundario a una lesión renal hay una falta de excreción de fósforo por la orina e impedimento de la activación de la vitamina D por la enzima  $1\alpha$ -hidroxilasa. El exceso de fósforo en el plasma tiene efecto similar a una deficiencia de calcio y la ausencia de vitamina D impide la absorción

de calcio en el intestino. Los dos eventos concurren para activar la glándula paratiroidea y extraer calcio de los huesos. En animales carnívoros puede ocurrir hiperparatiroidismo nutricional debido a dietas a base de carne, con poco calcio y mucho fósforo, lo que también activa la paratiroides. La acción persistente de la paratiroides provoca la desmineralización del esqueleto y predispone a fracturas óseas.

Por otra parte, en la hipofunción primaria de una glándula endocrina, la secreción es inferior a los niveles normales, lo que puede ser debido a varias causas, como pueden ser la destrucción de las células secretoras por enfermedad inmunológica, la falta de desarrollo de la glándula o la deficiencia bioquímica en la ruta de biosíntesis de la hormona, o bien a causa de la falta de alguna enzima o precursor. En animales, el daño de origen inmunológico en células endocrinas es relativamente frecuente en la paratiroides, el córtex adrenal y la tiroides.

En ovejas, cabras y vacas tiene lugar un defecto congénito en la producción de tiroglobulina, proteína almacenadora de las hormonas tiroideas, causando hipotiroidismo. El fenómeno es debido a defectos en la transcripción del mRNA de la tiroglobulina. También puede ocurrir hipofunción del tiroides en casos de deficiencia de yodo (bocio) en todos los animales. En perros y gatos ha sido observada hipofunción endocrina secundaria a lesiones en la hipófisis, lo que causa hipofunción detectable del córtex adrenal, el tiroides y las gónadas.

Otras disfunciones endocrinas pueden ser debidas a problemas en la biosíntesis, en la estructura o en el número de los receptores de las células-diana, o a trastornos en las señales de transducción, es decir, en la producción de segundos mensajeros.

# **DISTURBIOS DE LA HIPÓFISIS**

### **ENANISMO PITUITARIO**

El enanismo pituitario (enanismo hipofisario, hiposomatotropismo) es caracterizado como un síndrome derivado de la deficiencia congénita de la hormona del crecimiento (GH), resultando en un crecimiento deficiente, enanismo, rarefacción pilosa y manutención del pelaje de cachorro (lano-

so). Esta condición es extremadamente rara, habiendo sido observada en perros de la raza Pastor Alemán, asociado a una alteración recesiva autosómica, aunque también ha sido relatado en perros de otras razas, así como en gatos. Algunos autores asocian la presentación del enanismo hipofisario con la presencia de quistes en la hipófisis, aunque el síndrome puede ser debido a cualquier defecto en el desarrollo embrionario de la adenohipófisis, resultando no solo en deficiencia de producción de GH, sino en la deficiencia aislada o conjunta de cualquiera de las hormonas hipofisarias (TSH, prolactina, FSH y LH), excepto la ACTH. El defecto genético relacionado en la patogénesis del problema, conlleva, posiblemente, alguna mutación en un gen clave para la diferenciación y la expansión de las células madre hipofisarias, después de la diferenciación de los corticotrofos, motivo por el cual no hay secreción deficiente de ACTH.

### Presentación y signos clínicos

Los perros portadores de enanismo hipofisario son de porte pequeño. aunque proporcionales, lo que los diferencia de perros con hipotiroidismo congénito, que son desproporcionados. El diagnóstico se suele realizar entre los 2 y 5 meses de edad, cuando se observa claramente el subdesarrollo del perro en comparación con los hermanos de camada. El pelo es suave y abundante, debido a la manutención del pelo de cachorro y la ausencia de crecimiento de pelos primarios. Sin embargo, este pelaje se cae con gran facilidad y comienza a surgir alopecia bilateral y simétrica en el tronco, las oreias, la cabeza y las extremidades. La piel se vuelve fina, y muchas veces hiperpigmentada, ocasionalmente asociada a infecciones bacterianas. A pesar de no haber una predilección sexual para el desarrollo de enanismo pituitario, los machos afectados evidencian monorquidia o criptorquidia, mientras que las hembras afectadas tienden a evidenciar estro persistente, con edema y secreción vulvar (durante más de 4 semanas), atracción de machos y bajas concentraciones de progesterona, lo que es indicativo de falta de ovulación.

A pesar de encontrarse inicialmente en estado de alerta, con el pasar de los meses, de acuerdo con la presencia o evolución de la deficiencia de otras hormonas hipotalámicas, los animales pueden irse volviendo más letárgicos, lentos e inapetentes, lo que puede estar asociado a hipo-

tiroidismo y/o hipoadrenocorticismo secundarios y pérdida de la función renal. Estos signos se vuelven nítidos con cerca de 2 a 3 años de edad o incluso más temprano. Durante la auscultación cardíaca pueden evidenciarse murmullos cardíacos debido a la persistencia del ductus arterioso.

En la evaluación inicial de pacientes sospechosos, a pesar de haber signos clínicos evidentes de enanismo hipofisario, es importante evaluar la posibilidad de otras enfermedades hormonales como hipotiroidismo congénito, hipoadrenocorticismo o hiperadrenocorticismo iatrogénico. De la misma forma, se debe examinar al paciente en búsqueda de alteraciones no hormonales que puedan relacionarse con baja estatura y signos clínicos, como mala nutrición, enfermedades gastrointestinales, shunts porto-sistémicos, enfermedades renales, insuficiencia renal y enfermedades óseas que puedan ser causas de bajo crecimiento.

### Alteraciones laboratoriales y diagnóstico

No existen alteraciones específicas en los exámenes rutinarios, pudiendo a veces identificarse la presencia de azoemia por subdesarrollo glomerular secundario a la deficiencia de GH y a una menor tasa de filtración glomerular por deficiencia de TSH, además de hipoalbuminemia y anemia. Los valores de T, se encuentran reducidos, asociados a valores bajos de TSH. La detección de valores plasmáticos bajos de IGF-1 sugiere de deficiencia de GH. Perros con enanismo presentan valores bajos de IGF-1 (entre 6 y 10 nmol/L) en comparación con perros jóvenes o adultos sanos que presentan valores de IGF-1 superiores a 30 nmol/L. No obstante, para el diagnóstico definitivo es necesaria la medición de GH sanguínea frente a una prueba de estimulación. Exámenes de imágenes radiográficas evidencian el retardo en el cierre de los discos de crecimiento de los huesos largos, importante en la diferenciación del enanismo secundario del hipotiroidismo congénito, donde se observa un crecimiento epifisario reducido. Como un complemento, imágenes de resonancia o tomografía pueden evidenciar guistes hipofisarios.

La prueba de estimulación de GH da un diagnóstico definitivo, a pesar de ser escasos los ensayos validados para la medición de GH canino. La determinación de GH debe ser hecha antes, 15 y 30 minutos después de la administración intravenosa de algún secretagogo de GH. La clonidina

(10 µg/kg) es considerada un secretagogo de elección. La xilazina (0,1 mg/kg) o la GHRH (1 µg/kg) también pueden ser aplicadas. La respuesta típica en perros con enanismo pituitario es una concentración baja de GH seguida de ningún aumento significativo luego de la estimulación. Perros sanos aumentan la secreción de GH mínimo 2-4 veces. Tests de provocación con CRH, TRH y GnRH pueden evidenciar la deficiente secreción de otras hormonas hipofisarias.

### **Tratamiento**

No hay un tratamiento efectivo para los perros con enanismo pituitario. A pesar de no existir comercialmente GH canina para administración se puede usar la GH humana, porcina o bovina en la dosis de 0,1 a 0,3 UI/kg 3 veces por semana por hasta 6 semanas. Sin embargo, este tratamiento presenta una respuesta pobre, ya que al tratarse de un GH heterólogo tiene lugar la formación de anticuerpos anti-GH que neutralizan su efecto a largo plazo, además de causar complicaciones como diabetes mellitus. En este sentido, es fundamental medir semanalmente la GH, el IGF-1 y la glucemia, pues el tratamiento subsecuente dependerá de la respuesta al tratamiento inicial. Muchos animales tratados no presentan crecimiento significativo si los discos de crecimiento óseo ya se cerraron en el momento de inicio del tratamiento. El pelaje responde principalmente con el crecimiento de pelos primarios.

Alternativamente pueden tratarse perros con enanismo hipofisario utilizando progestágenos sintéticos, pues estas substancias estimulan la secreción endocrina de GH por la glándula mamaria, tanto en machos como en hembras. La administración de acetato de medroxiprogesterona a dosis de 2,5 a 5 mg/kg cada 3 semanas inicialmente, y posteriormente cada 6 semanas, resultó en crecimiento de algunos animales, así como en desarrollo de un pelaje robusto de adulto, sin causar valores excesivos de GH en el plasma, con menor incidencia de efectos colaterales. Sin embargo, la administración crónica de progestágenos está asociada a una serie de efectos indeseables como piodermatitis recidivante, prurito, anormalidades en el esqueleto, tumores de mama e hiperplasia endometrial quística, además de acromegalia y diabetes mellitus. En esta modalidad terapéutica es igualmente importante controlar periódicamente las

concentraciones de GH, IGF-1 y glucosa. Algunos animales podrán necesitar tratamiento con tiroxina, sobre todo en casos donde sea evidente el desarrollo de hipotiroidismo secundario.

El pronóstico es reservado debido a los efectos colaterales del tratamiento y el desarrollo de deficiencias hormonales secundarias. Alrededor de los 3-5 años de edad los animales están calvos, flacos y apáticos, a consecuencia de pérdida progresiva de la función renal, la expansión de eventuales quistes hipofisarios y la pérdida progresiva de las demás funciones pituitarias. En muchas ocasiones los propietarios se ven obligados a solicitar la eutanasia del animal cuando estas complicaciones surgen.

### **HIPERSOMATOTROPISMO**

El hipersomatotropismo, también llamado acromegalia o gigantismo, es un síndrome causado por la excesiva y crónica secreción de GH. El término acromegalia se refiere al crecimiento excesivo (*megalia*) de las extremidades (*acros*) típico de este síndrome. Debido al exceso de GH ocurre un estímulo continuo para el crecimiento de huesos, cartílagos, tejido conjuntivo y vísceras, llevando a signos clínicos de gigantismo y acromegalia. El gigantismo no fue documentado en perros ni gatos adultos, pero resulta de una exposición al exceso de GH durante la infancia, cuando las epífisis están abiertas. En los pacientes con acromegalia, no ocurre crecimiento longitudinal de huesos largos, sino que los huesos membranosos como los del rostro, mandíbula, nariz y vértebras tienden a aumentar de tamaño.

La excesiva secreción de GH suele estar asociada a tumores hipofisarios secretores de GH, siendo más común en felinos, o a elevadas concentraciones endógenas o exógenas de progestágenos, llevando a mayor secreción de GH por la glándula mamaria, más común en perros. En las hembras caninas, problemas que lleven a exceso crónico de progesterona (diestros repetidos y prolongados en perras de edad avanzada, administración de progestágenos como inhibidores de estro), causan inducción de la expresión de GH por la glándula mamaria. La GH mamaria es estructuralmente idéntica a la GH hipofisaria y fisiológicamente tendría un efecto más local sobre la glándula mamaria, preparándola para la lactación al fin del diestro. Filogenéticamente, GH y prolactina son hor-

monas análogas. En los felinos, el origen del hipersomatotropismo, como en humanos, está más relacionado a tumores hipofisarios. De hecho, a pesar de que progestágenos inducen la síntesis de GH por la glándula mamaria de felinos, en esta especie, la producción de GH mamaria no llega a alcanzar niveles sanguíneos al punto de llevar a estados clínicos de acromegalia.

Las principales complicaciones asociadas a la acromegalia son la resistencia a la insulina con desarrollo de diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca secundaria a cardiomiopatía hipertrófica, problemas neurológicos en los casos de compresión del SNC por el tumor hipofisario y artropatías degenerativas.

### Signos clínicos

En todas las especies, la acromegalia surge en pacientes de mediana a avanzada edad, aunque en veterinaria se observa una predilección sexual muy fuerte, al contrario de lo observado en humanos. En los gatos, la acromegalia se presenta en machos en más del 90% de los casos. mientras que 100% de los perros con acromegalia espontánea son hembras. Los primeros signos clínicos evidentes en perros y gatos acromegálicos son el alargamiento de la mandíbula, resultando en prognatismo, el aumento del espacio interdental, el engrosamiento de los accidentes óseos de la cabeza y el aumento del volumen de las patas y de los tejidos blandos de la cabeza y el cuello. La organomegalia y aumento de volumen de los tejidos blandos causan ganancia de peso y abultamiento del rostro y del abdomen. La ganancia de peso puede ser evidente aún en presencia de catabolismo diabético y el engrosamiento de la piel tiende a hacer pliegues en la región del cuello y la cabeza. La hipertrofia de órganos como corazón, riñones, lengua e hígado son típicos en felinos y pueden incluso llegar a ser palpables.

En perros, signos respiratorios (intolerancia al ejercicio, jadeo excesivo y estridores respiratorios) pueden hacerse evidentes debido al aumento de volumen de los tejidos de la orofaringe. Este hallazgo es más raro en gatos, pero signos respiratorios pueden ser evidentes, secundarios a edema pulmonar y derrame pleural derivados de la insuficiencia cardíaca (cardiomegalia) inducida por la GH. Desde el punto de vista metabólico.

la diabetes mellitus insulino-resistente es común en perros y gatos con esta patología, ya que la GH presenta potentes efectos diabetogénicos, causando una disminución en la sensibilidad periférica a la insulina. Como resultado, los animales con hipersomatotropismo pueden presentar grados de intolerancia a glucosa, signos típicos de diabetes (poliuria, polidipsia, polifagia), con necesidad de tratamiento con insulina para el control del trastorno.

Claudicación y dolores articulares pueden ser comunes, secundarios a artropatías degenerativas en pacientes con acromegalia crónica. Clínicamente el disturbio articular tiende a ser grave e incapacitante, siendo resultado del engrosamiento de los cartílagos articulares y ligamentos, así como de los huesos, llevando a distorsión articular. Estos signos articulares son más observados en gatos. Los felinos también sufren con mayor frecuencia cardiomiopatía secundaria a cardiomegalia, lo que provoca ruidos sistólicos, ritmo de galope, y signos de insuficiencia cardíaca congestiva (ascitis, efusión pleural y edema pulmonar). Signos neurológicos son observados apenas en felinos derivados de la expansión del tumor hipofisario sobre el SNC, manifestado por estupor, convulsiones, andar en círculos, cambios de comportamiento y otras anormalidades al examen neurológico.

La poliuria y polidipsia, observadas en perros y gatos como uno de los signos más comunes asociados a acromegalia, están asociadas no solo al estado diabético, que en hembras puede ser revertido luego de la castración y a la reducción de los niveles de progesterona y GH, sino también al aumento de volumen renal con consecuente mayor flujo sanguíneo y tasa de filtración glomerular. A pesar de ello, los gatos pueden desarrollar una insuficiencia renal derivada de glomeruloesclerosis asociada a diabetes no compensada provocando azoemia, proteinuria y signos clínicos de insuficiencia renal.

Con relación al aparato reproductivo, las perras con acromegalia pueden presentar, además de nódulos mamarios como consecuencia del efecto oncogénico de la GH inducida por la progesterona, hiperplasia endometrial quística debido a estimulación excesiva de la progesterona y la GH. Además de estas alteraciones, las perras expuestas a progestágenos exógenos pueden desarrollar hipoadrenocorticismo secundario, pues estos compuestos presentan efectos semejantes a los glucocorticoides, y provocan la inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, causando atrofia bilateral del córtex adrenal. Gatas expuestas a los progestágenos sintéticos son susceptibles a esta alteración, a pesar de no desarrollar acromegalia.

### Diagnóstico

La evaluación laboratorial del paciente acromegálico no presenta ningún hallazgo patognomónico, pero algunas alteraciones son clásicas. La eritrocitosis y leucocitosis moderadas pueden ser evidentes por el estímulo de la GH. Los felinos desarrollan diabetes en prácticamente en el 100% de los casos, encontrándose hiperglucemia y glucosuria derivadas de hipersomatotropismo. Los cánidos desarrollan hiperglucemia en una proporción menor de casos (55%). Los exámenes de evaluación de la función renal pueden evidenciar azoemia en casos más avanzados de insuficiencia renal, así como la presencia de proteinuria secundaria a glomerulopatía. Estos hallazgos relacionados con la función renal son comunes en felinos. Hallazgos relacionados con la función hepática también son diferentes en perros y gatos. Los felinos tienden a presentar aumento moderado de las enzimas ALT y FA, secundario al estado diabético, mientras que los perros pueden presentar aumentos de FA de las isoformas ósea e inducida por corticoides, o también secundario a lipidosis hepática. Otras alteraciones como hipercolesterolemia, hiperproteinemia e hiperfosfatemia pueden ser evidentes. La Tabla 1 presenta los principales hallazgos clínicos y laboratoriales en perros y gatos con acromegalia.

Tabla 1. Principales hallazgos clínicos y laboratoriales en perros y gatos con acromegalia.

HALLAZGO	GATOS	Perros
Poliuria y polidipsia	100%	55%
Glucosuria/hiperglucemia	100%	30%
Insuficiencia renal	50%	raro
Azoemia	50%	raro
Proteinuria	45%	raro

Hiperfosfatemia	65%	raro
Estridores inspiratorios	raro	85%
Artropatías	40%	raro
Signos neurológicos	15%	raro
Hipercolesterolemia	45%	raro
Actividad elevada de ALT	30%	raro
Actividad elevada de FA	10%	70%
Eritrocitosis	35%	raro

El diagnóstico por imagen es útil en la identificación de aumentos de volumen óseo y de tejidos blandos, así como en la evaluación de las articulaciones, especialmente en felinos. Ecografías y radiografías ayudan también en la demostración de organomegalia. En felinos, las imágenes de resonancia magnética y tomografía computadorizada son útiles en la identificación y caracterización de tumores hipofisarios.

El diagnóstico definitivo se basa en la concentración de GH en el plasma, lo que no es fácil por la escasa disponibilidad de esta determinación para cánidos. La determinación de valores elevados de IGF-1 refleja la magnitud de la secreción de GH en las últimas 24 horas. A pesar de esto, pueden tener lugar falsos positivos, como en el caso de gatos diabéticos. De cualquier forma, en ausencia de pruebas disponibles de GH y/o IGF-1 se puede llegar al diagnóstico en perros en base a las evidencias clínicas y laboratoriales, así como al histórico de exposición a progesterona, y exclusión de hiperadrenocorticismo. La mejora clínica después de retirada la exposición a progesterona confirma el diagnóstico. En felinos, el diagnóstico puede ser obtenido también en base a los hallazgos laboratoriales y clínicos, exclusión de patologías tiroideas y adrenales, detección de masas hipofisarias en imágenes de tomografía computadorizada o resonancia magnética.

### **Tratamiento**

En perros, el tratamiento de la acromegalia consiste en evitar la exposición a progesterona o bien la castración. Los pacientes presentan respuestas clínicas buenas, aunque la diabetes mellitus puede ser permanente, a pesar de haber remisión en la mayoría de los casos. Los signos asociados a proliferación de tejidos blandos tienden a resolverse, pero las alteraciones óseas pueden persistir.

En gatos, el tratamiento debe ser dirigido para intentar resolver la hipersecreción de GH, lo que es difícil en la mayoría de los casos. La terapia más efectiva es la radioterapia, una vez que los tumores hipofisarios de gatos responden de forma excelente a esta modalidad terapéutica. Sin embargo, es una tecnología poco disponible, necesita de un período grande de permanencia en el hospital, exige anestesia, presenta coste elevado y puede presentar resultados imprevisibles. Además, la respuesta clínica es lejana en el tiempo, y puede haber recidiva después de 6 a 18 meses.

La hipofisectomía se presenta también como una alternativa terapéutica, pero la disponibilidad de cirujanos capacitados para ejecutar el procedimiento también es limitada, además de los riesgos elevados asociados a la cirugía. Las opciones de tratamientos médicos en general son poco eficaces, pero pueden aplicarse. En humanos, drogas como la octreotida (análogo sintético de la somatostatina que actúa inhibiendo la secreción de GH y reduciendo el tamaño tumoral), el pegvisomanto (antagonista del receptor de GH) y la seleginina (que también se utiliza en la enfermedad de Parkinson), L-deprenil (actúa aumentando la dopamina, inhibiendo así la secreción de GH) han sido aplicadas con éxito. No obstante, la aplicación de esos tratamientos en felinos no ha demostrado eficacia satisfactoria. No hay en la literatura consultada ningún caso en el que se emplease el pegvisomanto para el tratamiento de gatos con acromegalia.

El pronóstico del trastorno en perros es favorable, una vez retirada la progesterona endógena o exógena, lo que resulta en una mejora clínica del paciente, mientras que los felinos no tratados presentan una vida media alrededor de 20 meses, yendo a óbito o eutanasia por complicaciones como insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca y síntomas neurológicos.

#### TRASTORNOS DE LA VASOPRESINA

Tumores no funcionales de la hipófisis pueden causar compresión de las neuronas neuro-secretoras y disminución de la secreción de vasopresina, lo que resulta en aumento de la excreción de orina. En esos casos, el animal presenta otros signos clínicos relacionados con hipopituitarismo,

tales como caquexia, depresión, ceguera, atrofia gonadal e hipoglucemia. El trastorno en la secreción de vasopresina o en su acción sobre las células-diana causa diabetes insípida, y la etiología puede deberse a neoplasias, lesiones traumáticas, hemorragia, proliferación glial del sistema neuro-hipofisario o a defectos bioquímicos heredados sobre la biosíntesis de la vasopresina o de las neurofisinas. Los animales con diabetes insípida excretan grandes volúmenes de orina hipotónica que obligan a la ingestión de grandes cantidades de agua (polidipsia) para evitar la deshidratación y la hiperosmolaridad de los fluidos corporales. En el perro ha sido observado el síndrome de ADH o síndrome de Schwartz-Bartter, consistente en un exceso de vasopresina (hormona antidiurética) que se caracteriza por una hiponatremia.

## TRASTORNOS DE HORMONAS DEL TEJIDO ADIPOSO

El tejido adiposo está distribuido por todo el organismo y dividido en diferentes depósitos sin conexión física entre sí: siendo la actividad secretora regulada por mecanismos hormonales no totalmente esclarecidos. La mayoría de las adipocitocinas no son producidas solamente en el tejido adiposo, lo que hace difícil la determinación del papel de este tejido en la concentración sérica de éstas sustancias. La función endocrina del tejido adiposo se hace más evidente a través de la producción o regulación anormal que las adipocitocinas tienen ante la obesidad. En humanos obesos y en diversos roedores, la falta de regulación de estas adipocinas está implicada en la presentación de una serie de co-morbilidades asociadas a la obesidad, como el síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, aterosclerosis, enfermedades cardíacas e incluso cáncer. La gran mayoría de las adipocitocinas cuando se encuentran en exceso presentan efectos deletéreos al organismo, estando la obesidad asociada a la mayor expresión y secreción de estas substancias. Actualmente se ha estudiado a estas moléculas como marcadores del riesgo de complicaciones asociadas a la obesidad. A pesar de esto, los estudios sobre estas sustancias en perros y gatos están apenas comenzando y tienen poca aplicación clínica.

Las *adipocinas* con función inmunológica son la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y los factores de complemento B, C3 y D (adipsina). Estas proteínas son producidas por los adipocitos frente a estados inflamatorios o infecciosos, contribuyendo a la inflamación sistémica, además de presentar efectos locales. Se considera que la obesidad está asociada a un proceso inflamatorio crónico. El TNF- $\alpha$ , además de sus funciones inmunológicas pro-inflamatorias, presenta la capacidad de disminuir la sensibilidad a la insulina por reducir la expresión y translocación de GLUT-4 en la membrana celular, además de perjudicar la fosforilación del receptor de insulina, así como de algunos substratos intracelulares. Adicionalmente, el TNF- $\alpha$  está asociado a la menor diferenciación de pre-adipocitos, estímulo a la apoptosis y a la lipólisis. El TNF- $\alpha$  está aumentado en la obesidad, y reduce sus concentraciones después de la pérdida de peso, por lo que se cree que sus efectos sean más autocrinos y paracrinos.

La IL-6 es otra citocina pro-inflamatoria producida especialmente por la grasa visceral, y presenta efectos metabólicos como inhibición de la lipasa lipoproteica y estímulo a la lipólisis. Sus niveles están aumentados en la obesidad y se reducen con el adelgazamiento, pudiendo ser usada como un marcador de resistencia a la insulina.

En humanos, hay una fuerte asociación entre la obesidad y el riesgo cardiovascular, dependiente sobretodo, de la grasa visceral, observándose reducción del riesgo asociada a la pérdida de peso, acompañado de reducción en la presión arterial, lipoproteínas LDL y colesterol total. Con relación a las adipocinas con función cardiovascular se observa que el tejido adiposo presenta todos los componentes del eje renina-angiotensina. La angiotensina II induce la diferenciación de los pre-adipocitos y lipogénesis en los adipocitos. Además, se demostró que el tejido adiposo puede secretar angiotensinógeno de acuerdo con el estado nutricional, y que la aldosterona puede promover insulino-resistencia. Otra adipocina relacionada con efectos cardiovasculares es el PAI-1 (inhibidor de la activación del plasminógeno-1), una proteína anti-fibrinolítica producida por el hígado y el tejido adiposo. En la obesidad, el tejido adiposo secreta gran cantidad de PAI-1, lo que está asociado a infarto agudo del miocardio y trombosis venosa. Esta molécula es un promotor de la atero-

génesis por la mayor deposición de fibrina y plaquetas en el ateroma en formación. En animales no es común la aterosclerosis, salvo condiciones raras asociadas a hipotiroidismo o hiperadrenocorticismo. Esto acontece porque la principal lipoproteína del perro es la HDL, que tiene efectos protectores. Trastornos como hipotiroidismo y síndrome de Cushing causan reducción de los niveles de HDL, con aumento concomitante de LDL. En el caso concreto del síndrome de Cushing ésta puede ser una de las posibles explicaciones para el alto riesgo de tromboembolismo, una vez que la secreción de PAI-1 es estimulada por corticoides, además de ser la grasa visceral la principal fuente de PAI-1 en la obesidad.

Diversas adipocinas presentan efectos metabólicos regulando el metabolismo lipídico. Normalmente el tejido adiposo recibe nutrientes durante el período postprandial y libera nutrientes a los tejidos periféricos en períodos de ayuno. Sin embargo, este flujo se encuentra alterado en la obesidad porque existe una compleja red de comunicación entre los tejidos insulino-sensibles, y cada vez más evidencias indican que el tejido adiposo podría ser el principal regulador metabólico de esos tejidos. En este grupo de adipocinas con efectos metabólicos se pueden citar también los ácidos grasos libres (AGL), la adiponectina, la resistina, el péptido relacionado al agouti (AGRP) y la visfatina.

Los ácidos grasos libres (AGL) pueden tener su origen en la dieta, el hígado o en la degradación de los triglicéridos. Diversas evidencias señalan que hay un efecto deletéreo de los AGL sobre la sensibilidad y acción de la insulina, ya que inhiben la secreción de insulina por las células betapancreáticas, pudiendo inclusive estimular vías de apoptosis celular.

La adiponectina es una proteína expresada por los adipocitos y su producción depende del estado nutricional, siendo la única adipocitocina que reduce su concentración frente a la obesidad. También es la única adipocitocina descrita con efectos beneficiosos, pues presenta efectos anti-aterogénicos, además de potenciar la acción de la insulina en el control del metabolismo lipídico y glucídico. En el hígado, la adiponectina tiene un efecto semejante al de la insulina al estimular la oxidación de las grasas e inhibir la producción de glucosa hepática. Además, el tejido muscular oxida más grasas en respuesta a la adiponectina. Otro papel importante de esta adipocina es su efecto inhibidor sobre la expresión

y acción del TNF- $\alpha$ , constituyendo así un papel anti-inflamatorio, pues la adiponectina también reduce la producción de IL-6. Este efecto anti-inflamatorio es reforzado porque la adiponectina antagoniza la IL-1 e induce la expresión de IL-10, una citocina anti-inflamatoria. Actualmente la adiponectina es muy estudiada, buscándose aplicaciones prácticas de su medición en el plasma, así como su aplicación terapéutica. La administración de adiponectina puede promover reversión de la resistencia a insulina en situaciones como la obesidad. Uno de los efectos atribuidos a las tiazolidinedionas (TZD) es promover la elevación de la adiponectina en el plasma. Las TZD pueden ser utilizadas en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, siendo la elevación de la adiponectina uno de sus efectos farmacológicos. En perros se demostró una correlación inversa entre leptinemia y adiponectinemia, quedando claro el papel de la adiponectina con el metabolismo lipídico.

La resistina es una citocina expresada principalmente por células sanguíneas mononucleares (monocitos y macrófagos), aunque también se expresa en cantidades menores en el tejido adiposo. La resistina presenta un efecto inhibitorio sobre la diferenciación de los adipocitos, y parece presentar un papel en la inducción de la resistencia a la insulina presente en la inflamación. A pesar de esto, no se pudo demostrar que tenga algún efecto sobre la captación de glucosa en los adipocitos.

El AGRP, una proteína expresada en tejido adiposo subcutáneo y visceral, puede determinar el peso corporal del individuo al antagonizar el efecto de la hormona estimulante de los  $\alpha$ -melanocitos ( $\alpha$ -MSH) en el hipotálamo, afectando así el apetito y el metabolismo. La visfatina es una proteína expresada por el tejido adiposo visceral y presenta un efecto semejante a la insulina al unir y activar el receptor de insulina.

A pesar de los efectos endocrinos de las adipocinas citadas, ninguna de estas proteínas presenta un eje tan bien descrito y consolidado como la leptina, una hormona descrita inicialmente en los años 1990. El nombre leptina tiene su origen en la palabra griega leptos que significa flaco. El origen de esta nomenclatura fue la descripción de ratones deficientes en leptina asociado a obesidad mórbida. Rápidamente la industria farmacéutica consideró que estaría resuelta la pandemia de obesidad que hoy asola los sistemas de salud, una vez que la administración de

leptina a esos ratones previno la obesidad y estimuló la pérdida de peso. Sin embargo, estudios mostraron que la leptina es una proteína expresada casi exclusivamente por el tejido adiposo en respuesta a alteraciones celulares secundarias al efecto de la insulina, actuando como indicador del estado nutricional. Existe una correlación directa entre la masa adiposa y la concentración de leptina en la sangre, es decir, cuanto más gordo sea el individuo, mayor será la concentración de leptina. De esta forma, es evidente que la deficiencia de leptina no era la causa de la obesidad, una vez que pacientes obesos presentan hiperleptinemia, salvo en síndromes genéticos asociados a deficiencia primaria parcial o absoluta de leptina.

La leptina actúa sobre diversos tejidos influenciando numerosos procesos metabólicos, como la fertilidad y el sistema inmune, además de regular los depósitos de grasa. Uno de los blancos de la leptina es el hipotálamo, donde la unión de la insulina a su receptor informa sobre la cantidad de depósitos de grasa. Esta información referente a la cantidad de tejido adiposo puede activar las vías anorexígenas (inhibidoras del apetito) y de gasto energético, o sea, una elevación en los niveles de leptina sirve como una señal para el hipotálamo, informando que existen reservas adecuadas de energía, y que debe cesar la ingestión de alimentos y estimular el gasto energético. La cuestión del control del apetito es cumplida por la liberación, estimulada por la leptina, de neuropéptidos anorexígenos como la CRH, α-MSH y el CART (transcrito relacionado a cocaína y anfetamina). Además, la leptina inhibe la síntesis y liberación de neuropéptidos oroxígenos (estimuladores del apetito) como el AGRP v el neuropéptido Y (NPY). El estímulo al gasto energético es mediado por la liberación de TRH, activando el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, con la T<sub>a</sub> activando procesos metabólicos en tejidos periféricos. De esta forma, es evidente que la obesidad está asociada muchas veces a la resistencia central a insulina, debido al menor transporte de leptina para el SNC y la menor activación del receptor de leptina en el hipotálamo.

Ya fue demostrado que la leptina presenta un papel central en la fertilidad, influenciando la liberación de GnRH y consecuentemente de LH y FSH. Así, la leptina sirve como un indicador del estado nutricional para la actividad reproductiva, siendo fundamental para el desarrollo de la pubertad y retomada de la actividad sexual después de períodos de anestro. Además de estos efectos, la leptina tiene una acción inmuno-reguladora con efectos pro-inflamatorios y moduladores del sistema inmune. Periféricamente una de las acciones más importantes estimuladas por la leptina, es la inhibición de la síntesis y secreción de la insulina. Así, existe un eje hormonal llamado eje adipo-insular, pues la insulina estimula la síntesis de leptina y la leptina contra-regula a la insulina. Mutaciones en el gen de la leptina o en su receptor, así como ciertos polimorfismos pueden estar asociados a la obesidad polifágica e infertilidad.

Estudios en perros evidenciaron mayores concentraciones de leptina en perros con hipotiroidismo, así como en la endotoxemia, situaciones asociadas a la mayor liberación de hormonas de estrés, mediadores pro-inflamatorios y marcadores de daños renales y hepáticos. El mecanismo de resistencia a la leptina está asociado al menor transporte de leptina por la barrera hemato-encefálica. A pesar de que en humanos hay una tendencia a valores de leptinemia mayores en mujeres por la mayor adiposidad fisiológica, estudios no demostraron diferencias significativas en la leptinemia de perros en relación a edad, sexo y raza.

Aunque la leptina es la clásica hormona asociada al tejido adiposo como tejido endocrino, este tejido presenta la capacidad de realizar interconversión de hormonas esteroides. Además de ocurrir conversión de cortisona a cortisol, en el tejido adiposo también puede ocurrir interconversión de hormonas sexuales. Tanto la vía que cataliza la conversión de androstenediona en testosterona puede estar más activa en la obesidad femenina, como la vía que cataliza la conversión de androstenediona y de testosterona en estrona y estradiol respectivamente, puede estar más activa en individuos obesos del sexo masculino. El resultado es una posible masculinización de hembras obesas y feminización de machos obesos.

# DISTURBIOS RELACIONADOS A LAS HORMONAS SEXUALES

En los disturbios relacionados a las hormonas sexuales, se pueden observar diversas alteraciones, especialmente dermatológicas. Las anormalidades en el pelaje son causas comunes de preocupación de propietarios y pueden indicar estadios iniciales de otras enfermedades. Disturbios relacionados con las hormonas gonadales son derivados de quistes o tumores ováricos en las hembras, o tumores testiculares en los machos. Las repercusiones cutáneas asociadas a estos disturbios envuelven como alteración patológica típica la alopecia atrófica, que es la causa más común de alopecia bilateral en perros. Se observa un crecimiento piloso anormal, con una fase anágena (fase de crecimiento del pelo) más corta y una fase telógena (fase de reposo folicular donde no hay crecimiento) más prolongada. El resultado es que los pelos quedan en una situación de latencia, con atrofia/displasia folicular.

En el abordaje diagnóstico de estos casos es importante considerar que las anormalidades dermatológicas están asociadas a otras alteraciones clínicas y laboratoriales. También, qué diagnósticos diferenciales deben ser evaluados, ya que la alopecia puede ser derivada de enfermedades dermatológicas parasitarias, alérgicas, endocrinas o incluso neoplásicas. No obstante, la presencia de alopecia simétrica bilateral sin historia o evidencias clínicas de inflamación puede indicar una enfermedad sistémica. La ausencia de prurito en una alopecia simétrica bilateral, con pelos fácilmente depilables y disturbios variables de pigmentación de la piel y de los pelos es la presentación clásica de atrofia de los folículos pilosos asociada a disturbios hormonales. De cualquier forma, se deben considerar causas no hormonales de alopecia, como la alopecia de disolución de color y las displasias foliculares que pueden tener una presentación similar.

#### **Tumores testiculares**

Los tumores testiculares que afectan a los perros son los sertoliomas, leydigomas y seminomas. Los sertoliomas están asociados a signos clínicos de hiperestrogenismo o síndrome de feminización, ya que son células productoras de estrógenos. Los leydigomas están asociados a síndromes de masculinización, caracterizados por hiperandrogenismo. Clínicamente es importante evaluar los grupos de riesgo, ya que estos tumores son observados en animales con criptorquidia. Así, dependiendo de la producción hormonal del tumor testicular, pueden esperarse dos síndromes distintos: de androgenización y de feminización.

## Síndrome de androgenización

Perros con signos de hiperandrogenismo o síndrome de masculinización pueden llegar a la consulta en función de lesiones dermatológicas con alopecia simétrica bilateral. La causa está asociada a la presencia de un leydigoma, aunque va fue reportada la androgenización secundaria a un seminoma. Además de la alopecia y eventual hiperpigmentación, perros con hiperandrogenismo presentan seborrea oleosa como una complicación dermatológica asociada. Los andrógenos presentan un efecto estimulador sobre las glándulas exocrinas y mayor secreción de sebo cutáneo, así como mayor proliferación y secreción de las glándulas de la región perianal. La testosterona es una hormona clásicamente asociada al comportamiento viril del macho, así como a agresividad y dominancia. Desde el punto de vista de comportamiento, es común la queia, por parte de los propietarios, de agresividad, dominancia y territorialismo aumentados, así como una libido exacerbada, evidenciada por masturbación, tentativa de montar hembras fuera de estro o incluso montar a otros machos.

Una evaluación ecográfica del paciente puede evidenciar prostatopatías, como la hiperplasia prostática benigna, asociada muchas veces a quistes o abscesos prostáticos. Por ecografía también es posible evaluar la presencia de masas tumorales en los testículos, así como alteraciones del parénquima testicular, asociado a degeneración/atrofia testicular. Clínicamente se pueden detectar algunas de estas alteraciones a la palpación testicular y palpación prostática por palpación digital ano-rectal, lo que puede ser fácilmente realizado en pacientes de porte medio a grande.

La mayor producción de andrógenos por el tumor puede provocar un feedback (retroalimentación) negativo(a) en el hipotálamo, causando menor secreción de GnRH y, por lo tanto, de LH y de FSH, lo que lleva a atrofia del parénquima no afectado. A veces el tumor no produce un andrógeno activo, como la testosterona, sino un precursor androgénico como la androstenediona o la dehidroepiandrosterona (DHEA). Estos precursores androgénicos no activan de forma eficiente el receptor, aunque en los tejidos periféricos pueden sufrir conversión a formas biológicamente más activas.

La determinación sérica de andrógenos difícilmente tendrá algún valor diagnóstico por causa de diversos factores como fluctuaciones en la secreción diaria, interconversión entre hormonas esteroides, enorme variedad de productos de secreción, así como porque muchas veces el disturbio no está relacionado con la excesiva secreción o transformación de determinada hormona, sino que con alteraciones en los receptores que pueden estar más sensibles a una determinada hormona. En la bioquímica clínica, se puede observar hiperlipidemia. La realización de biopsias de piel tiende a evidenciar hallazgos comunes a enfermedades endocrinas, como hiperqueratosis ortoqueratótica, melanosis epidérmica, atrofia de folículos y glándulas foliculares, folículos en telágeno e hiperqueratosis perifolicular.

El diagnóstico definitivo será confirmado después de la castración y posterior resolución de los síntomas. A partir de 1 a 3 meses después de la cirugía ya es posible observar la reducción del tamaño prostático y la reversión de la hiperplasia perianal. Igualmente, el crecimiento piloso debe ser observado de 3 a 6 meses posteriores. Los signos de comportamiento tienden a ser los primeros en revertir, pero algunos animales pueden mantener el hábito de la masturbación.

#### Síndrome de feminización

El síndrome de feminización es derivado de un sertolioma productor de estrógenos. Clínicamente las alteraciones cutáneas podrán estar asociadas a signos de feminización como atracción de otros machos, permisividad a la monta de otros machos, ginecomastia, pene pendular, atrofia testicular, discromia y baja libido. Laboratorialmente la mayor producción de estrógenos puede ser sugerida por la observación de anemia, trombocitopenia y leucopenia (pancitopenia) por el efecto mielosupresivo asociado a los estrógenos. Las consideraciones en cuanto a mediciones hormonales sigue la misma lógica que en relación a andrógenos. A pesar de que se pueden detectar elevadas concentraciones de estrógenos en perros con síndrome de feminización, muchos perros acometidos presentan valores normales de estradiol, pues otras hormonas estrogénicas pueden estar siendo secretadas (estrona, estriol). Aquí, el defecto puede ser secundario a la conversión periférica de precursores androgénicos a estrógenos debido a la mayor actividad periférica de la enzima aromatasa. La castración debe ser tenida como tratamiento patrón de este tipo de paciente, especialmente si no hay evidencias de metástasis. A veces los testículos quedan retenidos en el tejido subcutáneo o intra--abdominal. El uso de progestágenos como el acetato de megestrol y la medroxiprogesterona, a pesar de presentar efectividad terapéutica por sus efectos anti-androgénicos y anti-estrogénicos debe ser evitado, o reservado a situaciones específicas, debido a sus efectos deletéreos.

### Disturbios ováricos

Los disturbios ováricos están asociados a cuadros clínicos de hiperestrogenismo derivados de quistes foliculares o tumores ováricos. Sin embargo, algunos tumores ováricos más raros, como el tumor de células de Sertoli/Leydig, que tiene origen en remanentes de células con potencialidad masculina después de los estadios de desarrollo y diferenciación sexual durante la vida fetal, pueden secretar andrógenos además de estrógenos. En hembras, el hiperestrogenismo se manifiesta por signos clínicos como ciclos irregulares, ninfomanía, edema vulvar (con secreción vaginal sero-sanguinolenta), ginecomastia, discromia intensa, alopecia simétrica e hiperpigmentación difusa.

La presentación de signos clínicos de hiperestrogenismo en perras jóvenes está asociada a quistes foliculares, mientras que en perras de mediana a avanzada edad, el origen del problema puede ser un tumor ovárico. Los tumores de células de Sertoli/Leydig pueden presentar una intensa actividad estrogénica y/o androgénica. El tratamiento pretende la eliminación del origen del problema y la ovariectomía asociada a histerectomía es altamente aconsejable.

## Alopecia X

La Alopecia X es un término genérico usado para clasificar una serie de dermatosis sin mayor comprometimiento sistémico, que se caracterizan por alopecia no pruriginosa e hiperpigmentación. Esta condición es más observada en perros Pomerania, Chow-Chow y Poodles (Caniche) adultos entre 1 e 5 años de edad, tanto en machos como en hembras castrados y no castrados. La alopecia simétrica envuelve el tronco, la cara caudal de los miembros posteriores, la región perineal y el cuello. También, se notan alteraciones en la calidad y coloración del pelaje.

El origen del problema no es conocido y varias sinonimias se relacionan con este síndrome, tales como desbalance de hormonas sexuales adrenales, dermatosis responsiva a la hormona del crecimiento, hiposomatotropismo, dermatosis responsiva a la castración, hiperplasia adrenal congénita y pseudo-síndrome de Cushing. A pesar de ello, se cree que la Alopecia X es derivada de un componente hereditario asociado a la sensibilidad alterada de los receptores hormonales en los folículos pilosos.

El diagnostico de Alopecia X es confirmado tras excluir otros trastornos hormonales como hiperadrenocorticismo e hipotiroidismo, así como enfermedades dermatológicas. La biopsia de piel es fundamental, y el examen histopatológico tiene utilidad ya que descarta otros cuadros de presentación similar como la displasia folicular y la alopecia estacional del flanco. El resultado de la evaluación histológica de estos animales evidencia un patrón asociado a endocrinopatías (discreta atrofia y acantosis de la epidermis y del epitelio folicular, hiperpigmentación, teleogenización de los folículos pilosos). Un hallazgo sugestivo aunque no patognomónico de Alopecia X es la presencia de "folículos en llama", una alteración caracterizada por proyecciones de queratina a partir del tricolema. Desde el punto de vista laboratorial, ninguna anormalidad clínicopatológica suele estar presente. La respuesta terapéutica confirmará el diagnóstico en la mayoría de los casos.

Con la posibilidad de tratarse de un hiperadrenocorticismo atípico o moderado, se ha propuesto la realización de un test de estimulación con ACTH, con la medición no solo de cortisol, sino también de precursores esteroides como la androstenediona, DHEA y 17-hidroxiprogesterona, antes y después de la administración de ACTH. Además de onerosa, esta evaluación puede generar datos bastante inconsistentes. La medición de estradiol, testosterona y progesterona antes y después de la administración de ACTH también fue propuesta como una forma de evaluar la existencia de una hiperfunción adrenal y esteroidogénesis anormal. A pesar de ya estar demostrada la relación entre elevadas concentraciones de 17-hidroxiprogesterona en perros con Alopecia X, el papel de esta hormona en la caída de cabellos es desconocida. Cerca de 30% de los casos presentan bajas concentraciones de GH.

Una teoría relaciona la Alopecia X con la calvicie androgenética de humanos. Hombres jóvenes adultos pueden desarrollar de forma hereditaria y dependiente de producción y sensibilidad periférica a andrógenos,

distintos patrones de alopecia dependiente de la distribución de receptores hormonales. Así como la Alopecia X, la calvicie humana no pasa de un problema estético, y muchos propietarios así lo entienden y aceptan esta condición. No obstante, algunas medidas terapéuticas pueden ser tomadas, con éxito expresivo en algunas de ellas. Por ejemplo, la castración puede resultar en el nuevo crecimiento piloso con cobertura total permanente o temporal en hasta el 75% de los casos. La administración de GH en dosis de 0,15 U puede ser hecha por vía subcutánea cada 2-3 días durante hasta 6 semanas, resultando en mejora clínica en algunos casos. El uso de GH puede causar diabetes y otras complicaciones, además de ser una medicación controlada y de coste bastante elevado. El tratamiento de los animales con mitotano o trilostano, de forma semejante al tratamiento del síndrome de Cushing, puede ser útil, con casos exitosos debido a la reducción en los niveles de 17-hidroxiprogesterona y cortisol. No obstante, pacientes sometidos a este tipo de terapia tienen necesidad de monitoreo periódico debido al riesgo de hipoadrenocorticismo, una complicación potencialmente fatal e innecesaria frente a un problema meramente estético.

La melatonina ha sido considerada una de las primeras opciones terapéuticas en perros con Alopecia X, ya que presenta éxito terapéutico en hasta el 50% de los casos, sin presentación de efectos colaterales. La melatonina es una hormona, producida por la glándula pineal durante la noche y presenta un efecto anagénico en los folículos pilosos, además de afectar la secreción y control de varias hormonas sexuales. La dosis es de 3 a 6 mg por animal de una a dos veces por día, hasta por dos meses.

## Alopecias secundarias a castración

Raramente se puede observar el surgimiento de alopecia bilateral simétrica y discretas alteraciones como la hiperpigmentación en perros y perras, castrados jóvenes, después de determinado período de tiempo, con inicio de los síntomas al comenzar la edad adulta. La distribución de la alopecia es bastante similar a las ya descritas, tratándose únicamente de un problema estético, sin que haya signos de enfermedades sistémicas. También puede haber aclaramiento del pelaje (discromia), y las hembras tienden a presentar vulva y mamas infantiles. El tratamiento de

estas condiciones puede ser realizado a través de reposición hormonal con estrógenos como dietilbestrol o andrógenos como metiltestosterona. No obstante, la respuesta clínica es variable e imprevisible y estos esteroides presentan efectos colaterales como hepatotoxicidad en el caso de andrógenos y mielosupresión en el caso de estrógenos.

# TRASTORNOS DE LA GLÁNDULA TIROIDES

Los trastornos de la glándula tiroides son más comunes en los pequeños que en los grandes animales. En estos últimos tiene mayor importancia la deficiencia nutricional de yodo que puede llevar a signos clínicos compatibles con hipotiroidismo.

## **HIPOTIROIDISMO**

El hipotiroidismo es un trastorno endocrino común en perros, y extremadamente raro en gatos, siendo muy desafiador su diagnóstico. Sin embargo, una vez diagnosticado y adecuadamente tratado, presenta un excelente pronóstico. Se considera la endocrinopatía más común en perros, estimándose su prevalencia en torno al 0,2-0,6% de la población canina. Algunas razas presentan mayor predisposición, a pesar de ser un trastorno común en cualquier raza. Los perros afectados son de media a avanzada edad, con un promedio de 7 años de edad al diagnóstico, aunque en algunos casos el diagnóstico puede ser hecho en perros más jóvenes. Algunos estudios evidenciaron mayor riesgo en hembras castradas que en machos, a pesar de que, en general, la presentación del trastorno parece tener distribuciones similares entre machos y hembras. Perros de razas grandes tienden a desarrollar los síntomas más jóvenes.

## Etiopatogenia

El hipotiroidismo puede ser consecuencia de trastornos primarios del tiroides o secundaria por lesión hipotalámo-hipofisaria. En perros adultos con hipotiroidismo espontáneo, la gran mayoría de los casos puede ser considerado como primario. El proceso es lento y progresivo, llevando a la total destrucción del parénquima glandular a lo largo de meses o años

de evolución. No obstante, se cree que los signos clínicos de hipotiroidismo solo se vuelven evidentes cuando el 75% del parénquima glandular está afuncional. Pueden ser diferenciadas dos causas de hipotiroidismo primario: la tiroiditis linfocítica y la atrofia idiopática.

La tiroiditis linfocítica en los perros es parecida con la enfermedad de Hashimoto en los humanos, estando asociada a aspectos genéticos. El proceso representa una alteración auto-inmune donde ocurre ataque a la glándula tiroides y sus componentes, resultando en infiltración linfocítica, macrofágica y plasmocítica en el parénquima glandular con consecuente substitución de los folículos por tejido conjuntivo fibroso; lo cual parece ser más común en ciertas razas como el Boxer. La medición de auto-anticuerpos anti-tiroglobulina (TgAA) puede auxiliar en la identificación de perros con el proceso de tiroiditis en desarrollo, aunque sin signos clínicos evidentes.

La atrofia idiopática es de etiología desconocida, aunque sea conocido que no involucra la secreción de TSH. Es responsable casi prácticamente de todos los demás casos de hipotiroidismo primario no causados por tiroiditis. Se caracteriza por la degeneración del tejido glandular, que es substituido por tejido adiposo sin presencia de infiltrado inflamatorio. Muchos autores consideran que la atrofia idiopática de tiroides puede, en realidad, ser una etapa bastante avanzada de la tiroiditis linfocítica, y que en el momento de la evaluación no habría más infiltrados inflamatorios ya que el proceso auto-inmune habría ocurrido mucho tiempo antes. Esta hipótesis está sustentada por la edad más joven con la cual los animales presentan la tiroiditis linfocítica en comparación con perros con atrofia de tiroides. La atrofia idiopática ocurre con más frecuencia en perros de las razas Doberman Pinscher, Beagle y Golden Retriever.

Otras causas involucradas en el hipotiroidismo primario son tumores destructivos, iatrogenia por tratamiento de hipertiroidismo felino o de tumores de tiroides caninos y defectos congénitos o por deficiencia de yodo en la alimentación (bocio). En el hipotiroidismo primario hay abundante secreción de TSH en un esfuerzo para compensar la deficiencia de tiroides.

El hipotiroidismo secundario o central por lesiones hipotálamo-hipofisarias es poco común. En estos casos, la reducida secreción de

TSH resulta en la falta de estimulación adecuada de la glándula tiroides siendo observados folículos distendidos llenos de coloide con células foliculares planas, que reflejan la degeneración y atrofia del epitelio glandular. Esta forma de presentación del trastorno representa cerca del 5% de los casos de hipotiroidismo espontáneos. Las causas más comunes de secreción reducida de TSH están asociadas a tumores hipofisarios, deficiencia congénita de TSH o hipofisectomia, o secundaria a un hiperadrenocorticismo o por uso crónico de glucocorticoides. La deficiente producción hipotalámica de TRH no fue descrita en perros, a pesar de ser bien conocida en humanos.

El hipotiroidismo congénito es una anormalidad rara en medicina veterinaria, aunque puede estar siendo subestimado pues la mayoría de los cachorros afectados nacen muertos o viven poco tiempo, con lo cual no se identifica la causa de la muerte. El proceso patológico envuelve hipoplasia, aplasia y disgenesia. Los perros que sobreviven desarrollan un cuadro típico reconocido como cretinismo. Los animales tienen baja estatura y presentan malformaciones (disgenesia epifisiaria, atraso en la maduración de la epífisis, macroglosia, macrocefalia, retardo en la erupción de los dientes). Artritis crónicas son comunes en los animales que sobreviven como consecuencia de las malformaciones óseas. En cachorros afectados la concentración sérica de  $\rm T_4$  es de 2 a 5 veces mayor que en los adultos.

A pesar de que el hipotiroidismo es considerado el trastorno hormonal más común en perros, los felinos raramente desarrollan este disturbio. La presentación natural puede estar asociada a un problema congénito (agenesia, disgenesia o dishormonogénesis). La tiroiditis linfocítica, de forma semejante a la observada en el perro fue descrita. Sin embargo, la causa más común de hipotiroidismo felino es la destrucción o retirada de la tiroides después del tratamiento con yodo radioactivo o cirugía para hipertiroidismo.

Los signos clínicos observados en cachorros de gato con hipotiroidismo congénito varían desde la reducción de la tasa de crecimiento después de 4 semanas de vida, enanismo desproporcionado, letargo, retardo mental, bradicardia, hipotermia, estreñimiento y pérdida de peso, hasta orejas pequeñas, dificultad en la erupción de los dientes permanentes y retardo en el cierre de las epífisis. Felinos con hipotiroidismo congénito viven menos de 4 meses, aunque animales hipotiroideos con actividad deficiente de la peroxidasa pueden desarrollar bocio y compensar la falta de hormonas en el plasma. Gatos que manifiestan el trastorno en la fase de adulto presentan seborrea seca, pelos sin brillo, letargo, depresión, ganancia de peso, hipotermia y bradicardia. La presentación de mixedema también puede ser observada.

En rumiantes, ocurre un defecto congénito en la producción de tiroglobulina, proteína almacenadora de hormonas del tiroides, causando hipotiroidismo. El proceso acontece por un problema en la transcripción del RNAm de la tiroglobulina.

El hipotiroidismo por falta de yodo puede ocurrir por la no suplementación de este mineral en la sal. La falta de yodo impide la producción de las hormonas del tiroides, pero no de tiroglobulina. Por efecto feedback negativo, ocurre un incremento en la producción de TSH, induciendo la producción de elevadas cantidades de tiroglobulina, con aumento del tamaño de la glándula. Este aumento puede causar dificultad respiratoria y de deglución, así como estasis sanguínea al comprimir las venas yugulares.

Algunas substancias conocidas como bociogénicas, alteran la síntesis, liberación o acción de las hormonas del tiroides. Entre ellos están los tiocianuros, producidos en el rumen por la digestión de plantas con glucósidos cianogénicos (trébol blanco, sésamo, soja), la goitrina, presente en las plantas crucíferas del género Brassica (repollo, col, brócoli) y la mimosina, aminoácido presente en la leguminosa Leucaena leucocephala. El exceso de yodo derivado del exceso de ingestión de algas secas o de intoxicaciones con desinfectantes que contienen yodo en su formulación, causa bocio porque interfiere en la biosíntesis de las hormonas del tiroides.

Las substancias bociogénicas pueden actuar en diferentes niveles del sistema de síntesis de las hormonas del tiroides, tales como:

- Deficiencia en la captación de yoduro hacia el interior de las células del tiroides (tiocianuros)
- Deficiencia de la peroxidasa que oxida los yoduros (exceso de yodo)

- Deficiente acoplamiento de las tirosinas yodadas a la tiroglobulina (goitrina)
- Deficiente proteólisis de la tiroglobulina en los lisosomas (exceso de yodo).

Existen también deficiencias enzimáticas, como de la  $T_4$ -deyodasa, que pueden ser de origen genético, observadas en humanos, en ovinos, principalmente de las razas Corriedale, Merino, Romney Marsh y Dorset Horn, en caprinos de la raza Saanen y en bovinos de la raza Afrikander. El problema parece tener origen en un gen autosómico recesivo.

## Signos clínicos

Clínicamente los signos del hipotiroidismo revelan disminución de la tasa metabólica. A pesar de un gran repertorio de signos clínicos atribuibles al hipotiroidismo, difícilmente se observan todos en un mismo paciente. La magnitud de la manifestación del hipotiroidismo, que es lento e insidioso, dependerá del grado de atrofia/degeneración glandular, así como del tiempo de evolución del trastorno. El gran desafío para el clínico es identificar manifestaciones sutiles de hipotiroidismo al punto de hacer un diagnóstico precoz y evitar que mayores morbilidades puedan surgir.

El animal hipotiroideo aumenta de peso, se observa inactivo, incoordinado, letárgico y con problemas para soportar el frío, buscando siempre lugares calientes. También puede ser observada caída del pelo, en algunos casos con alopecia simétrica bilateral, hiperqueratosis e hiperpigmentación, disminución de la frecuencia cardíaca, anemia y, en el hipotiroidismo crónico, mixedema. En este último caso, se acumula mucina (mucopolisacáridos y ácido hialurónico) en la epidermis, la cual provoca edema y engrosamiento de la piel, más evidente en el rostro y la cabeza. Esta acumulación es resultado del desequilibrio entre la formación y degradación de estas substancias debido a la falta de hormonas tiroideas (HT).

En el hipotiroidismo también se observa disminución de la libido y de la concentración espermática en los machos, mientras que en las hembras pueden ocurrir disturbios en los ciclos estrales, tales como anestro y aciclia, con disminución de la tasa de concepción. Los niveles plasmáticos de

las HT pueden caer a menos de 8 ng/mL, en el caso de la  $\rm T_4$  y a menos de 0,5 ng/mL en el caso de la  $\rm T_3$  (valores de referencia: 15–30 y 1–2 ng/mL, respectivamente). El colesterol plasmático aumenta de forma significativa, a veces por encima de 500 mg/dL (referencia: 135-270 mg/dL). La hiperlipidemia que ocurre en el hipotiroidismo puede provocar aterosclerosis de los vasos coronarios y cerebrales, daños renales y hepatomegalia. También se observa enfermedad vascular periférica, sordera y muerte precoz.

La gran mayoría de los perros presentan una variedad de signos clínicos metabólicos y dermatológicos, pero no es raro que un perro presente sólo un signo clínico de forma aislada. Los signos clínicos dermatológicos son los más comunes, presentes en más del 80% de los casos, dependiendo del tiempo y el grado de evolución del trastorno. Las HT son fundamentales para el adecuado crecimiento y manutención de la piel y el pelaje, y en su ausencia una serie de anormalidades aparecen nítidas. Espesamiento y descamación de la piel, secundario a hiperqueratosis, son bastante comunes, así como piel y pelos secos. Perros con hipotiroidismo tienden a quedar permanentemente en la fase telógena del ciclo piloso, causando caída de pelos especialmente en áreas de mayor roce como la cara posterior de los muslos, axilas, cuello y laterales del tórax, evidenciando un patrón de alopecia endocrina no pruriginosa. Las HT son necesarias para iniciar la fase anágena del ciclo folicular de los pelos. Algunos patrones de alopecia a veces se hacen bastante evidentes, como la alopecia de la cola, también llamada de "cola de rata" y la alopecia dorsal de la nariz.

El prurito no es una característica de las lesiones cutáneas asociadas al hipotiroidismo, a menos que ocurra piodermatitis o malasseziosis. La respuesta al tratamiento de estas infecciones secundarias tiende a ser pequeño hasta que no se trate el hipotiroidismo, con lo cual, muchos pacientes dermatópatas crónicos, posteriormente se demuestra que son hipotiroideos. La "cara trágica" es otra anormalidad asociada al hipotiroidismo canino, derivada del mixedema. Los pelos no afectados tienden a perder coloración y volverse más claros que lo normal (discromia). La seborrea es otra anormalidad observada en el 40% de estos perros. La manifestación puede ser en la forma oleosa o seca, que causa un olor fuerte en el pelaje de los animales.

Los signos clínicos metabólicos son las alteraciones más relatadas en perros con hipotiroidismo (hasta el 85% de los casos) y comprenden

letargo, debilitamiento, ganancia de peso e intolerancia a ejercicios como resultado de la reducción de la tasa metabólica. La ganancia de peso muchas veces es bastante discreta. No obstante, cerca del 40% de los perros hipotiroideos presentan sobrepeso significativo u obesidad.

Los signos clínicos neuromusculares parecen tener relación con una menor actividad de la bomba sodio-potasio. La evaluación histológica evidencia degeneración axonal y desmielinización. Las neuropatías periféricas están asociadas a acumulación de mucina en las neuronas. En el repertorio de signos neuromusculares se pueden observar lesiones de neurona motor inferior (debilitamiento generalizado, alteraciones súbitas de marcha, paraparesia, tetraparesia, ataxia, dismetría, asociadas a propiocepción deficiente), enfermedad vestibular periférica, megaesófago y parálisis de laringe, miopatías y convulsiones.

La deficiencia de las HT perjudica la función del miocardio. Además, las HT favorecen la respuesta del corazón a las catecolaminas y estimulan la hipertrofia cardíaca. La presentación de hipotiroidismo está asociada con enfermedades cardíacas e induce a un empeoramiento de cardiopatías ya existentes, predisponiendo a fallos cardíacos. La cardiomiopatía dilatada está asociada al hipotiroidismo, con una reducida capacidad contráctil que puede mejorar con el tratamiento. El electrocardiograma de estos pacientes evidencia bradicardia sinusal, arritmias, y picos bajos con complejos QRS pequeños, y ondas T invertidas, las cuales tienden a normalizarse con el tratamiento.

En relación a las anormalidades reproductivas, anestro persistente, aumento del intervalo interestral, infertilidad, abortos, muertes prematuras de neonatos y bajo peso al nacer son alteraciones comunes en las hembras. En los machos es común la pérdida de libido y la reducción de la fertilidad. En cambio en el caso de las hembras, el aumento de la TRH secundario a la baja en las HT puede estimular la secreción de prolactina y puede aparecer galactorrea fuera del diestro.

Otros signos menos comunes pueden ser observados en el hipotiroidismo, como depósito de triglicéridos en la córnea y queratoconjuntivitis seca. También, problemas de comportamiento como agresividad, e hipercrecimiento bacteriano intestinal con diarrea crónica derivada de la menor motilidad intestinal

## Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de hipotiroidismo puede ser bastante frustrante y desafiador debido a una serie de interferencias en la evaluación de las mediciones hormonales. Sin embargo, el diagnóstico es básicamente clínico, aplicándose las determinaciones bioquímicas y hormonales para la confirmación o exclusión de la sospecha clínica. Ningún test endocrino es 100% seguro, aun más cuando se trata de HT, ya que enfermedades no tiroideas y muchas medicaciones comúnmente utilizadas en medicina veterinaria tienen capacidad de provocar la reducción de estas hormonas en el plasma.

Un protocolo simple de las etapas básicas en la evaluación de un paciente sospechoso de hipotiroidismo puede seguir los siguientes pasos:

- 1) Presencia de signos clínicos compatibles con hipotiroidismo
- 2) Verificación de tratamientos con drogas que puedan causar reducción en las HT, caso en el cual hay que esperar al término de estas medicaciones para la evaluación hormonal
- 3) Excluir enfermedades no tiroideas mediante exámenes complementarios y otras pruebas específicas necesarias
- 4) Determinaciones de T<sub>4</sub> total y TSH
- 5) Si los resultados son confusos, se puede medir la  $\rm T_4$  libre por diálisis y/o TgAA
- 6) En el caso en que aún no se llegue a establecer un diagnóstico, se debe esperar y repetir las mediciones después de algunas semanas o estudiar la posibilidad de un ensayo terapéutico.

Los exámenes rutinarios de patología clínica son importantes en la evaluación inicial de un paciente sospechoso por permitir una investigación inicial de enfermedades no tiroideas, así como la observación de anormalidades clásicas observadas asociadas al estado hipotiroideo. La alteración más común asociada al hipotiroidismo es la hiperlipidemia, especialmente por hipercolesterolemia, alteración presente en hasta el 80% de los casos. La falta de hormonas tiroideas lleva a una menor síntesis y degradación de lípidos, predisponiendo a la acumulación de co-

lesterol y de triglicéridos en el plasma. La menor expresión del receptor de LDL frente a la reducción de las HT es otro factor que lleva a hipercolesterolemia. A pesar de que otras enfermedades no tiroideas también causan con aumento del colesterol, elevaciones muy pronunciadas son predictivas de hipotiroidismo.

En la bioquímica sanguínea no existen otras alteraciones específicas en casos de hipotiroidismo, pero son importantes en la evaluación del paciente como un todo, buscando evidencias de enfermedades no tiroideas. Aumentos en la actividad sérica de las enzimas fosfatasa alcalina y γ-glutamil tranferasa son observados en hasta el 30% de los casos, debido a la mayor deposición de grasa en el hígado y consiguiente lipidosis discreta. Sin embargo, este es un hallazgo nada específico. La creatina quinasa (CK), enzima indicadora de lesión muscular, puede estar aumentada en hasta el 35% de los casos de hipotiroidismo debido a miopatías secundarias. La fructosamina fue propuesta como un indicador con hasta el 80% de sensibilidad para el diagnóstico de hipotiroidismo, ya que aumentos discretos en su concentración son causados por una reducción en la renovación de las proteínas y no por causa de hiperglucemia. En perros con hipotiroidismo se observan valores próximos al límite superior de fructosamina (cerca de 300 μmol/L).

En la hematología, una anemia normocítica-normocrómica discreta puede ser observada en hasta el 50% de los casos de hipotiroidismo. Esta alteración es derivada del menor consumo de oxígeno por los tejidos, además de un menor estímulo para la eritropoyesis. Una anemia más intensa, indica mayor tiempo de evolución del trastorno.

## **EVALUACIÓN ESPECÍFICA DE LA GLÁNDULA TIROIDES**

La evaluación de la función de la glándula tiroides puede ser hecha a través de la medición sérica de las HT y de la TSH. Rutinariamente, la  $T_4$  total (libre + ligada a proteínas) y la TSH son utilizadas como pruebas iniciales. Como cerca del 95% de los casos de hipotiroidismo en perros son primarios, la determinación de valores bajos de  $T_4$  total (t  $T_4$ ) y altos de TSH en un perro sospechoso puede ser suficiente para confirmar el diagnóstico de hipotiroidismo. Sin embargo, se pueden observar valores bajos de  $T_4$  con la administración de algunas drogas comunes en medici-

na veterinaria, así como en determinadas enfermedades no tiroideas (falsos positivos). De la misma manera, estas condiciones pueden afectar la TSH sanguínea, haciendo el proceso diagnóstico confuso. Muchas veces, el diagnóstico solamente puede ser confirmado después de la adecuada respuesta terapéutica del paciente.

Una segunda línea de exámenes de evaluación de la tiroides incluye la medición de la  $T_4$  libre por diálisis (df $T_4$ ), que es más sensible y mucho más específica para el diagnóstico de hipotiroidismo. La df $T_4$  es menos afectada por enfermedades no tiroideas y por determinadas drogas, a pesar de que puede sufrir influencia de acuerdo con la medicación y gravedad del trastorno. Adicionalmente, en el proceso de diálisis, en el cual hay separación de la  $T_4$  de las proteínas (un proceso que lleva de 24 a 48 horas en diálisis de equilibrio de temperatura), el paso del dializado por una membrana de filtración elimina la interferencia de auto-anticuerpos en el inmunoensayo. Al solicitar medición de  $T_4$  libre, es fundamental verificar con el laboratorio si la técnica de determinación es para df $T_4$ . La mayoría de los laboratorios que miden la  $T_4$ , no determinan la df $T_4$ , y la medición de  $T_4$  libre por otros métodos presenta el mismo valor diagnóstico que la medición de  $T_4$ , aunque con una sensibilidad menor.

También, es posible determinar la presencia de TgAA en el suero de pacientes con tiroiditis linfocítica, y así evaluar la posible presencia de auto-anticuerpos contra HT. No obstante, muchos animales con tiroiditis no presentan TgAA en el momento de la evaluación, de forma que la no identificación de estos no significa ausencia de tiroiditis. De cualquier forma, la detección de TgAA indica que un proceso patológico está en curso en la tiroides, y en un primer momento, el paciente puede estar presentando valores normales de HT, aunque con valores a veces elevados de TSH, en un intento del organismo de compensar una función del tiroides que comienza a estar debilitada como resultado del ataque del sistema inmune a la glándula. Sin embargo, la disponibilidad de este test es un poco limitada. Frente al coste de la medición de tT, y TSH y a las potenciales fallos en el diagnóstico, puede ser más eficiente y eficaz determinar la dfT, como primera opción, ya que la diferenciación entre el origen primario o central del problema no cambia la conducta terapéutica.

Para diferenciar un caso de hipotiroidismo primario de uno secundario es útil realizar una prueba con TSH, administrando esta hormona y observando el efecto sobre la concentración de las HT. En el perro eutiroideo o normotiroideo y en el hipotiroidismo secundario, el nivel de  $T_4$  debe aumentar doblando su valor normal en 8 horas, mientras que en los animales con hipotiroidismo primario, los niveles de  $T_4$  no son afectados después de administrar la TSH.

Otras formas de diagnóstico también pueden ser utilizadas, a pesar de poco prácticas, confiables y usuales. Por ejemplo, las pruebas con administración de TRH seguida de la medición de TSH para evaluación del eje hipotálamo-hipófisis en casos de hipotiroidismo secundario, o la administración de TSH seguida de la medición posterior de HT no han sido más utilizadas actualmente por las dificultades y costes de obtención de TRH y TSH y el riesgo de choque anafiláctico. Además, la disponibilidad actual de test más fiables como TSH y dfT $_4$  ha hecho el diagnóstico de hipotiroidismo mucho más práctico. La T $_3$  en su forma libre (fT $_3$ ) o total (tT $_3$ ) también pueden ser determinadas en el suero, aunque ofrecen muy poca información sobre la función de la tiroides, ya que cerca del 75% de la T $_3$  circulante no ha sido producida por la tiroides, sino que es producto de la deyodación periférica de la T $_4$ .

Muchas veces no es posible llegar a un diagnóstico concluyente. Resultados antagónicos y limítrofes pueden dejar margen para interpretaciones erróneas. También, algunos pacientes pueden presentar un cuadro típico de hipotiroidismo, pero el propietario no dispone de recursos para exámenes de diagnóstico. En estos casos, puede ser interesante utilizar un ensayo terapéutico con fines diagnósticos. Para ello, se puede determinar un objetivo de mejora esperada frente al tratamiento, como por ejemplo, un crecimiento piloso de por lo menos el 50% en 2 meses. A partir de allí, se inicia un tratamiento con reposición de tiroxina, siguiendo los mismos pasos del tratamiento. En caso de que no haya habido mejoría en los signos clínicos, el hipotiroidismo estaría descartado. Si la meta ha sido alcanzada, se recomienda suspender la medicación. Si los signos clínicos vuelven a empeorar o surgen nuevamente, el hipotiroidismo está en vías de confirmación. La nueva mejora en los síntomas confirma la deficiencia de HT, debiendo mantenerse el tratamiento.

#### **Tratamiento**

Suele decirse que el hipotiroidismo es un trastorno metabólico de difícil diagnóstico, aunque de fácil tratamiento. El objetivo del tratamiento es resolver las anormalidades metabólicas y clínico-patológicas asociadas al hipotiroidismo. Una gran diversidad de productos que contienen HT están disponible en el mercado, pero solamente algunos son aprobados por los órganos internacionales de salud para su uso en perros, como la levotiroxina. Productos a base de extractos de tiroides porcina/bovina, lo mismo que HT manipuladas deben ser evitadas por tener una cantidad incierta y variable de HT en sus preparaciones, lo que se acaba reflejando en un tratamiento no adecuado. La administración de productos a base de T<sub>a</sub> no está indicada, siendo la mejor opción terapéutica la administración de T<sub>4</sub> (levotiroxina sódica), mimetizando la producción fisiológica de la glándula. En esta situación, la administración de la T₁ sirve como una pre-hormona, garantizando concentraciones adecuadas de T2, biológicamente más activa en todos los tejidos del organismo, lo que no ocurre cuando se usa T<sub>3</sub> en el tratamiento.

La frecuencia de la administración de HT una vez al día es suficiente para garantizar un excelente control hormonal. A pesar de no haber un ritmo circadiano bien definido de secreción de TSH y HT en perros saludables, se recomienda la administración de la droga por la mañana. Una recomendación importante es la administración de la medicación en ayunas, aguardando cerca de 45 minutos antes de ofrecer la alimentación al animal. Esto mejora la absorción del fármaco, que ya es pobre en el perro, al permitir un contacto más íntimo de la medicación con el epitelio intestinal. La administración junto con la comida puede retardar y perjudicar la absorción de la medicación. La dosis inicial del tratamiento es de 22 µg/kg una a dos veces al día de acuerdo con la respuesta de cada individuo.

Las presentaciones (destinadas para uso humano) varían de 25 a 200 µg. De esta forma, un perro de 40 kg de peso necesita por lo menos 4 comprimidos de 200 µg. Existe una tiroxina sintética para su uso en perros (Caninthrox) con presentaciones de 0,2 a 0,8 mg.

Clínicamente es posible observar una mejora clínica en las primeras semanas de tratamiento. La mejora en los parámetros laboratoriales

puede ser observada después de un período de un mes, a la vez que se observa una rápida reducción en los valores de colesterol y de fructosamina. Las manifestaciones cutáneas tienden a normalizarse en 3 meses, y un nuevo crecimiento piloso es evidente en el primer mes. Una pérdida de peso de por lo menos 10% es esperable en los primeros 3 meses. Los signos neurológicos son los que más demoran en revertir, pudiendo demorar hasta 6 meses.

El monitoreo del tratamiento se realiza a través de la medición de HT en el plasma, especialmente la  $\mathrm{tT_4}$ , lo cual refleja bien si la administración está siendo adecuada, y si la medicación está alcanzando un buen nivel plasmático. La medición debe ser hecha en torno a 6 horas después de la administración de la medicación. Algunos autores sugieren la determinación de  $\mathrm{tT_4}$  antes de la administración de la droga para verificar si la  $\mathrm{T_4}$  se está manteniendo estable durante todo el día, pudiendo sugerir la necesidad de usar la medicación dos veces al día.

La medición de TSH puede ser útil, ya que después del inicio del tratamiento ocurre la supresión de los valores de esta hormona. Sin embargo, no todos los perros hipotiroideos tienen TSH elevada y muchas veces un valor dentro de lo normal no significa que el animal esté bien controlado. Además, la inclusión de la TSH en el monitoreo vuelve más onerosa la evaluación.

Valores de tT<sub>4</sub> 4-6 horas tras la administración de la medicación, entre 25 y 45 ng/mL son indicativos de buena absorción y de un buen nivel en la circulación, asumiéndose que si el paciente está respondiendo bien, el tratamiento es adecuado. Valores menores de 25 ng/mL pueden indicar necesidad de aumentar la dosis o la frecuencia de acuerdo a cada caso. De la misma manera, valores muy superiores a 50 ng/mL pueden indicar la necesidad de reducción de dosis o de la frecuencia del tratamiento, a pesar de que los perros son relativamente resistentes a tirotoxicosis, la cual está caracterizada por polifagia, poliuria, polidipsia, vómitos, diarrea, agitación, jadeo, nerviosismo, hipertermia y taquicardia. Hay relatos indicando que la dosis en el perro precisaría ser 20 veces mayor que la terapéutica para provocar estos síntomas. La tirotoxicosis, si se presenta, revierte después de algunos días de retirada la medicación. La dosis eficaz de levotiroxina es bastante particular y pueden ser necesarios

ajustes para cada paciente, a partir de la dosis inicialmente prescrita. El pronóstico es excelente, no siendo posible diferenciar animales saludables de pacientes hipotiroideos bien controlados.

#### **HIPERTIROIDISMO**

El hipertiroidismo es uno de los trastornos endocrinos más comunes de los felinos, siendo rara su presentación en la especie canina. Este desorden es caracterizado como una enfermedad multisistémica crónica derivada de una concentración elevada de HT en la circulación. La primera descripción de este disturbio en felinos fue hecha en 1979, y desde entonces ha sido más común en las rutinas clínicas. No obstante, a pesar de que su etiología es debida a una hiperplasia adenomatosa de la glándula tiroides, la mayor incidencia del trastorno podría explicarse por la exposición a factores de riesgo ambientales o por un aumento de la población felina, asociado al mayor cuidado de los propietarios y al mayor conocimiento de la enfermedad por los clínicos.

## Etiología

El hipertiroidismo está asociado con hiperplasia multinodular, adenomas o adenocarcinomas derivados de las células foliculares que provocan niveles de HT muy elevados en la sangre, pudiendo llegar hasta 500 ng/mL de  $\rm T_4$  y 10 ng/mL de  $\rm T_3$  (referencia en felinos: 15-30 y 0,3-0,9 ng/mL, respectivamente). La gran mayoría de los felinos afectados por este trastorno (98%) presenta una hiperplasia adenomatosa bilateral, mientras que la hiperplasia unilateral puede ser observada en hasta el 30% de los casos. La presentación de carcinomas tiroideos es rara, aproximadamente solamente el 2% del total de casos de hipertiroidismo tienen este origen. La estimulación prolongada de la glándula endocrina y de sus células secretoras predispone a tumores por clones de células, que crecen más rápidamente que el resto y son más susceptibles a transformación neoplásica. La glándula tiroides alcanza un tamaño dos o tres veces superior al normal, con hiperplasia de las células foliculares y aumento en la velocidad de secreción de 5 a 15 veces.

Diversos estudios epidemiológicos retrospectivos intentaron evidenciar factores de riesgo al desarrollo de hipertiroidismo felino. El factor

más importante identificado fue el uso de una ración comercial en lata como fuente exclusiva o principal de alimentación, especialmente las raciones a base de pescado, hígado y vísceras de aves, las cuales presentarían mayores concentraciones de yodo. También fueron implicados como factores de riesgo el forro plástico en las latas, y aquellas de apertura fácil. Otros factores bociógenos también fueron descritos, como es una elevada ingestión de selenio (importante en la regulación de la tiroides), isoflavonas de soja, genisteína y daidzen (otras isoflavonas procedentes de la soja), constituyentes comunes en las dietas enlatadas. A pesar de estos factores, el exacto papel de estas sustancias aun no ha sido bien comprendido.

Las concentraciones de TSH circulantes son inferiores a lo normal, pudiendo incluso ser nulas. Existen sustancias semejantes a la TSH, anticuerpos de inmunoglobulina, que se ligan a los mismos receptores de membrana que fijan la TSH. Estas sustancias inducen la activación continua de AMPc y, así, inducen también a hipertiroidismo. Estos anticuerpos se desarrollan en función de la autoinmunidad contra el tejido de la glándula tiroidea, conocida como enfermedad de Graves en humanos.

La presentación del trastorno afecta felinos con más de 10 años de edad, a pesar de haber casos reportados en gatos jóvenes. La edad promedio de presentación es de 12 años. No hay una predisposición racial al desarrollo del trastorno, a pesar de que gatos Siameses e Himalayos han sido identificados con menor predisposición al disturbio. De la misma forma estudios epidemiológicos no han evidenciado predisposición sexual. Actualmente se cree que la prevalencia del hipertiroidismo felino es de 1 caso por cada 300 gatos.

## Signos clínicos

El signo clínico más evidente en gatos hipertiroideos (95% de los casos) es el aumento de volumen de la tiroides hasta llegar al punto en que la glándula es palpable, lo que normalmente no es posible. La palpación de tiroides aumentada no indica hipertiroidismo, pues no necesariamente el aumento de volumen está asociado a excesiva secreción de HT, pudiendo tratarse de hiperplasia de la paratiroides. La palpación de

la tiroides debe ser concomitante con elevados valores de T<sub>4</sub> plasmática.

El animal hipertiroideo presenta pérdida de peso, generalmente con apetito voraz, aunque puede haber apetito normal, polidipsia, poliuria, aumento de la frecuencia de defecación y del volumen de las heces, aumento de la actividad física e inquietud, así como intolerancia al calor, presentando sudoración intensa (diaforesis) y taquicardia. Hay debilitamiento muscular y fatiga extrema, con presentación de temblores. Un síntoma descrito en humanos es la exoftalmia (protusión de los globos oculares), en 1/3 de los pacientes, pudiendo llevar a complicaciones de la visión por resecamiento corneal por deficiente lubricación (ojo seco).

Algunos signos clínicos de cambio de comportamiento se hacen evidentes como hiperactividad, nerviosismo, insomnio y agresividad. A veces la expresión facial del paciente demuestra un estado de alerta. Poliuria y polidipsia ocurren en hasta el 70% de los casos debido a diversos factores asociados como perturbación de la secreción de ADH por las HT, washout medular (menor concentración de solutos en la médula renal), polidipsia primaria asociada a disturbios hipotalámicos causados por las HT, aumento de la tasa de filtración glomerular y coexistencia de disfunciones renales primarias en algunos casos.

La alopecia tiende a ser más observada en gatos de pelo largo debido a la intolerancia al calor, llevando muchas veces a alopecia bilateral simétrica, mientras que gatos de pelo corto tienden a presentar un pelaje feo y enmarañado. La presentación de signos gastrointestinales puede estar presente en hasta el 50% de los casos y se caracteriza por vómitos ocasionales o intermitentes (secundarios a hipermotilidad y efecto directo de las HT sobre el centro del vómito), y por diarrea o aumento del volumen y frecuencia de las deposiciones por la mayor velocidad de flujo intestinal y mayor ingestión de alimentos.

Las HT presentan efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos sobre el miocardio, además de interactuar con el sistema nervioso autónomo, llevando a una mayor activación simpática. El resultado es la presentación de taquicardia (frecuencia mayor de 250 latidos por minuto) en hasta el 60% de los casos, choque pre-cordial más fuerte, ruidos cardíacos, arritmias e hipertensión. Muchas veces estas alteraciones sobre la actividad del miocardio acaban resultando en cardiomiopatía hipertrófica

(CMH) que tiene un origen hereditario en gatos. Como consecuencia de este desarreglo algunos animales pueden desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva con alteraciones asociadas como soplo, ritmo de galope, edema pulmonar (tos, disnea, disminución de los sonidos cardíacos), derrame pleural e incluso ascitis. Con relación a estos últimos signos clínicos, hay que tener también en cuenta los trastornos que provocan el síndrome de trombo-embolismo.

La cardiomiopatía tirotóxica es reversible, pero algunos animales pueden no responder de esta forma y empeorar después del tratamiento.

## Diagnóstico

El diagnóstico del hipertiroidismo es fácil, ya que la detección de valores elevados de HT en un animal sospechoso confirma la afección. No obstante, como es fundamental la investigación de otras morbilidades asociadas, es recomendada la realización de exámenes laboratoriales de rutina así como emplear técnicas de diagnóstico por imagen.

En general, exámenes de imágenes no son necesarios para el diagnóstico de hipertiroidismo, pero son indicadas radiografías torácicas frente a disnea, taquipnea o disminución de sonidos cardíacos, cuando pueden observarse cardiomegalia y eventual derrame pleural asociado. Una ecocardiografía puede indicar hipertrofia ventricular izquierda en hasta el 70% de los casos, así como dilatación atrial izquierda (70% de los casos) e hipertrofia de septo interventricular en hasta el 40% de los casos. Las alteraciones más frecuentes en el electrocardiograma son taquicardia sinusal y aumento del ventrículo izquierdo.

Debido al mayor consumo de oxígeno y mayor tasa de eritropoyesis estimulada por las HT y activación beta-adrenérgica de la médula, se puede observar aumento del hematocrito y del volumen corpuscular medio, eritrocitosis, macrocitosis y mayor concentración de hemoglobina. La presentación de un leucograma de estrés (neutrofilia, eosinopenia y linfopenia) es un hallazgo común y esperado.

En la bioquímica sérica el principal hallazgo es la elevación de la actividad sérica de una o más enzimas hepáticas, especialmente la ALT, en cerca del 70% de los casos. Aunque también se puede observar un incremento en la actividad de las enzimas AST, FA y LDH. Las alteraciones

hepáticas que llevan a estas elevaciones están asociadas a mala nutrición, insuficiencia cardíaca congestiva, hipoxia hepática y efectos tóxicos de las HT sobre el hígado. Cerca del 20% de los casos pueden presentar hiperglucemia moderada asociada al estrés. La fructosamina tiende a estar reducida debido al mayor *turnover* de proteínas plasmáticas, por lo cual se debe tener cuidado al evaluar la fructosamina en el control de felinos diabéticos hipertiroideos.

Cerca del 30% de los casos pueden presentar elevación de urea y creatinina debida al mayor catabolismo proteico e hipertensión. El fósforo puede estar elevado en hasta el 30% de los casos, pero no asociado a azoemia, sino indicando perturbaciones en el metabolismo de los huesos que tienden a osteogenia frente a la excesiva concentración de HT, a pesar de no haber mayores alteraciones en el calcio plasmático. El urianálisis evidencia una densidad baja, entre 1.015 y 1.025 debido a la poliuria típica del trastorno, sin estar necesariamente asociada a disfunción renal primaria.

El diagnóstico del hipertiroidismo envuelve, además de los signos clínicos, la medición de  $\rm T_3$  y/o  $\rm T_4$  total o libre en el plasma. Para confirmarse un tumor endocrino, se deben medir los niveles de la hormona en la sangre a nivel basal, bajo supresión y/o bajo estimulación, durante un período de 24 horas. La concentración plasmática de TSH debe estar baja.

La determinación de la concentración sérica de tiroxina total  $(tT_4)$  debe ser suficiente para confirmar el diagnóstico, siendo considerado el primer test específico a ser realizado frente a una sospecha de hipertiroidismo. Sin embargo, si hay signos clínicos compatibles, aunque con valores de  $tT_4$  normales, se puede medir nuevamente en 4 semanas pues es común la fluctuación de la concentración de  $T_4$  en animales hipertiroideos, además de que la presencia de enfermedades no tiroideas puede causar una reducción en la concentración sérica de  $T_4$  a valores dentro del rango de normalidad.

Se asume que la medición de dfT4 es aun más sensible para el diagnóstico de hipertiroidismo, estando elevado en hasta el 98% de los casos. La determinación de la  $T_3$  sérica puede ser útil en el proceso diagnóstico, aunque pueden encontrarse valores normales de  $T_3$  en gatos hipertiroideos, debiendo asumir la  $tT_4$  como primera opción.

Tests de estimulación con TRH o con TSH no son de uso rutinario. No obstante, en algunos casos sospechosos puede ser necesario realizar un test de supresión con T<sub>2</sub>. La aplicación de este test debe ser reservada a casos sospechosos donde los valores de tT, o de dfT, no fueron concluyentes y permanecieron próximos a los valores máximos considerados normales. La administración de T2 en un animal saludable o con una enfermedad no tiroidea provoca una reducción en la concentración de T<sub>4</sub> ya que la T<sub>3</sub> promueve un feedback negativo en el hipotálamo sobre la secreción de TRH y TSH, lo que no ocurre en gatos hipertiroideos. El protocolo del test recomienda la recogida de una muestra de sangre para mediciones de tT<sub>4</sub> y de tT<sub>3</sub>, pasándose posteriormente a administrar la dosis de 25 µg de triyodotironina sintética por vía oral, cada 8 horas por 3 días consecutivos, recogiéndose nueva muestra de sangre cerca de 2 a 4 horas después de la última administración de T<sub>3</sub> para mediciones de  $tT_4$  y de  $tT_3$  . Una respuesta normal es la  $tT_4$  suprimida (< 20 nmol/L) (valor de referencia en gatos: 20-62 nmol/L) 3 días después de administración de T<sub>3</sub>, la tT<sub>3</sub> debe estar aumentada (comprobando que la droga fue administrada correctamente). Animales hipertiroideos permanecen con valores de tT<sub>4</sub> superiores a 20 nmol/L luego de la administración secuencial de T<sub>3</sub>, sin observar la supresión de la T<sub>4</sub> basal.

#### **Tratamiento**

El tratamiento del hipertiroidismo busca controlar los efectos de la hiperfunción glandular por medio de diferentes abordajes como la retirada de la glándula, la destrucción del tejido glandular, la inhibición farmacológica de la síntesis y liberación de las HT o la mejora de los efectos de las HT en exceso en los tejidos periféricos.

Existe una modalidad terapéutica, que es el tratamiento con yodo radiactivo (I<sup>131</sup>). Este tratamiento es considerado de elección cuando está disponible y es financieramente viable. El objetivo es destruir el tejido tiroideo hiperactivo. La glándula hiperfuncional capta el yodo radiactivo, y la radiación gamma destruye el tejido tiroideo, llevando al control del trastorno en la gran mayoría de los casos. Complicaciones como hipotiroidismo son relativamente raras (2% de los animales sometidos al tratamiento).

Las opciones terapéuticas incluyen el tratamiento médico o quirúrgico. La Tabla 2 presenta las principales ventajas y desventajas de ambas modalidades terapéuticas. De forma general, antes de escoger qué tratamiento será usado es necesario considerar algunos factores prácticos y médicos como son la severidad de la tirotoxicosis, la presencia de otras enfermedades, la edad del paciente y potenciales complicaciones, además del coste.

El tratamiento médico más disponible y recomendable para el hipertiroidismo es el metimazol. Este fármaco tiene la capacidad de inhibir la síntesis de las HT, sin inhibir la captación de yodo por la glándula o la liberación de HT ya formadas. El objetivo de la administración del metimazol u otras drogas anti-tiroideas es reducir la concentración de las HT a valores de referencia. Estas drogas tienen el efecto de inhibir la incorporación del yodo en las moléculas de tiroglobulina, impidiendo de esta forma la síntesis adecuada de las HT. El tratamiento médico tiene una serie de ventajas por no necesitar de hospitalización, anestesia en un paciente metabólicamente descompensado, y no causar las complicaciones potenciales de la tiroidectomía; a pesar de no ser un tratamiento curativo. El metimazol es administrado en dosis de 5 mg/día preferiblemente dividido en dos dosis diarias para garantizar mejores resultados.

En el tratamiento con metimazol puede haber efectos adversos como anorexia, vómitos, diarrea, agranulocitosis, anemia hemolítica, trombocitopenia, hepatotoxicidad y/o prurito facial. Los efectos colaterales hematológicos pueden predisponer a sepsis y hemorragias. Si la dosis es excesiva se puede interrumpir el tratamiento por cerca de 4 días antes de retomar con dosis menores, en caso de efectos colaterales gastrointestinales. Frente a efectos colaterales hematológicos, hepáticos o dermatológicos, está contraindicada la continuidad de la administración de metimazol.

Una preocupante consecuencia de cualquier tratamiento para el hipertiroidismo es el perjuicio en el funcionamiento renal debido a la reducción en la tasa de filtración glomerular y menor flujo sanguíneo renal secundario a la reducción en el débito cardíaco por la disminución en la concentración de las HT. Para monitorizar el tratamiento y controlar la presentación de estos efectos adversos potenciales, se recomienda la re-evaluación del paciente cada dos semanas en los primeros 3 meses, con evaluación del hemograma para detectar alteraciones hematológicas. La función renal y la medición de  $\mathrm{tT_4}$  debe ser hecha también cada 2 semanas hasta que se alcancen valores de  $\mathrm{T_4}$  dentro de la normalidad. Ajustes en la dosis del metimazol pueden ser hechos de acuerdo a la respuesta del paciente. Pacientes que desarrollen azoemia pueden tener la dosis de metimazol ajustada para mantener los valores de  $\mathrm{T_4}$  levemente elevados. A largo plazo, un paciente bien controlado necesita de revisiones semestrales con medición de HT para verificar la evolución del tratamiento y permitir otros ajustes.

Tabla 2. Ventajas y desventajas del tratamiento médico y quirúrgico para el hipertiroidismo felino.

Factor	TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	TRATAMIENTO MÉDICO
Recurrencia del hipertiroidismo	posible si no es empleada la técnica adecuada	común dependiendo del compromiso del dueño
Tiempo para alcanzar eutiroidismo	depende del tratamiento anterior	3-15 días
Hospitalización	1-10 días dependiendo de las complicaciones post- operatorias	no necesario
Efectos secundarios	hipoparatiroidismo, parálisis del nervio laríngeo recurrente	anorexia, vómitos, diarrea, inhibición de la médula ósea, hepatotoxicidad
Coste	intermedio	significativo a largo plazo

El inconveniente de la aplicación de drogas antitiroideas en el tratamiento de felinos con hipertiroidismo es la necesidad del uso continuo de la medicación. A pesar de que el metimazol es la principal droga disponible en el mercado, otras opciones pueden ser aplicables, como el propiltiuracil (no recomendado debido a los fuertes efectos colaterales) o el carbimazol (que es metabolizado a metimazol). Tratamientos médicos alternativos ya fueron propuestos, como por ejemplo, el uso del ácido iopanoico, que administrado en la dosis de 50 mg dos veces al día inhi-

be la conversión de  $T_4$  a  $T_3$ . No se observan efectos colaterales, aunque muchos gatos se vuelven refractarios a la droga a lo largo del tiempo. Otra posibilidad terapéutica es la inyección percutánea de etanol directamente en la glándula tiroides, ya que el etanol estimula la coagulación necrótica y lisis tecidual. La administración ecoguiada de etanol al 96% directamente dentro de la glándula requiere anestesiar al paciente. Una complicación potencial del uso de etanol percutáneo es la parálisis de faríngea, que puede ser transitoria o permanente. En caso de que la parálisis sea bilateral, puede ser fatal.

Drogas como propranolol y atenolol son útiles en el control de la taquicardia, taquipnea, hipertensión e hiperexcitabilidad asociados al hipertiroidismo. A pesar de no haber un efecto directo de estos bloqueadores adrenérgicos sobre la síntesis de las HT, el propranolol puede inhibir la conversión periférica de la  $T_4$  a  $T_3$ . Estas drogas pueden ser usadas en el tratamiento o estabilización inicial del paciente. No obstante, el propranolol puede estar contraindicado en pacientes con historia de asma o insuficiencia cardíaca congestiva por ser un bloqueador beta-adrenérgico no selectivo. De esta forma, se prefiere usar el atenolol, un agente bloqueador selectivo beta1-adrenérgico.

La tiroidectomía quirúrgica es el tratamiento de elección en la mayoría de los gatos con hipertiroidismo. Muchas veces consiste en el único tratamiento curativo disponible ante la ausencia de centros para radioterapia animal. La tiroidectomía puede ser realizada con una baja incidencia de complicaciones siendo un procedimiento considerado rápido, simple, curativo y de bajo costo. Existen diversas técnicas quirúrgicas para la tiroidectomía (intracapsular y extracapsular). La técnica intracapsular es mejor para preservar las paratiroides a pesar de haber la posibilidad de dejar resquicios de tejido hiperplásico, mientras que la técnica extracapsular es más efectiva en el control del hipertiroidismo, a pesar de frecuentemente estar más asociada a la retirada o lesión accidental de la paratiroides.

Una alternativa para evitar las complicaciones del tratamiento quirúrgico de gatos que precisan ser tiroidectomizados bilateralmente, es la tiroidectomía en etapas. Primero se retira la tiroides de uno de los lados, y se esperan de 3 a 4 semanas para la realización de la tiroidectomía en el lado opuesto. Ese período permite el restablecimiento del riego sanguíneo de la paratiroides, traumatizada durante la tiroidectomía. Otra alternativa es la escisión de la paratiroides de la glándula tiroides y su posterior reimplantación en el músculo esternoideo, puesto que la paratiroides es capaz de sobrevivir y recomponerse en un tejido alejado de la tiroides, mostrándose funcional a las dos semanas del trasplante.

Las concentraciones de T<sub>4</sub> tienden a quedar debajo del límite de referencia después de la tiroidectomía bilateral durante semanas o meses. pero se elevan al rango de referencia luego de períodos variables de tiempo. No hay necesidad de suplementación de tiroxina, puesto que difícilmente tiene lugar hipotiroidismo permanente. Sin embargo, algunos autores recomiendan el uso de 100 µg de tiroxina cuatro veces al día durante dos meses después de la tiroidectomía bilateral. Tal vez la complicación más común tras la tiroidectomía es la recurrencia del hipertiroidismo, ya sea por hiperfuncionamiento de la glándula no removida o por causa de tejido tiroideo ectópico. El uso de tecnologías como captación de radioisótopos puede ser útil en la identificación de estos tejidos. En casos de recurrencia post-tiroidectomía bilateral se debe emplear una nueva modalidad terapéutica. Además, todos los tratamientos para el hipertiroidismo felino pueden llevar a desmejorar la función renal y en estos casos la administración de tiroxina puede ser considerada, en caso que ocurra insuficiencia renal azotémica.

# TRASTORNOS DEL CÓRTEX ADRENAL

## HIPOADRENOCORTICISMO (SÍNDROME DE ADDISON)

El hipoadrenocorticismo es un trastorno caracterizado por la pérdida de la capacidad secretora del córtex adrenal, con déficit en la producción de glucocorticoides y mineralocorticoides. Es una condición rara en perros y menos común todavía en felinos. En perros, la frecuencia estimada es de 1 caso entre cada 2.000 a 3.000 animales. El hipoadrenocorticismo también es conocido como síndrome de Addison, en homenaje a Thomas Addison, primer investigador que describió en humanos un conjunto de síntomas asociados a hipofunción adrenocortical, en el año de 1855.

Este síndrome es potencialmente fatal si no se reconoce y se trata inmediatamente, en especial frente a una crisis addisoniana aguda.

En el 75% de los casos puede deberse a una atrofia idiopática bilateral (primaria), con etiología aparentemente ligada a una reacción autoinmune. También puede producirse secundariamente a infecciones, tuberculosis, anemia perniciosa, diabetes mellitus, hipotiroidismo o por causas iatrogénicas debido a tratamientos prolongados con glucocorticoides o por exceso de mitotano en pacientes con hiperadrenocorticismo. La enfermedad de Addison por efecto secundario a una deficiencia de ACTH es rara. En ese caso, no está afectada la producción de aldosterona y por tanto se presenta únicamente con deficiencia selectiva de producción de glucocorticoides. Es más frecuente en hembras que en machos, en proporción de 7:3 y la mayoría de los animales se presentan entre 2 y 7 años de edad al diagnóstico. Algunas razas parecen tener mayor riesgo, como el Poodle (Caniche), Pastor Alemán, Dogo Alemán, San Bernardo, Basset Hound, Bearded Collie, Rottweiler, Gran Danés y West White Highland Terrier.

## Etiopatogenia

Cerca del 95% de los casos de hipoadrenocorticismo canino son primarios, ya que el problema está localizado en la glándula adrenal. La pérdida de por lo menos 90% del parénquima es condición para que tenga lugar la manifestación clínica. En la mayoría de los casos, la causa es una destrucción idiopática o inmunomediada del córtex adrenal. En los casos inmunomediados es posible detectar infiltrados mononucleares en ambas glándulas, así como anticuerpos anti-elementos de la glándula adrenal. La presentación de este síndrome presenta una predisposición genética bien definida en perros de las razas Poodle Standard y Bearded Collies, siendo identificado un patrón de transmisión recesiva. Otras causas menos comunes de hipoadrenocorticismo primario envuelven la destrucción de la glándula por enfermedades infecciosas e infiltrativas, así como destrucción secundaria en hemorragias por coagulopatías.

El hipoadrenocorticismo secundario es raro, estando asociado a la destrucción o pérdida de la capacidad secretoria de ACTH por la adenohipófisis. El hipoadrenocorticismo iatrogénico puede ser resultado del uso

crónico de drogas como mitotano o trilostano utilizadas en el tratamiento de hiperadrenocorticismo, así como por otras drogas como etomidato, imidazólicos, metiraponas y mifepristona. Otra posibilidad de presentación iatrogénica es por la interrupción abrupta de la administración de glucocorticoides luego de un largo período de uso de este tipo de medicamentos. El uso crónico de corticoides exógenos lleva a inhibición de la función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, de forma que, en el caso de una interrupción del tratamiento de forma abrupta, ocurre una deficiencia de la función glandular.

## Signos clínicos

El hipoadrenocorticismo se manifiesta en animales jóvenes o de mediana edad, aunque existen casos en perros variando de 2 a 14 años. La presentación inicial puede variar desde un colapso agudo con choque hipovolémico e hipoperfusión generalizada, hasta signos más leves, vagos y poco específicos, como lo observado en el hipoadrenocorticismo crónico.

La presentación clásica de una crisis addisoniana aguda incluye colapso agudo, hipovolemia y deshidratación intensa, vómitos, diarrea, dolor abdominal, hipotermia con extremidades frías, y muchas veces puede haber hemorragia gastrointestinal severa con melena y hematemesis. Es muy sugestiva de hipoadrenocorticismo la bradicardia, aun en presencia de hipovolemia, o la ausencia de taquicardia en estas situaciones. Este tipo de presentación representa un cuadro de urgencia y delicado, pero la respuesta a una terapia adecuada y bien aplicada tiende a ser favorable.

Animales con el síndrome en la forma crónica presentan una historia clínica de un "mal que viene y va", es decir, parece existir una enfermedad que deja al animal en mala condición, y que cesa y retorna periódicamente. En estos casos, se observa el desarrollo de los signos clínicos después de exposición a situaciones de estrés, y existe el relato de que el animal mejore luego de la administración de fluidos o de corticoides. Los pacientes con hipoadrenocorticismo crónico tienen histórico de signos clínicos vagos y nada específicos, envolviendo problemas gastrointestinales, renales o neurológicos. De forma general, tienden a presentar una combinación de signos como letargo, debilidad, depresión, inapetencia,

vómitos y diarreas, con la severidad variando bastante entre individuos. Puede haber poliuria y polidipsia debido a la natriuresis inducida por la ausencia de aldosterona, pero en la mayoría de las veces esta no es la queja principal de los propietarios. Otros signos neuromusculares como megaesófago, calambres y temblores pueden estar presentes. Además, individuos con deficiencia de glucocorticoides poseen una tasa de filtración glomerular reducida y sufren de oliguria, probablemente debido a la secreción aumentada de hormona antidiurética. La compensación vascular de la hipovolemia está perjudicada y es posible un colapso vascular. La deficiencia de aldosterona ocasiona pérdida de sodio, cloro y agua, así como acumulación de potasio e hidrógeno (acidosis).

Los pacientes con la forma crónica tienden a mostrarse hipovolémicos, deshidratados y con los demás signos relacionados con la presentación aguda, aunque con menor intensidad. La hipotensión observada en casi la totalidad de los pacientes con diagnóstico de hipoadrenocorticismo es debida a la deficiente secreción de aldosterona, así como a la ausencia del efecto vasopresor de los glucocorticoides. La Tabla 3 resume los principales problemas clínicos observados en animales con hipoadrenocorticismo.

Tabla 3. Principales problemas clínicos observados en animales con hipoadrenocorticismo.

Debilidad*	Letargo
Emesis*	Hematemesis
Diarrea	Deshidratación / Hipovolemia*
Hipotermia	Melena / Hematoquecia
Bradicardia	Temblores
Anorexia / Inapetencia*	Convulsiones
Choque	Pérdida de peso
Endurecimiento muscular	Poliuria
Depresión*	Polidipsia

<sup>\*</sup> Signos clínicos más comunes presentes en casi todos los casos.

## Diagnóstico

Es evidente una diversidad de alteraciones laboratoriales en pacientes con hipoadrenocorticismo. Sin embargo, frente a un paciente sospechoso, la simple detección de un hemograma con presencia de linfocitosis y/o eosinofilia, o la ausencia de un hemograma de estrés en un paciente que definitivamente no está bien, es un fuerte indicativo de hipoadrenocorticismo. El estudio eritrocitario muestra anemia no regenerativa, a pesar de que a veces la médula aún consigue evidenciar alguna regeneración de acuerdo a la severidad. La deshidratación puede subestimar la magnitud de la anemia por la mayor concentración de eritrocitos en un plasma hipovolémico. La Tabla 4 presenta las principales anormalidades clínico-patológicas observadas en perros con hipoadrenocorticismo.

Tabla 4. Alteraciones observadas en la patología clínica de pacientes con hipoadrenocorticismo.

Hematología		
Anemia no regenerativa	Ausencia de linfopenia y eosinopenia en un animal bajo estrés	
Linfocitosis	Eosinofilia	
BIOQUÍMICA CLÍNICA		
Hipercalemia	Hiponatremia	
Hipocloremia	Azoemia pre-renal	
Hiperfosfatemia	Hipercalcemia	
Hipoglucemia	Baja pCO <sub>2</sub> y HCO <sub>3</sub> · (acidosis metabólica)	
Hipoproteinemia	Hipoalbuminemia	
Urianálisis		
Densidad variando de diluida a concentrada		

El 20-30% de los perros presentan anemia normocítica normocrómica. Cerca del 20% de los perros presenta eosinofilia absoluta y el 10% presentan linfocitosis absoluta. Hiponatremia (83% de los perros), hipercalemia (90%) e hipocloremia (46%) son hallazgos típicos en los animales

con deficiencia de aldosterona. Tales anormalidades electrolíticas en un perro con letargo, debilidad, anorexia, vómito y/o diarrea podrían indicar hipoadreno-corticismo, aunque no sean específicas. La determinación de ACTH plasmática es necesaria para poder diferenciar el hipoadrenocorticismo primario sin anormalidades electrolíticas del hipoadrenocorticismo secundario. Cerca del 20% de los perros con hipoadrenocorticismo están hipoglucémicos.

Las alteraciones bioquímicas más comunes envuelven la presencia de azoemia, hiponatremia, hipercalemia e hipocloremia, siendo la hipercalcemia y la hipoglucemia menos comunes. La hiponatremia y la hipercalemia son resultados directos de la deficiencia de aldosterona, la cual tiene por función estimular la reabsorción de sodio a partir de la luz tubular de la nefrona distal al tiempo que estimula la excreción urinaria de potasio. De esta forma, el paciente pasa a reabsorber menor cantidad de sodio y acumula potasio en el organismo. A pesar de esto, muchas veces es difícil demostrar la hiponatremia (valores de Na < 135 mmol/L) y la hipercalemia (valores de K > 5 mmol/L). Así, la evaluación de la relación sodio:potasio es una herramienta bastante útil. Un valor considerado normal es una relación Na:K > 30:1. Valores menores de 27:1 son sugestivos de hipoadrenocorticismo. Mientras más baja es la relación, mayor es la probabilidad de que se trate de hipoadrenocorticismo. Igualmente, el ión cloruro queda bastante reducido (< 100 mmol/L), acompañando al sodio. Estas alteraciones pueden ser enmascaradas por tratamientos iniciales con fluidoterapia. Muchos casos que no presentan disturbios electrolíticos pueden ser pacientes con cuadros iniciales de hipoadrenocorticismo, donde aún queda una secreción residual de mineralocorticoides, o en casos atípicos en que solo hay deficiente producción de glucocorticoides. En estos casos, la administración de mineralocorticoides no es necesaria inicialmente, pero puede volverse obligatoria a medida que el trastorno evoluciona en cuestión de semanas o meses. También, una gran variedad de condiciones patológicas asociadas al sistema urinario, digestivo o al hígado puede provocar alteraciones hidroelectrolíticas semejantes a las observadas en el hipoadrenocorticismo, lo que hace del diagnóstico un desafío, especialmente porque trastornos gastrointestinales, renales o hepáticos son mucho más comunes que el hipoadrenocorticismo. Otros factores que pueden alterar el perfil hidroelectrolítico son pancreatitis, estadios finales de insuficiencia cardíaca, derrames cavitarios, neoplasias y gestación. Otros dos factores confundidores son la falsa hipercalemia inducida por la hemólisis de muestras (liberación de potasio intracelular), y la hipercalemia de la raza Akita.

El electrocardiograma es una herramienta útil en la evaluación del paciente con hipoadrenocorticismo, siendo un indicador sensible de hipercalemia, al evidenciar alteraciones como aumento en la amplitud de la onda T, menor amplitud o ausencia de la onda P, reducción del intervalo QT y aumento del intervalo PR.

La hipoperfusión renal asociada a la hipotensión provocada por el síndrome de Addison ocasiona azoemia pre-renal e hiperfosfatemia. Además, la pérdida urinaria de sodio acaba volviendo el intersticio renal hipotónico, lo que lleva a dificultades en la reabsorción de agua en la nefrona distal. Por esta razón, buena parte de los pacientes presentan orina diluida en el urinálisis. Estos dos aspectos hacen que muchos pacientes con hipoadrenocorticismo sean erróneamente diagnosticados con una enfermedad renal primaria severa. Hipoproteinemia e hipoalbuminemia pueden ocurrir, frente a la mayor pérdida intestinal de proteína y menor síntesis por el hígado, así como hipoglucemia, consecuencia de la menor gluconeogénesis por la falta de glucocorticoides. La magnitud de la hipoproteinemia puede ser enmascarada por la deshidratación de la misma forma que el estudio eritrocitario.

Los exámenes de imágenes son relativamente útiles, por presentar algunas características compatibles, pero no específicas en la mayoría de los casos. Las radiografías evidencian microcardia, reducción en las áreas de la vena cava caudal, microhepatía y reducción del calibre de la arteria pulmonar craneal. El megaesófago también puede ser evidenciado en radiografías. La ecografía es útil en demostrar menor volumen tanto de hígado como de bazo, así como una reducida espesura de las adrenales, una de las principales diferencias entre un perro normal y uno con hipoadrenocorticismo. No obstante, la mayoría de los hallazgos citados, son evidencias de hipotensión, no siendo exclusivas de hipoadrenocorticismo.

El diagnóstico definitivo del hipoadrenocorticismo se obtiene al demostrar falta de respuesta en un test de estimulación con ACTH, o una respuesta débil (cortisol post-ACTH menor de 50 ng/mL). Las muestras sanguíneas deben ser obtenidas antes y una hora después de la administración de 5 µg/kg o 250 µg/animal de cosintropina (ACTH sintético) para la medición de cortisol. La determinación de cortisol basal no ofrece un diagnostico definitivo, a pesar de que la concentración puede estar baja (< 5 ng/mL). En el animal normal, la ACTH provoca un aumento significativo en la secreción de cortisol. Es fundamental que el test sea realizado antes de la administración de corticoides diferentes a dexametasona (prednisona, prednisolona, hidrocortisona), pues estos corticoides sintéticos presentan reacción cruzada con el cortisol en los inmunoensayos. A pesar de definir el diagnóstico, el test no diferencia el origen del problema (primario, secundario o iatrogénico). En la insuficiencia adrenal primaria, la producción reducida de cortisol resulta en la secreción aumentada de la ACTH hipofisaria, no habiendo aumento en respuesta a la ACTH exógena. En la insuficiencia adrenal secundaria por falta de ACTH, las células adrenocorticales atrofiadas son incapaces de responder a estimulación aguda con ACTH exógena. La medición sérica de ACTH puede distinguir el origen entre primaria (ACTH > 200 pmol/L) y secundaria (ACTH < 5 pmol/L).

La anamnesis e historia clínica ayudan en la identificación de casos iatrogénicos (uso excesivo de mitotano o trilostano para tratamiento de HAC, o discontinuidad del uso crónico de corticoides). La medición de aldosterona sérica antes y después de la estimulación con ACTH puede ayudar en la determinación de pacientes con hipoadrenocorticismo primario (baja concentración de aldosterona) y de pacientes con hipoadrenocorticismo secundario o atípicos (concentración de aldosterona relativamente normal).

#### **Tratamiento**

El objetivo del tratamiento en el hipoadrenocorticismo es restablecer la homeostasis del animal y así controlar los desarreglos metabólicos del paciente. La insuficiencia adrenocortical aguda requiere tratamiento inmediato. Los animales en crisis addisoniana necesitan una rápida intervención, pues muchas veces el choque hipovolémico puede evolucionar a fallo múltiple de órganos y óbito, si no se trata rápidamente. El tratamiento a largo plazo tiene por objetivos mantener el equilibrio del sodio y del potasio en el organismo, así como evitar complicaciones secundarias a la deficiencia de glucocorticoides.

## Tratamiento inicial del paciente en crisis addisoniana

Los pacientes en crisis addisoniana son susceptibles a la administración de fluidos, así como a la rápida estabilización del sodio, lo que puede generar una serie de síntomas neurológicos secundarios a daños estructurales reversibles en el SNC. Un protocolo básico para intervención es la administración de solución salina al 0.9% a una velocidad de 20-40 mL/ kg/hora por vía intravenosa en las primeras 3 horas, seguida de la administración de 5 mL/kg/hora. El sodio sanguíneo debe ser monitoreado. para garantizar que no aumente más de 10 a 12 mmol/L en las primeras 24 horas, pues aumentos mayores podrían inducir lesiones neurológicas (mielinólisis). La terapia parenteral deberá ser mantenida hasta que el paciente esté hidratado, con la función gastrointestinal regulada y que esté bebiendo y comiendo por su cuenta, para iniciar la terapia por vía oral. Hasta ese momento algunas sugerencias de protocolos envuelven la administración de succinato sódico de hidrocortisona (SSH) a 1 mg/ mL en infusión continua a la dosis de 0,5 mg/kg/hora. Como opción a este protocolo, que exige la disponibilidad de una bomba de infusión, se puede administrar SSH en bolos en dosis de 5 a 20 mg/kg, IV, cada 6 horas. Opciones con otros glucocorticoides incluyen la administración de succinato sódico de prednisolona en dosis de 4 a 20 mg/kg, IV, o también la administración de un bolo de dexametasona en dosis de 0,1 a 2 mg/kg, IV, en ambos casos seguido de fosfato sódico de dexametasona en dosis de 0,05 a 0,1 mg/kg diluido en el fluido que está siendo administrado IV, a lo largo de 12 horas. Como la actividad mineralocorticoide de estos glucocorticoides es reducida, se puede emplear la administración de fludrocortisona (0,01 mg/kg, cada 12 horas).

La administración de glucosa intravenosa es necesaria solamente si hay hipoglucemia detectada, y en estos casos, la administración de fluidos con 2,5% de glucosa IV, son suficientes (adicionar 25 mL de glucosa 50% a cada frasco de 500 mL de solución salina). La respuesta glucémica del paciente deberá ser monitoreada. La corrección de la hipercalemia ocurre espontáneamente con la administración de fluidos IV. Sin embargo, en los casos donde hay una hipercalemia muy pronunciada se puede adicionar bicarbonato de sodio (1 a 2 mEq/kg, de forma lenta, por vía IV) al fluido. Otra opción es la administración de glucosa e insulina de

forma regular por vía intravenosa para reducir el potasio, ya que la insulina estimula la captación de potasio por las células. Se administran 0,5 U/kg de insulina con 3 g de glucosa por cada unidad de insulina, siendo la mitad de la dosis de glucosa administrada en bolo, y el restante a lo largo de 6 horas, diluida en la solución salina. En estos casos, el monitoreo de la respuesta glucémica también es fundamental.

### Tratamiento a largo plazo

Luego de la estabilización inicial del paciente, o en los casos en que el diagnóstico es hecho en un animal clínicamente estable (sin vómitos ni diarrea), es necesario mantener la reposición de mineralocorticoides y glucocorticoides para garantizar la vida del animal. Los animales afectados presentan una reducción en la capacidad de modificar el balance del sodio y el agua en el organismo, y por eso jamás se debe administrar una dieta pobre en sodio a estos animales. Algunos autores defienden la adición de sal en la dieta, pero este punto es polémico en la literatura, pues la mayoría de los autores la considera innecesaria. En los casos donde la fludrocortisona no está siendo efectiva sola, se puede adicionar sal en dosis de 0.1 g/kg/día en la dieta.

Los protocolos para el tratamiento médico del hipoadrenocorticismo envuelven la administración de mineralocorticoides semi-selectivos como la fludrocortisona en dosis aproximada de 0,1 mg/5 kg de peso corporal (dividido en dos veces al día), asociado a la administración de prednisona de acuerdo con la necesidad (2,5 a 10 mg/día, en días alternados). Otra opción sería la administración de hidrocortisona a la dosis de 0,625 mg/kg, divido de ¾ a 2/3 de la dosis por la mañana y el restante por la tarde, asociado a la administración de fludrocortisona en dosis de 0,05 mg/5 kg de peso corporal (dividido en dos veces al día).

Se recomienda la administración dividida de mineralocorticoides en 2 veces al día para proteger al animal de perder la dosis total en caso de vómito. La dosis de glucocorticoides debe ser aumentada siempre que el paciente vaya a pasar por situaciones de estrés (visita al veterinario, peluquería, paseos más largos, viajes en coche, ausencia de los dueños). El paciente se debe mantener clínicamente estable, con una calidad de vida normal y manteniendo el peso corporal estable.

El pronóstico de estos pacientes es excelente, desde que se identifique el trastorno y se trate de forma adecuada. Estos animales tienden a tener vidas normales, pero es importante alertar a los dueños de que las medicaciones jamás deben ser descontinuadas, y frente a enfermedades no adrenales o episodios de estrés, es fundamental aumentar la dosis de glucocorticoides, pues el paciente no presenta ninguna reserva funcional. También, el monitoreo de pacientes con hipoadrenocorticismo atípico, en busca de los primeros signos que puedan indicar la necesidad de mineralocorticoides en el tratamiento, es un punto importante de ser observado. La sobrevida de animales con este trastorno es de 5 años después del diagnóstico.

## HIPERADRENOCORTICISMO (SÍNDROME DE CUSHING)

El hiperadrenocorticismo o síndrome de Cushing es una de las endocrinopatías más comunes en el perro, siendo ocasional en el caballo y en el gato. Se refiere al conjunto de anormalidades clínicas y bioquímicas que resultan de la exposición crónica a concentraciones excesivas de glucocorticoides. Este trastorno fue descrito por primera vez en humanos por el neurocirujano Harvey Cushing en 1910, quien describió una serie de pacientes que presentaban signos clínicos de hipercortisolismo, asociado a pequeños tumores basofílicos en la hipófisis.

Los niveles elevados de cortisol causan los signos clínicos, pero la anormalidad puede estar en las glándulas adrenales (primaria) o en la hipófisis (secundaria o hipófisis-dependiente, HHD). El disturbio puede ser causado también de forma iatrogénica por la administración prolongada y excesiva de corticoides sintéticos.

En perros, los primeros relatos datan de la década de 1970 y, a pesar de ser relativamente común en las rutinas clínicas, el hiperadrenocorticismo es una molestia considerada rara. La presentación en felinos es menos común todavía, con algunas decenas de casos descritos en el mundo. El término síndrome de Cushing se aplica más correctamente a los casos asociados a tumores hipofisarios. El hiperadrenocorticismo acomete generalmente a perros de mediana edad a viejos. Las razas más predispuestas son Poodle, Dachshund, Yorkshire Terrier, Pastor Alemán, Beagle, Labrador y Boxer. Machos y hembras son afectados en

la misma proporción. El HHD es más común en perros de poco peso (75% tiene menos de 20 kg de peso) mientras que el tumor adrenal es más común en perros con más de 20 kg.

## Etiopatogenia

El hiperadrenocorticismo (HAC) puede ser de presentación natural o iatrogénico. En el HAC de presentación natural, en cerca del 80 al 85% de los casos, el problema es una excesiva secreción de ACTH por la adenohipófisis, caracterizando un hiperadrenocorticismo pituitario-dependiente (HPD) o hipófisis-dependiente (HHD). Como resultado ocurre una hiperplasia bilateral del córtex de las adrenales, resultando excesiva la secreción de cortisol, y eventualmente otras hormonas/precursores esteroideos. Se considera que más del 90% de los perros con HPD presenten tumores hipofisarios, generalmente adenomas, originarios de la adenohipófisis. La peculiaridad de la secreción de ACTH por la *pars intermedia* es que se encuentra bajo control neural, principalmente a través de inhibición dopaminérgica. La secreción de ACTH por la adenohipófisis está bajo control hipotalámico por la CRH.

Las alteraciones patológicas observadas en el HPD son básicamente tres:

- 1) Microadenomas (menores de 10 mm), que afectan más del 80% de los perros con HPD
- 2) Macroadenomas (mayores de 10 mm), que afectan del 10 al 15% de los perros con HPD. A pesar de presentar crecimiento lento, estos tumores comprimen el resto de la glándula y a veces se proyectan dorsalmente para el hipotálamo, pudiendo llevar a signos neurológicos (raro). Pueden ocurrir adenocarcinomas también, aunque su presentación parece poco común
- 3) La insuficiencia primaria en la respuesta al feedback negativo promovido por el cortisol. En estos casos no hay una neoplasia asociada a la mayor secreción de ACTH, sino que se cree que pueda haber relación con desórdenes hipotalámicos que provocan una hiperestimulación de las células corticotróficas de la adenohipófisis, o que exista una hipersecreción de CRH por el hipotálamo.

De cualquier forma, el HPD siempre está asociado a la ruptura del eje de control hipotálamo-hipófisis-adrenal, ya que la mayor producción de cortisol deja de inhibir la secreción de ACTH. Clínicamente es menos importante definir la patología hipofisaria, a menos que existan signos neurológicos, o que estos surjan durante el tratamiento.

El hiperadrenocorticismo por tumor adrenocortical corresponde al 15% de los casos. En estos casos ocurre excesiva secreción del cortisol independientemente del estímulo por la ACTH, que suprime la secreción de CRH y ACTH. Mitad de los tumores son benignos y la mayoría son tumores unilaterales, caracterizando un hiperadrenocorticismo adreno-dependiente (HAD). Los adenomas adrenocorticales son tumores pequeños y bien circunscritos, no invasivos y no metastásicos y cerca del 50% se presentan calcificados. Los carcinomas adrenocorticales son grandes, invasivos (vena frénico-abdominal, cava abdominal, aorta, vasos renales), hemorrágicos y necróticos, muchas veces produciendo metástasis en los pulmones, hígado y riñones.

Frente a la hiperproducción de cortisol por el tumor, ocurre una inhibición de la secreción de ACTH por la adenohipófisis, pues no hay ninguna anormalidad hipotalámico-hipofisaria. Como consecuencia ocurre la atrofia del córtex de la adrenal contralateral y del córtex ipsilateral no afectado por el tumor. Esto es importante clínicamente cuando se programa una adrenalectomía unilateral como forma de tratamiento, pues el paciente se vuelve un hipoadrenocorticoideo a partir de la retirada de la adrenal tumoral.

Otras causas de HAC incluyen tumores adrenales asociados al HPD, tumores adrenales bilaterales, y síndromes de secreción de ACTH ectópico. El síndrome de ACTH ectópico es más común en humanos, con solamente un caso publicado en perros. Además de estas causas, el hiperadrenocorticismo iatrogénico es motivo de presentación de pacientes con signos clínicos de hipercortisolismo. Cada animal presenta una sensibilidad diferente a una misma dosis de glucocorticoides exógenos. Tratamientos prolongados y con dosis mayores (enfermedades autoinmunes y alérgicas) pueden provocar más fácilmente signos clínicos de hipercortisolismo, muchas veces limitando la continuidad del tratamiento inicial. No obstante, un paciente con hipercortisolismo iatrogénico, a pesar

de manifestar clínicamente el exceso de glucocorticoides circulantes, en verdad puede ser considerado un paciente con hipoadrenocorticismo iatrogénico, ya que una vez retirada la fuente exógena de corticoides, ambas adrenales están atrofiadas y una crisis addisoniana se puede precipitar.

Además de los efectos sistémicos del exceso de glucocorticoides, se inhiben otras funciones hipofisarias e hipotalámicas, resultando en hipotiroidismo secundario reversible (por inhibición de la secreción de TSH), anestro en las hembras o atrofia testicular en los machos (por inhibición de FSH y LH) y baja estatura en perros en crecimiento (por inhibición de GH).

#### Signos clínicos

El HAC es un trastorno de progresión lenta e insidiosa, siendo difícil la detección de los síntomas por los propietarios, que muchas veces creen que las anormalidades que el animal viene presentando, se deben solamente a la edad (dificultades para subir escaleras o atravesar obstáculos, cansancio, jadeo, ganancia de peso). Además, los animales con hiperadrenocorticismo no se presentan clínicamente enfermos. A pesar de ocurrir en perros de cualquier raza, Poodle, Dachshund y Terrier presentan una mayor predisposición a desarrollar HAC. Perros de razas pequeñas están más propensos a desarrollar HPD, mientras que perros de porte mayor están más propensos a desarrollar HAD.

Con relación a la edad, se considera al HAC un trastorno de perros de mediana edad a viejos, con una amplitud de presentación amplia, de 2 hasta 16 años, con promedio de 7-9 años para HPD y amplitud de 6 hasta 16 años con promedio de 11-12 años para HAD. Es muy rara la presentación de HAC en perros con menos de 2 años. Las hembras parecen estar levemente más predispuestas al desarrollo de HAC, especialmente en la forma dependiente de la adrenal.

La Tabla 5 presenta los signos clínicos más frecuentes en perros con HAC. Difícilmente un perro con HAC irá a presentar todos los signos clínicos esperados, pudiendo muchas veces presentar solamente uno o dos. La magnitud dependerá del tiempo de progresión del disturbio, así como de características individuales.

Tabla 5. Signos clínicos más comunes presentados en perros con hiperadrenocorticismo.

Poliuria / polidipsia	Polifagia
Aumento de volumen abdominal	Debilidad muscular
Reducción en la tolerancia a ejercicios	Jadeo intenso
Letargo	Obesidad
Alopecia / rarefacción pilosa	Calcinosis cutánea
Anestro persistente / atrofia testicular	Intolerancia al calor
Acné (piodermatitis / costras)	Hiperpigmentación cutánea
Exoftalmia	Fragilidad vascular

La poliuria observada en el HAC en cerca del 85% de los casos, se debe a tres mecanismos integrados: 1) aumento del flujo sanguíneo renal, con consecuente aumento de la tasa de filtración glomerular, 2) inhibición de la secreción de ADH por los valores elevados de cortisol. y 3) interferencia del cortisol en la sensibilidad renal a la ADH. Frente a la mayor pérdida hídrica y consecuente deshidratación, centros hipotalámicos envueltos en el control de la osmolaridad detectan el aumento de osmolaridad asociada a la deshidratación y activan el mecanismo de la sed, con consecuente polidipsia. Aun así, muchos pacientes no consiguen mantener la hidratación y se presentan deshidratados al examen clínico. La polifagia es un efecto clásico del cortisol, aumentando el apetito, lo que puede ser observado en más del 90% de los perros con HAC. En el centro del apetito del hipotálamo, el cortisol estimula la expresión del neuropéptido Y (NPY), una potente substancia orexígena. Como resultado, los pacientes con HAC presentan un apetito intenso, voraz e insaciable. La anamnesis puede registrar que comen basura, pelean con otros perros por causa de comida o a veces piden el alimento a sus dueños de forma agresiva.

El abdomen pendular (potbellied) es el principal marcador clínico del HAC canino, estando presente en más del 80% de los perros con HAC. Cuatro razones explican este patrón morfológico: 1) la hepatomegalia secundaria a la síntesis y almacenamiento exagerado de glucógeno hepá-

tico hace presión sobre la pared abdominal ventral; 2) el cortisol, a pesar de lipolítico, cuando está en grandes cantidades promueve acumulación de grasa intra-abdominal; 3) la musculatura abdominal se encuentra atrofiada y con tono reducido sin poder soportar la presión de las vísceras abdominales; 4) la mayor producción de orina distiende la vejiga, que no consigue ser vaciada completamente en cada micción porque el músculo detrusor está sufriendo un excesivo catabolismo dejando la vejiga fláccida.

La debilidad muscular es resultado directo del efecto del cortisol. Por ser una hormona gluconeogénica, parte de sus efectos es movilizar aminoácidos para la síntesis de glucosa en el hígado. Como resultado tiene lugar un catabolismo de la musculatura esquelética, llevando el paciente a desarrollar dificultades para transponer obstáculos, como subir escaleras, entrar al coche o subir en un sofá o a una cama, asociado a una hipotonía muscular. Estos signos son verificados en el 75 al 85% de los casos. De igual forma, la intolerancia a los ejercicios acompaña los signos no solo por la limitación muscular, sino también por la limitación respiratoria, y a veces cardiovascular.

La mayor tasa respiratoria asociada a la queja de jadeo continuo es derivada de una serie de factores asociados al HAC. El hígado se encuentra aumentado de volumen, comprimiendo el diafragma y limitando la capacidad de expansión de la cavidad torácica. El cortisol también aumenta la deposición de grasa dentro del tórax, asociado a la proteólisis de la musculatura respiratoria y a la mineralización del pulmón observada en estos casos. Así, la única estrategia para mantener una adecuada ventilación es el aumento de la frecuencia respiratoria. Por esta razón, estos animales presentan intolerancia al calor. Estas limitaciones en conjunto llevan el paciente a fatiga fácil y letargo. Estos perros no toleran grandes caminatas y a veces la debilidad muscular puede llegar al punto de no tener capacidad para mantenerse en pié. El letargo y la reducción de la actividad física reducen el gasto calórico de los individuos, lo que asociado a la ingestión exagerada de alimentos, resultan en ganancia de peso y obesidad.

Debido a la edad avanzada y al sobrepeso identificados en una proporción significativa de casos de HAC, muchos de estos animales pueden presentar alteraciones articulares, como artrosis y artritis. Sin embargo, el hipercortisolismo enmascara los signos relacionados a estos problemas en función de sus efectos anti-inflamatorios. Además, el catabolismo promovido por el cortisol en exceso puede muchas veces predisponer a rupturas de ligamento cruzado y luxaciones de rodilla, sin una mayor manifestación de dolor frente al problema. El tratamiento del HAC puede muchas veces "desenmascarar" estos signos y el paciente pasa a presentar claudicación, posterior a la normalización del cortisol. Los propietarios deben ser avisados sobre esto antes de iniciar el tratamiento.

Con relación a los aspectos reproductivos, ocurre una mayor secreción de andrógenos por la adrenal en los casos de HAC. Como resultado, elevadas concentraciones de dehidroepiandrosterona (DHEA) son secretadas para la circulación, siendo convertida en los tejidos periféricos en androstenediona, causando un mayor feedback negativo sobre hipotálamo-hipófisis, lo que resulta en menor secreción de gonadotropinas LH y FSH. En los machos, el resultado es una discreta feminización, asociada a una menor libido, atrofia testicular y menores concentraciones de testosterona de origen testicular. En las hembras, el mismo proceso ocurre, y el resultado de la menor secreción de LH y FSH resulta en supresión del ciclo estral y anestro persistente. En general, el período de anestro corresponde al tiempo de evolución del HAC, y puede ser un dato para estimar el tiempo de evolución del trastorno. La mayor producción de andrógenos adrenales promueve una virilización de las hembras afectadas, algunas de ellas llegando a presentar hipertrofia de clítoris.

## Marcadores cutáneos del hiperadrenocorticismo canino

Perros con HAC presentan una serie de marcadores cutáneos, que pueden estar presentes en diferentes grados de acuerdo al tiempo de evolución del trastorno y de características raciales e inmunológicas. Los signos cutáneos son bastante comunes y asociados a prurito. La alopecia/rarefacción pilosa observada en los perros con Cushing es un signo bastante frecuente relatado por los dueños y en la mayor parte de casos es nítido un patrón de alopecia simétrica bilateral. Este patrón es el resultado de la atrofia de los folículos pilosos promovida por los efectos catabólicos del cortisol. Perros con pelos más gruesos presentan cierta resistencia a alopecia debido a los folículos más robustos. Se observa una atrofia del aparato pilo-sebáceo advacente al folículo y deposición

de queratina en los folículos atrofiados (comedones, barros o puntos negros). La presentación de esos comedones es más común alrededor de los pezones y la vulva, pero pueden ocurrir en cualquier parte del tronco y el abdomen. Este patrón de alopecia puede ser discreto, involucrando únicamente extremidades, así como ser más generalizada, afectando flancos, periné y abdomen.

Uno de los principales marcadores cutáneos del hiperadrenocorticismo canino es la atrofia cutánea, resultado directo de los efectos catabólicos del cortisol. El mismo principio que lleva a la atrofia de la musculatura se aplica también en la piel, donde las proteínas constitutivas de este tejido (colágeno y elastina) sufren un excesivo catabolismo a favor de la gluconeogénesis. La atrofia cutánea es un hallazgo frecuente en los pacientes afectados y se hace nítida en la piel ventral del abdomen. Además, muchas veces la piel se muestra con una elasticidad mayor de lo normal debido a la atrofia, pudiendo llegar a romperse por tracción. Este afinamiento cutáneo permite la fácil visualización de los vasos subcutáneos, que se encuentran bastante dilatados, caracterizando la telangiectasia, lo que, asociado a la apatía y poca movilidad de los perros con HAC, puede llevar a la formación de úlceras de decúbito. Estas lesiones pueden infectarse y necesitar de cuidados intensivos, además de la necesidad de tratamiento para facilitar la resolución de las lesiones.

El débil estado inmunológico también predispone a manifestación de demodicosis y dermatofitosis en perros adultos. Estas enfermedades son comunes en cachorros y su identificación en perros adultos puede indicar estados de inmunosupresión como en el HAC. Cerca del 30% de los perros con HAC presentan signos de seborrea seca u oleosa. Prurito moderado a intenso en un perro con HAC no tratado puede estar asociado a escabiosis (sarna).

La calcinosis cutánea es una alteración poco común, aunque aparece bien descrita asociada al HAC canino. Estas lesiones forman placas firmes e irregulares, sobre o bajo la piel, como si el tejido óseo estuviera substituyendo la piel normal. Estas lesiones surgen en la región temporal del cráneo, línea media dorsal, cuello, abdomen ventral y región inguinal. La calcinosis representa una calcificación distrófica, y los mecanismos envueltos aún no han sido completamente elucidados. Fue demostrado

que perros con HAC presentan un hiperparatiroidismo secundario, con elevados valores de PTH pudiendo estar ejerciendo algún papel como anormalidades en el metabolismo del calcio y el fósforo.

## Diagnóstico

Durante la evaluación inicial de un paciente con sospecha de HAC es necesaria una adecuada valoración laboratorial, donde a través del hemograma, perfil bioquímico y urianálisis, se busquen evidencias de la existencia del hipercortisolismo, así como una evaluación general buscando otras patologías responsables por la presentación inicial del paciente.

El hemograma de animales con HAC presenta un perfil de estrés, con linfopenia (<  $1.500/\mu L$ ) y eosinopenia (<  $200/\mu L$ ), asociadas a neutrofilia leve a moderada y monocitosis. La linfopenia es resultado de la linfocitólisis inducida por los corticoides mientras que la eosinopenia es derivada del secuestro de estas células en la médula ósea. El aumento de los neutrófilos y monocitos en la circulación es derivada de la reducida marginalización y diapédesis de estas células por efectos de los corticoides. En el eritrograma, eventualmente se puede observar tanto policitemia, como anemia, aunque no se observan alteraciones en las células rojas. Las plaquetas suelen estar elevada (>  $400.000/\mu L$ ).

En el perfil bioquímico, la principal alteración es el aumento en la actividad sérica de la fosfatasa alcalina, observada en más del 90% de los casos. Perros con HAC presentan una isoforma de la FA inducida por corticoides endógenos y exógenos, que puede llegar a aumentar más de 10 veces sobre su límite fisiológico máximo. A pesar de esto, una actividad normal de FA no descarta el diagnóstico de HAC. Por otra parte, el hígado de pacientes con HAC se encuentra bastante aumentado de volumen debido a la exagerada acumulación de glucógeno hepático secundario a la mayor gluconeogénesis hepática. Esta tumefacción hepato-celular causa también aumento en la actividad de la enzima ALT, aunque moderado (< 500 U/L). La tumefacción hepato-celular también lleva a colestasis intrahepática, estimulando un aumento adicional en la actividad de la FA.

La glucosa sérica de los pacientes con HAC está en el rango superior (120 mg/dL), aunque algunos pacientes pueden presentar glucemias mayores, con cerca del 5 al 20% de los casos pudiendo desarrollar diabe-

tes mellitus secundaria al agotamiento pancreático por el antagonismo que los glucocorticoides promueven sobre los efectos de la insulina. La hiperlipidemia secundaria al HAC es otro hallazgo bastante común, y los aumentos de colesterol y de triglicéridos son atribuidos a los efectos lipolíticos y anti-insulínicos de los glucocorticoides. Cerca del 10% de los perros con síndrome de Cushing poseen concentraciones de colesterol normales (< 250 mg/dL), el 15% tienen concentraciones de 250-300 mg/dL y el 75% tienen valores mayores de 300 mg/dL. Los indicadores de función renal, urea y creatinina, pueden estar normales o reducidos en función de la diuresis inducida por los corticoides. No obstante, la urea puede estar próxima al límite superior debido a la proteólisis exacerbada, y la creatinina debajo de 0,7 mg/dL debido a la menor masa muscular.

El urianálisis de pacientes con sospecha de HAC es una importante herramienta de evaluación general. La densidad de la orina es inferior a 1.015, siendo muchas veces hipostenúrica (< 1.008), desde que los perros tengan libre acceso a agua. Si están privados de agua, la mayoría consigue concentrar la orina, aunque esta capacidad está reducida. En perros con macroadenomas comprimiendo la neurohipófisis, una diabetes insípida central puede estar presente. Cerca del 50% de los perros con HAC presentan infecciones ocultas del tracto urinario, porque aparte de la inmunodepresión, la vejiga no es vaciada completamente en cada micción, permaneciendo siempre con un volumen residual. Como los corticoides inhiben la respuesta inflamatoria, el examen del sedimento urinario puede no presentar piuria o hematuria, motivo por el cual se indica siempre la realización de urocultivo en estos pacientes. Además, la bacteriuria puede no ser evidente por la dilución promovida por la poliuria. Proteinuria asociada es observada en 50% de los perros con HAC, siendo de leve a moderada, y secundaria a hipertensión sistémica promovida por los corticoides. La glucosuria solo se hace evidente en pacientes con HAC que desarrollan diabetes mellitus secundaria.

Con relación a mediciones hormonales, el HAC provoca interferencia con diferentes pruebas endocrinas, a veces causando confusión en la interpretación de estos parámetros. Cerca del 70% de los casos de HAC presentan valores bajos de T<sub>3</sub> y de T<sub>4</sub>, como efecto de la inhibición de la secreción de TSH por los glucocorticoides. A pesar de ello, este estado de

hipotiroidismo secundario no debe ser causa de reposición hormonal. Se debe tratar el HAC y si no hay normalización de las hormonas tiroideas, se puede iniciar un tratamiento para hipotiroidismo. La PTH se encuentra aumentada en más del 80% de los perros con HAC como consecuencia de la mayor excreción urinaria de calcio. Además, el aumento de PTH puede tener relación con las calcificaciones distróficas observadas en el HAC canino. La insulina sérica de pacientes con HAC está de normal a aumentada, evidenciando la resistencia periférica a la hormona, mientras que la hormona del crecimiento está reducida en estos pacientes en función de una mayor secreción de somatostatina por el hipotálamo frente al hipercortisolismo.

Se recomienda la realización de radiografías torácicas y abdominales de perros con HAC, a pesar de que raramente pueden conseguirse informaciones diagnósticas interesantes. Sin embargo, el aumento del volumen abdominal se hace evidente en provecciones latero-laterales y ventro-dorsales. Muchas veces la alta deposición de grasa intra-abdominal hace que exista un buen contraste para la identificación de las estructuras. La identificación de adrenales calcificadas puede indicar la presencia de tumores adrenales, ya que cerca del 50% de ellos, sean adenomas o adenocarcinomas, suelen calcificarse. La calcinosis cutánea también puede ser detectada en radiografías. La vejiga extremadamente distendida puede ser fácilmente visualizada al examen radiográfico, algunas veces con cálculos. La osteopenia promovida por los corticoides puede quedar evidente cuando se evalúa la densidad de los cuerpos vertebrales en comparación a los procesos vertebrales. Radiografías torácicas pueden evidenciar metástasis de tumores adrenales, así como mostrar evidencias de tromboembolismo pulmonar, una complicación rara asociada al HAC canino, potencialmente fatal.

La ecografía abdominal es uno de los exámenes complementarios que ofrece más informaciones sobre el paciente. Además de ofrecer indicios suficientes para determinar el origen del HAC (hipofisario o adrenal), la evaluación ecográfica de la cavidad abdominal permite evaluar todos los órganos y de esta forma hacer un abordaje más sistémico del paciente. Ecográficamente, el hígado de los pacientes con HAC aparece aumentado de volumen, con parénquima homogéneo e hiperecogénico. La

imagen de los riñones evidencia signos de calcificación de la pelvis renal, y la imagen ecográfica de la vejiga puede presentar signos de infección urinaria o cálculos. La pielonefritis es otra consecuencia del HAC que puede ser sospechada en una ecografía. Las glándulas adrenales son de difícil visualización en la ecografía, y su evaluación es una prueba de competencia para el ecografista. La glándula adrenal derecha es más difícil de ser localizada ya que está más craneal y entre el riñón derecho, vena cava caudal y polo caudal del hígado. La glándula adrenal izquierda tiene su localización más variable. Ecográficamente las glándulas adrenales aparecen achatadas, bilobuladas, homogéneas e hipoecoicas comparadas a los tejidos circunyacentes. Algunos trabajos evaluaron las dimensiones de las adrenales en perros saludables y con HPD, pero no fueron establecidos valores de referencia considerados como normales para diferentes razas y portes de perros. A pesar de ello, adrenales con más de 0.75 cm de espesor, especialmente la izquierda, presenta una elevada especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de HAC pituitario dependiente. No obstante, este hallazgo por sí solo no es suficiente para un diagnóstico definitivo del trastorno. La presentación de HPD está asociado a un espesamiento de ambas glándulas adrenales de forma simétrica. En los casos de tumores adrenales, se observa una de las glándulas con dimensiones aumentadas, y pérdida de la arquitectura normal y de sus características ecográficas. Los tumores se presentan heterogéneos y más ecogénicos. Los adenocarcinomas pueden aparecer quísticos a la ecografía. La formación de sombra acústica puede indicar la calcificación de un adenoma o de un adenocarcinoma. De igual forma, la superficie lisa y regular o rugosa e irregular puede dar pistas sobre el tipo de tumor. En los casos de tumores adrenocorticales funcionales, se observa una atrofia de la glándula contra-lateral, a veces no observada en las ecografías rutinarias. Ante la presencia de un tumor adrenal, órganos como hígado, bazo y riñones deben ser evaluados buscando metástasis.

#### PRUEBAS ENDOCRINAS

Para el diagnóstico del HAC canino se pueden emplear una variedad de pruebas hormonales, con el objetivo no solamente de determinar la causa del trastorno, sino también su origen: hipofisario (HPD) o adrenal (HAD). La diferenciación del origen del problema es importante ya que

puede determinar cambios en el protocolo terapéutico, así como influenciar en el pronóstico.

La medición aislada de cortisol basal no tiene ningún valor diagnóstico por diferentes razones: (1) Los perros no presentan un ritmo circadiano bien definido de secreción de cortisol como observado en humanos, y así, la evaluación del cortisol basal, independiente de la hora del día no sirve como indicador de la función glandular.

- (2) No hay en la mayor parte del día un franco hipercortisolismo, ya que perros con HAC independiente del origen pasan prácticamente todo el día con la concentración de cortisol dentro del rango de referencia (5–60 ng/mL).
- (3) Lo que ocurre en el HAC es que hay una mayor frecuencia de pulsos de secreción, asociado a una mayor amplitud de estos picos. A pesar de esto, la concentración basal puede permanecer dentro del rango de referencia en el HAC, así como perros saludables pueden presentar valores elevados de cortisol basal (> 60 ng/mL) si están estresados o nerviosos.

La prueba de estimulación con ACTH parte del supuesto de que luego de la aplicación de la hormona adrenocorticotrófica hay un aumento considerable en la secreción de cortisol por las adrenales. Tumores adrenales o hiperplasia bilateral adrenal secundaria a tumor hipofisario responden exageradamente a la estimulación por ACTH. Este test es bastante práctico y una excelente herramienta diagnóstica, siendo menos afectado por enfermedades no adrenales o por el estado de estrés del paciente, aunque es menos sensible para el diagnóstico de tumores adrenales, pues estos pueden dejar de expresar receptores para ACTH durante la diferenciación tumoral. En razón de esto, resultados normales pueden ser encontrados en el 30 al 60% de los casos de HAD, mientras que solamente cerca del 5 al 15% de los casos de HPD presentarán resultados normales.

El protocolo más utilizado envuelve la recogida de muestra de sangre para determinación de cortisol basal, seguida de la aplicación de 5 μg/kg de ACTH sintético (cosintropina 0,25 mg) por vía intravenosa, recogiendo nueva muestra para determinación de cortisol una hora después de la aplicación de ACTH. Perros saludables presentan valores de cortisol pos-ACTH en el rango de 60 a 170 ng/mL. Valores mayores de 220 ng/mL

son consistentes con diagnóstico de HAC. Una limitación de este test, a mayores del coste, es que no permite la diferenciación entre HPD y HAD. A pesar de esto, es el único test que permite la comprobación de un HAC iatrogénico. En este último no hay aumento de cortisol luego de la aplicación de ACTH debido a la atrofia del córtex adrenal promovido por el uso crónico de corticoides exógenos.

El test de supresión por baja dosis de dexametasona (TSBDD) tiene como base fisiológica que la administración de dexametasona en un perro normal provoca una supresión de la producción de cortisol de hasta 48 horas debido al feedback negativo promovido en la hipófisis y el hipotálamo. La dexametasona es el esteroide de elección para esta prueba ya que no tiene reactividad cruzada con el cortisol en el inmunoensayo. De esta forma, este test evalúa en realidad la respuesta del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. La premisa básica del HAC es la disfunción de este eje de control, tanto en HPD como en HAD, y en ambas formas del trastorno, la administración de dexametasona no irá a promover la supresión del cortisol plasmático. Este test es un poco más complejo y largo en comparación al test de estimulación con ACTH, pero es de elección para el diagnóstico de HAC, además de presentar una sensibilidad mayor del 95%.

El protocolo de realización del test incluye la recogida de una muestra de sangre para determinación de cortisol basal sérico, antes de la administración de una dosis de 0,01 a 0,015 mg/kg de fosfato sódico de dexametasona por vía intravenosa. Después de esta aplicación, se hacen otras dos recogidas de sangre para determinación de cortisol: una a las 4 horas después de la aplicación de dexametasona y otra 8 horas después. La base de la interpretación es que perros con HAC son resistentes al feedback negativo en el hipotálamo-hipófisis. Un perro normal presentará valores de cortisol pos-dexametasona menores de 10 ng/mL. Un valor de cortisol pos-dexametasona mayor de 14 ng/mL en un animal no estresado y sin enfermedad grave asociada es consistente con diagnóstico de HAC. El test es mucho más sensible que específico, y alguna proporción de falsos positivos serán observados principalmente frente a estrés, u otros cuadros patológicos como hepatopatías. De esta forma lo que confirma el diagnóstico, no es solamente el valor de cortisol

pos-dexametasona, sino el conjunto de signos clínicos y las alteraciones laboratoriales y ecográficas. Una de las limitaciones del TSBDD es que no permite el diagnóstico de perros con HAC iatrogénico.

Una ventaja del TSBDD es la de permitir la diferenciación entre HPD y HAD a través de la muestra de sangre 4 horas después de la administración de dexametasona. Incluso frente al HAC, la dexametasona consigue promover un discreto feedback negativo sobre la hipófisis, aunque este efecto es muy rápido pues el sistema del citocromo P450 hepático está adaptado a la metabolización de corticoides, eliminando rápidamente de circulación la dexametasona. Así, en los casos de HPD, 4 horas después de la aplicación de dexametasona es posible observar una inhibición de la secreción de cortisol, interpretándose como inhibición un valor de cortisol < 14 ng/mL o simplemente un valor de cortisol 4 horas después de aplicar la dexametasona menor a 50% de la concentración basal de cortisol. En los casos de HAD, el tumor no está sujeto a control hipofisario, y no se observa supresión en el cortisol sérico a las 4 ni a las 8 horas luego de la aplicación de dexametasona.

Aunque el TSBDD es capaz de diferenciar entre origen hipofisario o adrenal para el problema, no siempre este test deja clara esta cuestión. En estos casos, tres opciones están disponibles para determinación del origen del problema. La primera es **el test de supresión por alta dosis de dexametasona** (TSADD). Este es similar al TSBDD, pero la dosis de dexametasona es de 0,1 mg/kg, siendo que algunos autores recomiendan el uso de 1 mg/kg. El principio es que una dosis mayor de corticoide exógeno podrá demostrar algún efecto inhibitorio sobre la secreción de ACTH en los perros con HPD, y consecuentemente habrá una reducción del cortisol sérico 4 horas después de administrar la droga. Perros con HAD ya tienen suprimida la concentración de ACTH, y la administración de altas dosis de dexametasona no provocará ninguna supresión apreciable de cortisol endógeno.

Otra posibilidad para diferenciar HAD de HPD es la **determinación de ACTH endógeno**, ya que perros con HPD presentaron concentraciones excesivas de ACTH (> 45 pg/mL) secundaria a la actividad del adenoma

hipofisario, mientras que perros con HAD presentarán valores de ACTH muy bajos (< 20 pg/mL), a veces indetectables, debido al feedback negativo sobre la hipófisis promovida por el cortisol del tumor adrenocortical. La recogida de sangre debe ser con EDTA, la sangre centrifugada y el plasma congelado en tubos plásticos, pues la ACTH se adhiere al vidrio. Todo este procesamiento debe ser hecho en hielo para evitar la degradación de ACTH. El envío al laboratorio debe ser hecho con la muestra congelada.

Otra posibilidad más práctica de diferenciación entre HPD y HAD, son los exámenes de imágenes (ecografía, resonancia, tomografía). La visualización de adrenales con parénquima y características ecográficas preservadas y con aumento bilateral es compatible con HPD, y la observación de masas adrenales es extremadamente sugestiva de HAD.

La excreción urinaria de cortisol es proporcional a la concentración plasmática de cortisol. La relación cortisol:creatinina urinaria (C/Cr) es un test bastante sensible, va que animales con HAC presentan C/Cr elevadas (> 10 hasta 1.000), pero es poco específico, pues cualquier factor estresante, y una variedad de enfermedades no adrenales pueden provocar resultados semejantes. A pesar de ello, este test tiene buen valor predictivo negativo en caso de la relación C/Cr ser baja (< 10), siendo poco probable la existencia de HAC en esos casos. La recogida de la orina debe ser hecha en casa por el propietario para evitar estrés del ambiente hospitalario. La determinación puede ser hecha en una muestra de orina, pero el test tiene más validez si se hace en una mezcla de orinas recogidas en dos mañanas consecutivas y mantenidas sobre refrigeración hasta su análisis. Para una recogida de orina, la primera micción de la mañana es la más adecuada por reflejar la producción de cortisol durante un período mayor (noche) cuando es presumible que el perro no haya orinado.

#### **Tratamiento**

El tratamiento del HAC tiene por objetivo controlar el hipercortisolismo y restablecer el equilibrio metabólico del paciente. Son metas del tratamiento la reversión de los signos clínicos, así como devolver la calidad de vida al paciente. Para alcanzar este objetivo, diversas estrategias

están disponibles. El tratamiento médico es preferible en los casos de HPD, aunque también son eficaces en los casos de HAD. Por otro lado, los tratamientos quirúrgicos son más aplicados a los casos de HAD, pero también encuentran aplicación en los casos de HPD. Además de los tratamientos discutidos a seguir, la irradiación de la hipófisis aparece como una opción terapéutica en perros con HPD y con signos neurológicos asociados a macroadenomas.

#### Tratamiento médico

Una serie de medicamentos está disponible para el tratamiento médico del HAC canino, siendo el mitotano (Lisodren) el más efectivo Sin embargo, en el Reino Unido este fármaco solo se puede emplear en casos de HPD donde el trilostano (fármaco considerado la mejor opción para terapia médica en los EE.UU. y Europa) no puede ser usado.

Una de las formas criadas a partir del insecticida DDT fue el o,p´-DDD (mitotano), una substancia que puede destruir las células adrenales en los perros. Esta droga ha sido usada con éxito en perros con síndrome de Cushing, pero es importante tener en cuenta que esta medicación se trata de un veneno y debe ser usada con cautela. Este medicamento presenta un efecto adrenocorticolítico selectivo para las zonas fasciculada y reticular, con tendencia a preservar la zona glomerular. A pesar de ser el más indicado para el tratamiento del HPD, pues el tratamiento considerado de elección para el HAD es quirúrgico, es posible observar un buen grado de éxito terapéutico cuando se aplica el tratamiento con mitotano en pacientes con tumores adrenocorticales funcionales.

El tratamiento con mitotano consiste de dos fases distintas. Una fase de inducción, donde el paciente recibe la medicación diariamente, y una fase posterior de manutención, donde el objetivo es mantener el control obtenido en la fase de inducción, con el paciente recibiendo una dosis semanal de la medicación. La fase de inducción puede ser corta (cerca de 3-4 días), o puede durar más de dos semanas, especialmente cuando se trata de tumores adrenocorticales. Lo que determina el final de la fase de inducción es la respuesta del paciente a la medicación, y el principal signo es una reducción del apetito. Para que este signo sea bien observado, es recomendada orientar al propietario para que durante dos días

mantenga su animal recibiendo cerca de 2/3 de su alimentación normal, dos veces al día para que esté hambriento. Esto debe ser mantenido por un corto período y no se recomienda iniciar esta terapia en perros con poco apetito. Luego de este período, se comienza a administrar el mitotano en dosis de 25 mg/kg cada 12 horas ( $\frac{1}{2}$  cápsula cada 12 horas para un perro de 10 kg) inmediatamente después de la alimentación.

La medicación debe siempre ser administrada después de las comidas, pues es mejor absorbida en presencia de grasa en el tracto gastrointestinal. La clave para el tratamiento de estos perros es observar mientras comen, y reconocer cuando es el momento correcto de dejar de dar el mitotano. Mientras el apetito sea voraz, la medicación debe continuar. Cuando se perciba cualquier reducción del apetito, la medicación debe ser interrumpida. Otros signos para cesar la medicación son una reducción en la ingestión de agua, vómitos, diarrea y debilitamiento. No obstante, la reducción del apetito debe preceder esos otros signos preocupantes. La mayoría de los perros responde a esta terapia en 5 a 9 días (tumor hipofisario) o en 1 a 2 semanas (tumor adrenal). Signos como anorexia, vómitos, postración y diarrea, pueden indicar hipoadrenocorticismo iatrogénico, que debe ser evitado. Animales con tumores adrenales en tratamiento con mitotano eventualmente precisan de dosis mayores de la medicación (75 a 100 mg/kg/día) en la fase de inducción para que haya efecto.

Cuando se vea que el mitotano está haciendo efecto, el perro no necesita más de restricción alimentaria. El mitotano debe ser administrado por el resto de vida del animal, en la fase de manutención. La dosis de manutención inicial es de aproximadamente 50 mg/kg por semana (1 cápsula/semana para un perro de 10 kg). Esta dosis podrá ser aumentada o reducida de acuerdo a las pruebas realizadas 1, 2 y 4 meses después de iniciado el tratamiento. La dosis semanal puede ser dividida en 2-3 dosis, y administradas en días de la semana pre-determinados, de modo que el intervalo entre las administraciones sea lo más uniforme posible.

Cuando se obtengan signos de control del trastorno, deberá realizarse un test de estimulación con ACTH para determinar la reserva funcional de la glándula adrenal. Lo ideal es que el cortisol post-ACTH quede entre 10 y 50 ng/mL, y no entre 60 y 170 ng/mL, que es el rango de respuesta de un perro normal. Valores mayores pueden indicar la necesidad de retomar la fase de inducción, pero los signos clínicos del paciente son la mejor indicación. Una nueva inducción dura pocos días. Valores muy bajos (< 10 ng/mL) indican la necesidad de suspender el mitotano por algunas semanas, hasta que la glándula se recupere. Un nuevo test después de algunas semanas puede determinar la continuidad del tratamiento.

Cerca de 6 a 8 semanas después de iniciada la fase de manutención es recomendable realizar una re-evaluación del paciente. En esta revisión debe evidenciarse una mejora clínica. Sin embargo, la dosis de manutención para algunos pacientes puede volverse ineficaz a largo plazo, y una nueva fase de inducción puede ser necesaria. Por otra parte, a largo plazo, la dosis de manutención puede ser mucha para determinado paciente, y signos de hipoadrenocorticismo pueden surgir en semanas/meses. Cerca del 5 al 20% de los perros con HAC tratados con mitotano acaban desarrollando hipoadrenocorticismo primario durante la fase de manutención, y excepto por la realización periódica de pruebas de estimulación con ACTH, no hay cómo prever que animales irán a desarrollar esta alteración.

En algunos perros con HPD asociado a macroadenomas, el uso de lisodren y la consecuente reducción en la producción de cortisol, puede provocar aumento de tamaño del tumor hipofisario por la reducción del feedback negativo que el cortisol promovía. Estos animales pueden presentar signos neurológicos como estupor, depresión, desorientación, pérdida de comportamientos aprendidos, anorexia, caminar sin rumbo. presionar la cabeza contra superficies fijas (dolor), andar en círculos, inclinación de cabeza, ataxia, ceguera, anisocoria y convulsiones. En estos casos, se debe mantener el uso del mitotano, a menos que el animal esté con vómitos, anoréxico o deprimido. Se debe tratar con prednisona o prednisolona en dosis de 2 mg/kg/día o dexametasona 0,1 mg/kg/día e iniciar una reducción gradual de estos corticoides hasta que se resuelvan los signos neurológicos. A veces el cerebro se adapta al crecimiento del tumor. En el caso de que no haya una mejora, otras alternativas habrán de ser evaluadas, como radioterapia o hipofisectomía. El período de vida con el tratamiento de mitotano es de cerca de 30 meses.

El trilostano (Vetoryl) ya fue considerado como ideal en el tratamiento del HPD canino. Esta substancia es un esteroide sintético sin ninguna actividad hormonal, aunque actúa como un inhibidor competitivo y re-

versible de la enzima 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, bloqueando la síntesis de glucocorticoides, mineralocorticoides y esteroides. La seguridad terapéutica promovida por el trilostano es única en el sentido de inhibir competitivamente la síntesis de cortisol. O sea, en caso de sobredosis, basta interrumpir la administración para que el paciente vuelva a producir corticoides endógenos. El trilostano está contraindicado para pacientes con insuficiencia hepática, renal, gestantes, lactantes o en fase de reproducción con intención de gestación.

La dosis de trilostano varía de 2 a 12 mg/kg administrado una vez al día de acuerdo con los comprimidos disponibles. Para perros con menos de 5 kg la dosis es de 30 mg/día. Perros con peso entre 5 y 20 kg reciben 60 mg/día, perros con peso entre 20 y 40 kg reciben 120 mg/ día, y perros con más de 40 kg reciben 120 a 240 mg/día. El monitoreo del tratamiento es diferente, a pesar de inspirar cuidados de la misma forma. Las revaluaciones son necesarias a los 10 días, a las 4 semanas y cada 3 meses luego de iniciado el tratamiento. Un test de estimulación con ACTH cerca de 4-6 horas después de la administración de trilostano deberá presentar unos niveles de cortisol < 50 ng/mL, ya que el efecto de la medicación dura menos de 24 horas. Algunos animales precisarán tomar la medicación dos veces al día para controlar los signos clínicos. En estos casos, un test de estimulación con ACTH deberá mostrar una concentración de cortisol sérico > 90 ng/mL 24 horas después de la última administración de trilostano. Ajustes de dosis pueden ser hechos con base en las pruebas de estimulación con ACTH, siendo recomendada la realización del primer test a los 14 días de iniciado el tratamiento.

De la misma forma que con mitotano, el uso crónico de la droga puede llevar a hipoadrenocorticismo primario, aunque la mayoría de los casos van a mejorar con la retirada del trilostano. No obstante, podrá haber necrosis de córtex adrenal. En estos casos será necesaria una terapia más agresiva para el tratamiento del hipoadrenocorticismo y control del desequilibrio hidro-electrolítico. En estas situaciones, la remisión de los signos clínicos de HAC puede durar mucho tiempo, pero eventualmente irán a recidivar en muchos casos. La expectativa de vida de perros con HAC tratados con trilostano es similar a la del uso de mitotano.

La seleginina (Anipril) es un inhibidor de la enzima monoamina-oxi-

dasa (MAO) y puede inhibir la secreción de ACTH por aumentar el tono dopaminérgico en el eje hipotálamo-hipofisario. Se sabe que en la zona intermedia de la hipófisis la secreción de ACTH está básicamente sobre control dopaminérgico, y una menor secreción de dopamina, aumenta la secreción de ACTH, o sea, la dopamina actúa como inhibidor de la secreción de ACTH, en un sistema semeiante al control de la secreción de prolactina en la adenohipófisis. Sin embargo, los corticotrofos adenohipofisarios, que son la mayoría (por lo menos 80% de los corticotrofos hipofisarios) responden mayoritariamente a la CRH. La dosis inicial es de 1 mg/kg/día, y en casos donde no ocurra mejora de los signos clínicos se aumenta la dosis a 2 mg/kg/día. En caso de que no haya mejora, no es recomendado mantener el tratamiento. El uso da seleginina está contra--indicado para el tratamiento de perros con HPD portadores de diabetes. pancreatitis, insuficiencia cardíaca, renal u otra enfermedad severa. No debe ser administrada en conjunto con otros inhibidores de la MAO, opioides o antidepresivos tricíclicos.

La seleginina no tiene ningún efecto adverso severo. El control es básicamente clínico, ya que pruebas de estimulación con ACTH o TSBDD fallan en mostrar reducción significativa frente al uso de esta droga.

El ketoconazol es un agente imidazólico antifúngico con propiedades inhibitorias sobre la síntesis de glucocorticoides, y se presenta como una opción terapéutica para el tratamiento del HAC de forma general, incluso en equinos. La dosis inicial es de 5 mg/kg dos veces al día durante una semana para probar la tolerancia a la droga. Después se debe aumentar la dosis a 10 mg/kg dos veces al día, por 14 días. Un test de estimulación con ACTH determinará la eficacia del tratamiento, usando los mismos criterios usados en el tratamiento con mitotano. Si el cortisol pos-ACTH permanece mayor de 50 ng/mL la dosis debe ser aumentada a 15-20 mg/kg dos veces al día. La medicación debe ser usada por el resto de vida, y mientras mayor la dosis, mayor la probabilidad de signos adversos como anorexia, vómitos, diarrea, ictericia e insuficiencia hepática. Cerca del 30% de los animales no muestran mejora clínica de los signos de HAC.

La ciproheptadina es una droga con propriedades anti-serotonina, anti-histamina y anti-colinérgicas. Como la secreción de la ACTH puede ser estimulada por elevadas concentraciones de serotonina, la ciprohep-

tadina puede reducir la secreción de ACTH por la hipófisis. Sin embargo, la respuesta a esta medicación es variable, con pocos éxitos relatados.

La mifepristona (RU486) inhibe el enlace de cortisol a su receptor en la hipófisis, resultando en el bloqueo del efecto feedback de la ACTH, mejorando en el 50% de los pacientes con tumor adrenocortical, pero no HPD, porque en este caso el exceso de ACTH y de cortisol superan el bloqueo del receptor.

## Tratamiento quirúrgico

Perros con HAD tienen los mejores pronósticos cuando el tumor ha sido completamente extirpado quirúrgicamente, siendo este abordaje considerado ideal. No obstante, estos pacientes no siempre son buenos candidatos a la cirugía, ya que en la mayoría de los casos son pacientes obesos, hemodinámicamente perjudicados, con dificultades de cicatrización y viejos. La adrenalectomía es una cirugía bastante delicada debido a la localización de las glándulas adrenales y de su íntimo contacto con los grandes vasos abdominales (aorta y vena cava), con los vasos renales y la arteria frénico-abdominal. A esto se suma que el espacio retro-peritoneal de estos pacientes, donde se localizan las glándulas adrenales, está repleto de grasa, dificultando el abordaje. Buena parte de estos pacientes se encuentran hipertensos, y cualquier hemorragia en el período trasoperatorio puede ser catastrófica. Por estas razones, hay un elevado grado de complicaciones en estos procedimientos, siendo que aproximadamente el 30% de los pacientes fallecen o deben ser eutanasiados tras la cirugía.

La suplementación de glucocorticoides y mineralocorticoides es obligatoria en el tras- y pos-operatorio, ya que el córtex contra-lateral estará atrófico secundario al feedback negativo promovido por el tumor, no respondiendo de forma adecuada al estrés. A pesar de que la inhibición crónica de la secreción de ACTH no cesa la producción de aldosterona, es necesario suplementar inicialmente con mineralocorticoides porque la ACTH es necesaria para mantener una adecuada función de la zona glomerular y el córtex contra-lateral podrá evidenciar insuficiencia mineralocorticoide, que es solamente pasajera. Luego de la retirada del tumor adrenal, el paciente se vuelve hipoadrenocorticoideo y la no corrección de este problema llevará a la muerte. Con el tiempo, tanto glucocorticoi-

des, como mineralocorticoides van siendo retirados y el animal pasa a vivir sin medicación

Durante el procedimiento operatorio, el paciente puede ser mantenido con solución Ringer lactato. Una vez que el cirujano visualice la adrenal, se puede iniciar la infusión de dexametasona en dosis de 0,05 a 0,1 mg/kg dentro del fluido que esté siendo administrado IV. Esta dosis debe ser administrada por un período de 6 horas y repetida 2 a 3 veces en este mismo día, por vía subcutánea, hasta que el perro pueda recibir de forma segura medicación por vía oral (sin vómitos y alimentándose por su cuenta). La medicación por vía parenteral puede ser interrumpida 24 a 72 horas después, cuando los animales estén comiendo y bebiendo normalmente. Cuando se inicia la medicación oral, se usa prednisona en dosis de 0,25 a 1 mg/kg. Esta dosis debe ser reducida gradualmente a lo largo de 3 a 6 meses, de forma que cada reducción en la dosis no cause pérdida de apetito, vómitos, o postración.

Con relación a la reposición de mineralocorticoides, se puede usar uno de los protocolos descritos en el tratamiento de hipoadrenocorticismo, pero evaluando los electrolitos de los pacientes cada 7 días, hasta por lo menos un mes. Pruebas de estimulación con ACTH deben ser hechas periódicamente hasta que se observe una concentración de cortisol dentro del rango de referencia (60–170 ng/mL), siendo el primer test realizado en el posoperatorio. El momento ideal de suspender las medicaciones es cuando haya un resultado de estimulación normal, semanas a meses después de la adrenalectomía.

La adrenalectomía bilateral puede ser una alternativa en perros de gran porte, como una herramienta para reducir el coste del tratamiento médico, así como en perros que no respondan bien al mitotano, o en perros con tumores adrenales bilaterales. Sin embargo, esta técnica no se recomienda ya que se puede dar una buena calidad de vida a un animal con un tratamiento médico, relativamente más seguro. Además, estos perros necesitarán de tratamiento para hipoadrenocorticismo por el resto de sus vidas.

Muchos veterinarios endocrinólogos cuestionan la aplicabilidad de la adrenalectomía como tratamiento seguro para el HAC canino debido al elevado grado de complicaciones. Diversos trabajos evidencian que el

tratamiento médico (mitotano, trilostano) es eficaz en controlar pacientes con tumores adrenales, con expectativas de vida semejantes a los perros que sobreviven a la cirugía. El promedio de supervivencia de los perros operados es menor a 2 años, algunos viviendo más de 4 años, mientras que la sobrevida de los perros tratados con mitotano es de cerca de 30 meses, algunos viviendo hasta más de 8 años. No se conoce la expectativa de vida de perros con HAC no tratados después del diagnóstico. En el caso de tumor hipofisario, la hipofisectomía no se realiza comúnmente en perros.

#### **ALDOSTERONISMO**

El aldosteronismo (síndrome de Conn) es la producción excesiva de mineralocorticoides y puede ser primario o secundario. El hiperaldosteronismo primario se refiere a una condición clínica derivada de la producción excesiva de aldosterona, generalmente debido a un tumor adrenocortical, o a una hiperplasia adrenal bilateral. Como consecuencia del exceso de aldosterona en circulación, el paciente tiende a presentar retención de sodio, y mayor excreción de potasio e hidrógeno. El resultado final es un cuadro hipertensivo asociado a alcalosis metabólica. Esta condición clínica es más común en felinos que en caninos. El hiperaldosteronismo secundario se refiere a cualquier situación clínica que active el sistema renina-angiotensina-aldosterona (insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, hipovolemia), aunque en estas situaciones el hiperaldosteronismo se trata de una respuesta secundaria.

## Signos clínicos

La presentación inicial puede ser derivada de problemas relacionados con la fisiopatología del proceso, como por ejemplo, la hipertensión. Hipertensión crónica suele estar asociada a hemorragias retinianas o sub-retinianas (retinopatía hipertensiva) que pueden llevar a ceguera o una diversidad de síntomas neurológicos debido a hemorragias cerebrales secundarias a la hipertensión. Signos clínicos relacionados a hipocalemia son frecuentes, como debilidad, flexión ventral del cuello y mialgia secundaria a miopatías hipocalémicas. Muchos pacientes presentan poliuria y polidipsia por la excreción incrementada de potasio. La evaluación cardiovascular de estos pacientes evidencia hipertensión en prácticamente el 100% de los casos y soplo cardíaco que puede ser detectado en la auscultación debido a la inducción de alteraciones cardíacas por la hipertensión y la hipocalemia. La palpación abdominal de algunos gatos acometidos puede evidenciar la presencia de una masa adrenal. La pérdida de peso es un signo común relatado en la historia clínica.

#### Evaluación laboratorial y diagnóstico

Una evaluación de rutina de pacientes sospechosos de hiperaldosteronismo debe incluir perfil hematológico, bioquímico y urinario, para poder excluir otros problemas asociados. A pesar de que la fisiopatología del trastorno envuelve la retención de sodio y mayor excreción de potasio, la detección de hipernatremia es menos frecuente que la detección de hipocalemia, el principal marcador bioquímico del hiperaldosteronismo. En las rutinas donde la gasometría está disponible, una elevación de bicarbonato evidencia alcalosis metabólica secundaria a la mayor excreción de iones H<sup>+</sup> en los riñones, juntamente con el K<sup>+</sup>. Los demás parámetros de bioquímica clínica, tienden a ser poco específicos, aunque puede estar presente una azoemia secundaria a un trastorno pre-renal, o por hipertensión secundaria a enfermedad renal o a nefropatía hipocalémica. El urianálisis tiende a evidenciar una baja densidad urinaria (< 1.025), próxima a una isostenuria (1.008–1.012). Los exámenes de imágenes (radiografía y ecografía) pueden ser útiles en la identificación de masas adrenales.

El diagnóstico definitivo podrá ser confirmado frente a la determinación sérica de aldosterona, que debe estar aumentada. Se advierte que la recogida de muestra de sangre para la medición de esta hormona debe ser realizada antes de cualquier manejo terapéutico, como fluidoterapia o medicaciones que reduzcan la presión arterial (diuréticos, anti-hipertensivos). Para tratar de diferenciar un hiperaldosteronismo primario de uno secundario es necesaria la medición sérica de renina. El hiperaldosteronismo primario estará asociado a una concentración elevada de aldosterona y baja concentración de renina, mientras que en el hipe-

raldosteronismo secundario la concentración de renina también estará elevada, así como de la aldosterona.

#### **Tratamiento**

Antes de cualquier medida drástica, es fundamental obtener un control de la hipertensión y la hipocalemia. El tratamiento definitivo y que presenta mejor pronóstico es la resección tumoral. La espironolactona se emplea en el control inicial del trastorno. Sus propiedades antagonistas al receptor de aldosterona hacen que esta medicación presente efecto tanto en la reversión de la hipocalemia, como en el control de la presión arterial. Como el sistema de reabsorción de sodio y excreción de potasio es mediado por la actividad de la bomba sodio-potasio en la membrana basolateral de las células de los túbulos renales, la administración de una dieta restringida en sodio, así como la suplementación oral de potasio, pueden auxiliar en el control de la hipocalemia. Eventualmente el uso de la espironolactona no reducirá de forma efectiva la presión arterial sistémica, especialmente en gatos. En estos casos, una dosis 0,625 mg/ día de anlodipino para gatos y 0,5 mg/kg/día de maleato de enalapril para perros, pueden ser aplicados con el objetivo de controlar mejor la hipertensión. El pronóstico es favorable cuando es posible realizar la adrenalectomía con éxito. Sin embargo, complicaciones de la hipertensión ya establecidas, como la ceguera, por ejemplo, son irreversibles.

# TRASTORNOS DE LA MÉDULA ADRENAL

#### **FEOCROMOCITOMAS**

Las células cromafínicas de la médula adrenal pueden sufrir tumores neuroendocrinos, de color café rojizo que son denominados feocromocitomas (del griego *tumor oscuro*). Estos tumores se presentan en perros y ocasionalmente en caballos, pero no han sido observados en gatos. Aunque secreten grandes cantidades de catecolaminas, los feocromocitomas son considerados tumores benignos, de difícil diagnóstico al examen clínico normal, siendo generalmente hallazgos de necropsia. A pesar de ser descritos en diversas especies de mamíferos domésticos y

en humanos, es una neoplasia rara, asociada a otros tumores mesenquimales o a otros tumores endocrinos, como los que llevan al desarrollo de HPD, carcinoma de tiroides e hiperplasia de paratiroides. En humanos, los feocromocitomas secretan más noradrenalina que adrenalina, pero esta información no es encontrada en los tumores adrenomedulares de los perros. Los diversos efectos de la mayor secreción de catecolaminas en la sangre provienen de la interacción y potencial de activación de los diferentes tipos de receptores  $\alpha$  y  $\beta$  dispersos por los diferentes tejidos.

### Signos clínicos

El promedio de edad de presentación inicial del feocromocitoma es de 10 años, pero hay casos publicados que varían de 1 a 15 años. Aparentemente no hay predilección sexual. Cerca del 50% de los feocromocitomas son invasivos localmente y presentan tasas de metástasis (hígado, pulmones, linfonodos, bazo, huesos, SNC) del orden de 15 a 30%. El diagnóstico de feocromocitoma es desafiador y cerca del 48% de los casos son descubiertos en la necropsia. El diagnóstico es importante, porque se pueden evitar las complicaciones limitantes a la vida causadas por los feocromocitomas.

La mayoría de los signos clínicos observados en perros con feocromocitomas son secundarios a los efectos biológicos de las catecolaminas. Sin embargo, algunos signos pueden ser secundarios a la invasión local de estructuras por el tumor (riñones, vena cava, arteria aorta, canal medular), lo que puede llevar de forma más drástica a trombosis de la vena cava caudal o hemorragia intra-abdominal aguda. Los síntomas pueden ser leves y aparentemente ausentes, hasta graves como colapso circulatorio. De igual forma, los signos pueden ser agudos y episódicos, o pueden ser crónicos y progresivos dependiendo de la naturaleza secretora del tumor (intermitente o continua), de la cantidad y tipo de catecolamina secretada y de si hay o no invasión de estructuras. La tabla 6 resume los principales signos clínicos observados en pacientes con feocromocitoma.

Las quejas comunes de los dueños envuelven pérdida de peso, anorexia y depresión, así como signos respiratorios. La taquicardia y arritmias son efectos directos de las catecolaminas. Las mucosas pueden estar hiperémicas o incluso pálidas debido a hemorragias y vasoconstricción

(30% de los casos). Puede haber distensión abdominal secundaria a ascitis por obstrucción vascular, o como resultado de hemorragias. Algunos animales pueden evidenciar masas abdominales palpables. La evaluación retiniana puede evidenciar signos de retinopatía hipertensiva. A pesar de común, la hipertensión sistémica (presión sistólica > 160 mmHg y presión diastólica > 100 mmHg) no tienen su verdadera incidencia determinada pudiendo estar asociada a disturbios concomitantes. La parálisis de los miembros posteriores puede ser secundaria a tromboembolismo o por problemas neurológicos primarios.

Tabla 6. Signos clínicos asociados a la presencia de feocromocitoma.

Pérdida de peso	Anorexia
Depresión	Debilidad
Colapso	Agitación
Insomnio	Disnea
Jadeo	Tos
Intolerancia al ejercicio	Cianosis
Epistaxis	Convulsiones
Paraparesia	Ataxia
Midriasis	Poliuria
Distensión abdominal	Polidipsia
Vómitos	Diarrea
Hipertensión	Arritmia cardíaca

## Diagnóstico

Los exámenes laboratoriales no dan muchas informaciones útiles al diagnóstico, presentando alteraciones inespecíficas, como hemograma de estrés asociado a trombocitopenia o trombocitosis, elevada actividad de las enzimas hepáticas, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia. Muchos casos presentan azoemia e hiperfosfatemia indicando disfunción renal, y proteinuria relacionada a glomerulopatía hipertensiva.

Animales con HPD asociado a feocromocitomas pueden tener este factor, lo que puede llegar a confundir, con la tendencia de atribuir todos los signos clínicos al hipercortisolismo. Aspirados con aguja fina pueden ser útiles en la identificación de feocromocitomas y en la diferenciación de las masas adrenales de otros orígenes, a pesar del riesgo de aumentar aun más la presión sanguínea por el trauma con la aguja.

El diagnóstico definitivo de un feocromocitoma es difícil, aunque clínicamente es posible determinar un feocromocitoma frente a una masa adrenal, diferenciando de tumor adrenocortical o aldosteronoma y de otras causas potenciales de hipertensión. Los exámenes de imágenes, como la ecografía, radiografías, tomografía computadorizada y resonancia magnética son de gran valor en la determinación de la presencia de estas masas adrenales, así como del grado de invasión de los tejidos adyacentes y en la búsqueda de metástasis pulmonares, linfáticas o hepáticas.

A pesar de existir métodos para determinar catecolaminas en el plasma, así como sus metabolitos (metanefrina, normetanefrina y ácido vanililmandélico) en la orina, estas mediciones no son aplicadas rutinariamente en la práctica veterinaria, tanto por las dificultades relacionadas al estrés, como por las dificultades que envuelven la recogida de orina a lo largo de 24 horas. No obstante, la principal limitación es la falta de valores de referencia tanto de las catecolaminas, como de sus metabolitos para perros y gatos. Una posibilidad es el test de supresión por la clonidina, que una vez en circulación puede suprimir la secreción de catecolaminas a través de su acción sobre receptores  $\alpha 2$ . Como los feocromocitomas secretan de forma independiente a aferencias neurales, la secreción de catecolaminas no se ve afectada por la administración de clonidina. Sin embargo, fluctuaciones en la tasa de secreción de las catecolaminas por el tumor pueden interferir en los resultados del test, llevando a sesgo en la interpretación.

#### **Tratamiento**

La adrenalectomía es el único tratamiento definitivo. La cirugía envuelve complicaciones por el elevado grado de infiltración de los tumores y la hipertensión que causa hemorragias tras-operatorias. A veces es necesaria la nefrectomía adyacente, así como la resección de parte de la vena cava caudal. El manejo previo de la hipertensión puede ser obtenido con el uso de drogas  $\alpha$ -antagonistas como la fenoxibenzamina (0,2–1,5 mg/kg, oral, dos veces al día) o prazozina (0,5-2,0 mg/kg, oral, dos a tres veces al día). La administración de  $\beta$ -bloqueantes (propranolol) para control de arritmias no debe realizarse sin el uso adicional de  $\alpha$ -antagonistas debido al riesgo de reducción intensa del débito cardíaco.

El pronóstico depende mucho de las características de invasividad, tamaño y comportamiento biológico del tumor, además del éxito tras- y postoperatorio inmediato. La sobrevida después de la cirugía puede entenderse por 18 meses a 2 años.

# LA GLÁNDULA ADRENAL Y EL ESTRÉS

Uno de los efectos más notorios en el animal adrenalectomizado es la incapacidad para resistir a condiciones adversas, es decir, para adaptarse al estrés. El estrés es definido como una respuesta biológica o conjunto de reacciones obtenidas cuando un individuo percibe una amenaza a su equilibrio. Ejemplos de agentes estresores son hambre, dolor, calor, frío, ansiedad, miedo, aglomeración, reclusión, lactación, ejercicio, cirugía, anestesia, anticipación de la alimentación, destete, transporte o subnutrición, entre otros. El conjunto de respuestas del organismo es un intento de restablecer la homeostasis que permite la manutención de su equilibrio interno esencial a su existencia.

En 1936, Selye estudió el fenómeno de la adaptación en los animales y describió el síndrome general de adaptación, que comprende tres fases:

- (1) La reacción de alarma, en la cual el organismo reacciona fisiológica y metabólicamente ante una situación inesperada de intranquilidad para mantener el equilibrio (homeostasis). Es la fase de reconocimiento del estímulo estresante.
- (2) El estado de adaptación, en el cual el organismo mantiene su equilibrio metabólico ante la situación de estrés. Es la fase de defensa biológica contra el estímulo estresante. El conjunto de respuestas de defensa del organismo lleva a cambios biológicos para aliviar la amena-

za percibida. La respuesta al estrés puede tener lugar a varios niveles: comportamiento, respuesta del sistema nervoso autónomo, respuesta del sistema neuroendocrino y respuesta inmunológica.

(3) El estado exhaustivo, que ocurre si el animal no consigue mantener el equilibrio y no se adapta a la nueva situación, caso en cual puede ocurrir hasta la muerte. Es el último estadio de respuesta al estímulo que determina si el animal está sufriendo estrés o apenas teniendo un episodio estresante breve sin ningún impacto significante a su bienestar. Si el agente estresor permanece, se pasa a la fase de agotamiento, en la cual comienzan a fallar los mecanismos adaptativos y se inicia un déficit energético, pues las reservas corporales se agotan.

En la primera respuesta de comportamiento, el animal evita el estímulo estresante. Así, un depredador puede ser evitado escapando, o un ambiente caliente puede ser evitado buscando sombra o lugares más frescos. Sin embargo, los animales pueden encontrar situaciones que limiten la respuesta, como, por ejemplo, animales mantenidos en confinamiento.

La respuesta del sistema nervioso autónomo es la segunda respuesta de defensa del animal ante una situación de estrés. Cannon, en 1929, propuso esta respuesta como lucha o fuga (fight or flight). El sistema nervioso autónomo es activado por centros de la médula espinal, tronco cerebral e hipotálamo. Durante una situación de estrés, la estimulación de los nervios simpáticos de la médula adrenal secreta grandes cantidades de adrenalina y noradrenalina a la circulación sanguínea. Estas hormonas tienen los mismos efectos que los causados por la estimulación simpática directa, aunque de forma más prolongada, 1 a 2 minutos después de terminar la estimulación. Así, los órganos son estimulados por dos vías simultáneas: directamente por los nervios simpáticos, e indirectamente, por las catecolaminas. Los efectos de la activación del sistema nervioso autónomo promueven cambios sobre frecuencia cardíaca. presión sanguínea, actividad gastrointestinal, excreción de orina, secreción pancreática, sudor, glucemia y lipomovilización. Estas respuestas del sistema nervioso autónomo afectan muchos sistemas biológicos y sus efectos son relativamente de corta duración sin tener impacto significativo en el bienestar del animal.

En contraste a los efectos del sistema nervioso autónomo, las hormonas secretadas por el sistema neuroendocrino (hipotálamo-hipófisis) tienen un efecto prolongado. La respuesta neuroendocrina más conocida al estrés es la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), iniciando con la liberación de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) por el hipotálamo, y posteriormente liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) por la hipófisis, para resultar en la secreción de las hormonas glucocorticoides de la glándula adrenal. Además de estos efectos, ocurre la secreción de vasopresina (ADH), oxitocina, prolactina, hormona somatotrópica (GH) y hormona estimuladora de la tiroides (TSH) que actúan promoviendo el aumento de la producción y secreción de ACTH y de β-endorfinas.

La CRH es un péptido con 41 aminoácidos. Los cuerpos celulares de las neuronas que secretan CRH están localizados principalmente en el núcleo paraventricular del hipotálamo, donde reciben muchas conexiones nerviosas del sistema límbico y de la porción inferior del tronco cerebral. La secreción de CRH es estimulada por serotonina y acetilcolina e inhibida por noradrenalina y por el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA).

La ACTH es una proteína con 39 aminoácidos, siendo los 23 aminoácidos iniciales de su cadena esenciales para su actividad biológica y presentan la misma secuencia en todos los mamíferos, mientras que los otros 16 varían de acuerdo a la especie. La ACTH es derivada de una gran molécula conocida como pro-opiomelanocortina (POMC), que es también precursora de las lipotropinas ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -LPH), las endorfinas ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) y la melanotropina (MSH).

El organismo en una situación de estrés, percibe el estímulo y lo transmite a través del tronco cerebral para el hipotálamo, provocando la liberación de CRH. La CRH es secretada dentro del plexo capilar primario del sistema portal hipofisario en la eminencia media del hipotálamo, y luego es llevado a la hipófisis anterior, que promueve la liberación de ACTH y  $\beta$ -endorfina. El aumento de la síntesis y liberación de ACTH, lleva a un aumento de la actividad adreno-cortical, principalmente en la zona fascicular. La ACTH posee una acción rápida, promoviendo el aumento de glucocorticoides en la sangre, pocos minutos después de su liberación.

La ACTH también estimula la lipólisis y ejerce algún efecto sobre la producción de aldosterona.

Los glucocorticoides, en conjunto con las catecolaminas de la médula adrenal, estimulan la glucogenólisis, la lipólisis y el catabolismo de proteínas, alteraciones metabólicas destinadas a restablecer la homeostasis, a través de la producción y movilización de substratos energéticos durante el estrés. Sin embargo, si el estrés es prolongado, los glucocorticoides actúan de forma destructiva en los tejidos, inhibiendo el crecimiento somático y óseo.

El aumento de la incidencia de enfermedades en animales con estrés puede ser atribuido a la supresión de su sistema inmunológico. Uno de los ejemplos más comunes es el aumento de enfermedades respiratorias en bovinos transportados, lo cual es atribuido a una supresión del sistema inmune causado por el estrés del transporte. Establecer una relación entre el efecto del estímulo estresante y el sistema inmunológico no es fácil. Sin embargo, la explicación de este tipo de respuesta está directamente asociada a los efectos del cortisol, el cual causa atrofia significativa del tejido linfoide y disminuye la producción de linfocitos T y de anticuerpos.

El efecto negativo del estrés sobre el desempeño reproductivo es bien conocido, pero los exactos mecanismos que controlan ese efecto no están esclarecidos. Varios estudios evidencian que las alteraciones hormonales debidas al estrés, causan problemas reproductivos como baja en la tasa de fertilidad, atraso en la pubertad, aumento de la mortalidad embrionaria, anestro y ciclo estral irregular. El estrés altera las funciones reproductivas a través de tres niveles del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal: en el hipotálamo inhibe la secreción de hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH), en la hipófisis inhibe la liberación de las hormonas folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH) y en las gónadas disminución en la secreción de esteroides sexuales. La CRH ha sido considerada mediadora de los efectos anti-reproductivos provocados por el estrés a través de su acción en el hipotálamo, inhibiendo la secreción de GnRH.

Actualmente, uno de los grandes desafíos en veterinaria es evaluar clínica y laboratorialmente el estrés. Una alternativa es monitorear los sistemas de defensa inmune. El problema ha sido el desafío técnico de medir estos sistemas sin estresar al animal. Indicadores sanguíneos para evaluar el estrés han incluido el cortisol, la glucosa, la fructosamina y las

globulinas. En el hemograma se evidencia el clásico cuadro de estrés con neutrofilia y linfopenia. Una alternativa útil para minimizar el estrés de la recogida de muestras, es hacer la determinación de corticoides fecales.

El cautiverio es un factor estresante al animal, siendo que algunas especies no consiguen adaptarse, desarrollando el llamado síndrome de mala adaptación, donde hay un proceso de anorexia que puede llevar a la muerte.

En animales domésticos, ha sido demostrado que algunos factores estresantes llevan a caída de la producción, trastornos reproductivos, disturbios de comportamiento y alteraciones fisiológicas importantes. En vacas lecheras, el estrés calórico lleva a una disminución en la producción y la calidad de la leche debido al menor consumo de materia seca, con balance energético negativo prolongado y aumento del intervalo entre partos, debido a la falta de manifestación de estro y a la disminución de la ovulación. Es conocida la mayor resistencia al calor en razas cebuinas (Bos indicus).

En cerdos, la restricción alimentaria, una forma de manejo adoptado para evitar que las hembras lleguen con sobrepeso al final de la gestación, causa la aparición de comportamientos anormales. Como los animales quedan saciados por menos tiempo, se observan inquietos, royendo barras de hierro y tragando aire (aerofagía).

Es evidente que la respuesta al estrés es una interacción entre diversos factores y eventos biológicos que, naturalmente, presentan gran variación entre animales; lo cual impide una aproximación confiable para evaluar el bienestar animal.

# **BIBLIOGRAFÍA**

KOOISTRA, H.S.; den HERTOG, E.; OKKENS, A.C.; MOL, J.A.; RIJNBERK, A. Pulsatile secretion pattern of growth hormone during the luteal phase and mild-anoestrus in beagle bitches. Journal of Reproduction and Fertility, v.119, p. 217-222; 2000.

ABRAHAM, G., GOTTSCHALK, J., UNGEMACH, F.R. Evidence for ototopical glucocorticoid-induced decrease in hypothalamic-pituitary-adrenal axis response and liver function. Endocrinology, v. 146, p. 3163-3171, 2005.

ASH, R.A.; HARVEY, A.M.; TASKER, S. Primary hyperaldosteronism in the cat: a

series of 13 cats. Journal of Feline Medicine and Surgery, v. 7, p. 173-182, 2005.

ATKINSON, K. AUBERT, I. Myxedema coma leading to respiratory depression in a dog. The Canadian Veterinary Journal, v. 45, n. 4, p. 318-320, 2004.

BEALE, K. M. et al. Correlation of racing and reproductive performance in greyhounds with response to thyroid function testing. Journal of the American Animal Hospital Association, v. 28, n. 3, p. 263-269, 1992.

BEALE, K. M. et al. Prevalence of antithyroglobulin antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay of canine serum. Journal American Veterinary Medical Association, v. 196, n. 5, p. 745-748, 1990.

BEHREND E.N., KEMPPAINEN R.J. Diagnosis of canine hyperadrenocorticism. The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice, v. 31, p. 985-1003, 2001.

BENJAMIN, S. A. et al. Associations between lymphocytic thyroiditis, hypothyroidism, and thyroid neoplasia in Beagles. Veterinary Pathology, v. 33, n. 5, p. 486-494, 1996.

BICHSEL, P. et al. Neurologic manifestations associated with hypothyroidism in four dogs. Journal American Veterinary Medical Association, v. 192, n. 12, p. 1745-1747, 1988.

BIRCHARD, S.J. Thyreoidectomy in the cat. Clinical Techniques in Small Animal Practice, 21: 29-32, 2006.

BLECHA, F. (2000) Immune System response to stress. In: Moberg, G.P. and Mench, J.A. (eds) The biology of animal stress: basic principles and implications for animal welfare. CABI Publishing, 111-122.

BOND, B. R.; FOX, P. R.; PETERSON, M. E.; SKAVARIL, R. V. Echocardiographic findings in 103 cats with hyperthyroidism. Journal of the American Veterinary Medical Association, v. 192, n. 11, p. 1546-1549, 1988.

BROOME, M.R. Thyroid scintigraphy in hyperthyroidism. Clinical Techniques in Small Animal Practice, 21: 10-16, 2006.

BRUNSON, B.J.; ZHONG, Q.; CLARKE. K.J.; BEDI, D.; BRADEN T.D.; van SANTEN, E.; JUDD, R.L. Serum concentration of adiponectin and characterization of adiponectin protein complexes in dogs. American Journal of Veterinary Research, v. 68, p. 57-62, 2007.

BRUYETE, D.S Feline endocrinology update. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 31 (5): 1063-1082, 2001.

CAIM, J.L. A logical approach to infertility in the bitch. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 31(2): 237-245, 2001.

CARDOSO, M. J. L. et al. Manifestaciones clínicas em gatos com hipertireoidismo experimental. Archives of Veterinary Science, v. 10, n. 2, p. 135-144, 2005.

CHASTAIN, C. B.; SCHMIDT, B. Galactorrhea associated with hypothyroidism in intact bitches. Journal of the American Animal Hospital Association, v. 16, p. 851-859, 1980.

CHMURZYNSKA, A.; ZAJAC, M.; SWITONSKI, M. Molecular evolution on the leptin exon 3 in some species of the family canidae. Genetic Seletive Evolution, v. 35, p. 573-580, 2003.

CONAWAY, D. H. et al. Clinical and histological features of primary progressive, familial thyroiditis in a colony of Borzoi dogs. Veterinary Pathology, v. 22, n. 5, p. 439-446, 1985.

DAMINET, S. et al. Evaluation of thyroid function in obese dogs and in dogs undergoing a weigth loss protocol. Journal of Veterinary Medicine, 50:213-218, 2003.

DEL RIO, C. G. et al. Role of the renin-angiotensin system in development of thyroxine induced hypertension. European Journal of Endocrinology, v. 136, p.656-660,1997.

DEWEY, C. W. et al. Neuromuscular dysfunction in five dogs with acquired myasthenia gravis and presumptive hypothyroidism. Progress in Veterinary Neurology, v. 6, p. 117-119, 1996.

DIXON, R. M. et al. Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. The Veterinary Record, v. 145, n. 17, p. 481-487, 1999.

DIXON, R. M. et al. Treatment and therapeutic monitoring of canine hypothyroidism. Journal of Small Animal Practice, v. 43, n. 8, p. 334-340, 2002.

DIXON, R. M.; MOONEY, C. T. Evaluation of serum free thyroxine and thyrotropine concentrations in the diagnosis of canine hypothyroidism. Journal of Small Animal Practice, v. 40, n. 2, p. 72-78, 1999.

EDINBORO, C. H. et al. Epidemiologic study of relationships between consumption of commercial canned food and risk of hiperthyroidism in cats. Journal of American Veterinary Medical Association, v. 224, n. 6, p. 879-886, Mar. 2004

EINGENMANN, J.E.; EINGENMANN, R.Y.; RIJINBERK, A.; GAAG, I.; ZAPF, J.; FROESCH, E.R. Progesterone-controlled growth hormone overproduction and naturally occurring canine diabetes and acromegaly. Acta Endocrinologica, v. 104, p. 167-176, 1983.

ELSASSER, T.H.; KLASSING, K.C.; FILIPOV, N. and THOMPSON, F. (2000) The metabolic consequences of stress: targets for stress and priorities of nutrient use. In: Moberg, G.P. and Mench, J.A. (eds) The biology of animal stress: basic principles and implications for animal welfare. CABI Publishing, 77-110.

FATJÓ, J. et al. Four cases of aggression and hypothyroidism in dogs. The Veterinary Record, v. 151, n. 10, p. 547-548, 2002.

FAVIER, R.P.; MOL, J.A.; KOOISTRA, H.S.; RIJNBERK, A. Large body size in the dog is associated with transient GH excess at a young age. Journal of Endocrinology, v. 170, p. 479-484, 2001.

FELDMAN, S.R. Androgen insensitivity syndrome (testicular feminization): a model for understanding steroid hormone receptors. Journal of American Academy of Dermatology, v. 27, p. 615-619, 1992.

FERASIN, L. latrogenic hyperadrenocorticism in a cat following a short course of methylprednisolone acetate. Journal of Feline Medicine and Surgery, v. 3, p. 87-93, 2001.

FINORA, K.; GRECO, D. Hypothyroidism and myxedema coma. Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian, v. 29, n. 1, p. 19-29, 2007.

FLANDERS, J.A. Surgical options for the treatment of hyperthyroidism in the cat. Journal of Feline Medicine and Surgery. 1: 127-134, 1999.

FRANK, L. A. et al. Effects of sulfamethoxazole-trimethoprim on thyroid function in dogs. American Journal of Veterinary Research, v. 66, n. 2, p. 256-259, 2005.

FRAZIER, K.S., HULLINGER, G.A., LIGGET, A.D., HINES, M.E. Multiple cutaneous metaplastic ossification associated with iatrogenic hyperglucocorticoidism. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, v. 10, p. 303-307, 1998.

GILROY, C.V. et al. Evaluation of ionized and total serum magnesium concentrations in hyperthyroid cats. The Canadian Journal of Veterinary Research, 70: 137-142, 2006.

GOSSELIN, S. J. et al. Biochemical and immunological investigations on hypothyroidism in dogs. Canadian Journal of Comparative Medicine and Veterinary Science, v. 44, n. 2, p.158-168, 1980.

GOSSELIN, S. J. et al. Histologic and ultrastructural evaluation of thyroid lesions associated with hypothyroidism in dogs. Veterinary Pathology, v. 18, n. 3, p. 299-309, 1981.

GRAHAM, P.A., et al. Lymphocytic thyroiditis. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 31(5): 915-934, 2001.

GRECO D.S., Peterson M.E., Davidson A.P., Feldman E.C., Komurek K. Concurrent pituitary and adrenal tumors in dogs with hyperadrenocorticism: 17 cases (1978-1995). JAVMA, v. 214, p. 1349-1353, 1999.

GRECO, D. S. Congenital canine hypothyroidism. Canine Practice, v. 22, p. 23-25, 1997.

GRECO, D. S. Diagnosis and treatment of juvenile endocrine disorders in puppies and kittens. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. 31 (2): 401-409, 2001.

GRECO, D. S. Diagnosis of congenital and adult-onset hypothiroism in cats. Clinical Techniques in Small Animal Practice, 21: 40-44, 2006.

GRECO, D. S. et al. The effect of levothyroxine treatment on resting energy expenditure of hypothyroid dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 12, n. 1, p. 7-10, 1998.

GULIKERS, K.P., PANCIERA, D.L. Influence of various medications on canine thyroid function. Compendium: Small Animal/Exotics, 24(7):511-523, 2002.

HAINES, D. M. et al. Survey of thyroglobulin autoantibodies in dogs. American Journal of Veterinary Research, v. 45, n. 8, p. 1493-1497, 1984.

ILHE S.L. Pituitary corticotroph macrotumors. Vet. Clin. Nort. Am. Sm. Anim. Pract., v. 27, p. 287-297, 1997.

INDRIERI, R. J. et al. Neuromuscular abnormalities associated with hypothyroidism and lymphocytic thyroiditis in three dogs. Journal American Veterinary Medical Association, v. 190, n. 5, p. 544-548, 1987.

ISHIOKA, K.; HATAI, H. KOMABAYASHI, K.; SOLIMAN, M.M.; SHIBATA, H.; HONJOH, T.; KIMURA, K.; SAITO, M. Diurnal variations of serum leptin in dogs: effects of fasting and re-feeding. The Veterinary Journal, v. 169, p. 85-90, 2005.

ISHIOKA, K.; HOSOYA, K.; KITAWAGA, H.; SHIBATA, H.; HONJOH, T.; KIMURA, K.; SAITO, M. Plasma leptin concentration in dogs: effects of body condition score, age, gender and breeds. Research in Veterinary Science, v. 82, p. 11-15, 2007.

ISHIOKA, K.; OMACHI, A.; SAGAWA, M.; SHIBATA, H.; HONJOH, T.; KIMURA, K.; SAITO, M. Canine adiponectin: cDNA structure, mRNA expression in adipose tissues and reduced plasma levels in obesity. Research in Veterinary Science, v. 80, p. 127-132, 2006.

ISHIOKA, K.; SOLIMAN, M.M.; SAGAWA, M.; NAKAMODO, F.; SHIBATA, H.; HONJOH, T.; HASHIMOTO, A. KITAMURA, H.; KIMURA, K.; SAITO, M. Experimental and clinical studies on plasma leptin in obese dogs. Journal of Veterinary Medicine and Science, v. 64, p. 349-353, 2002.

IWASE, M.; KIMURA, K.; SASAKI, N.; KOMAGOME, R.; ISHIOKA, R.; MORIMATSU, M.; MURAKAMI, I.; SAITO, M. Canine leptin: cDNA cloning, expression and activity of recombinant protein. Research in Veterinary Science, v. 68, p. 109-114, 2000.

JAGGY, A. et al. Neurological manifestations of hypothyroidism: a retrospective study of 29 dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 8, n.5, p.328-336, 1994.

JERICÓ, M.M.; NETO, O.P.; REGO, A.; SOILA, R.M.; NETO, J.P.A. Tumor ovariano de células de Sertoli-Leydig: relato de caso em cadela poodle com hiperadrenocorticismo. Clínica Veterinária, nº: 28: 45-50, 2000.

JEUSSETE, I.; DAMINET, S.; NGUYEN, P.; SHIBATA, H. SAITO, M.; HONJOH, T.; ISTASSE, L.; DIEZ, M. Effect of ovariectomy and ad libitum feeding on body condition, thyroid status, ghrelin and leptin plasma concentrations in female dogs. Journal of American Physiology and Animal Nutrition, v. 90, p. 12-18, 2006.

JEUSSETE, I.; DETILLEUX, J.; SHIBATA, H. SAITO, M.; HONJOH, T.; DELOBEL, A.; ISTASSE, L.; DIEZ, M. Effects of chronic obesity and weight loss on plasma ghrelin and leptin concentration is dogs. Research in Veterinary Science, v.79, p. 169-175, 2005.

JEUSSETE, I.C.; LHOEST, E.T.; ISTASSE, L. DIEZ, M.O. Influence of obesity on plasma lipid and lipoprotein metabolism. American Journal of Veterinary Research, v. 66, p. 81-86, 2005.

JOHNSON, C. et al. Effect of I131– induced hypothyroidism on indices of reproductive function in adult male dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 13, n. 2, p. 104-110, 1999.

KEMPPAINEN, R. J.; BEHREND, E. N. Diagnosis of canine hypothyroidism perspectives from a testing laboratory. The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice, v. 31, n. 5, p. 951-962, 2001.

KINTZER P.P., PETERSON M.E. Mitotane treatment of 32 dogs with cortisol-secreting adrenocortical neoplasms. JAVMA, v. 205, p. 54-60, 1994.

KOKTA, T.A.; DODSON, M.V.; GERTLER, A.; HILL, R.A. Intercellular signalling between adipose tissue and muscle tissue. Domestic Animal Endocrinology, v. 27, p. 303-331, 2004.

KOOISTRA, H.S.; DIAZ-ESPINEIRA, M.; MOL, J.A.; van den BROM, RIJNBERK, A. Secretion pattern of thyroid-stimulating hormone in dogs during euthyroidism and hypothyroidism. Domestic Animal Endocrinology, 18: 19-29, 2000.

LATHAN P., TYLER J. Canine hypoadrenocorticism: pathogenesis and clinical features. Compendium, feb, p. 110-132, 2005.

LURIE, J.C.; BEHREND, E.N. Endocrine tumors. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 31 (5): 1083-1110, 2001.

MANNING, P. J. Thyroid gland and arterial lesions of Beagles with familial hypothyroidism and hyperlipoproteinemia. American Journal of Veterinary Research, v. 40, n. 6, p. 820-828, 1979.

MARTIN, et al. Evaluation of dietary and environmental risk factors for hyperthyroidism in cats. Journal of American Veterinary Medical Association, v. 217, n. 6, p. 853-856, Sept. 2000.

MARTIN, et al. Hormonal disturbance associated with obesity in dogs. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition, v.90: 355-360, 2006.

MATEOS, C. The subordination stress paradigm and relation between testosterone and corticosterone in male g-necked pheasants. Animal Behaviour v.69. p.249-255. 2005.

MATTERI, R.L.; CARROLL, J.A.; and DYER C.J. (2000) Neuroendocrine responses to stress. In: Moberg, G.P. and Mench, J.A. (eds) The biology of animal stress: basic principles and implications for animal welfare. CABI Publishing, 43-76.

MILNE, K. L.; HAYES, H. M. Epidemiologic features of canine hypothyroidism. The Cornell Veterinarian, v. 71, n. 1, p. 3-14, 1981.

MOBERG, G.P. (1996) Suffering from stress: an approach for evaluating the welfare of an animal. In: Sandoe, P. ande Hurnik, T. (eds) Proceedings of Welfare of Domestic Animals Concepts, Theories and Methods of Measurement. Acta Agriculturae Scandinavica, Sect. A, Animal Science (Suppl. 27), 46-49.

MOBERG, G.P. (2000) Biological response to stress: implications for animal welfare. In: Moberg, G.P. and Mench, J.A. (eds) The biology of animal stress: basic principles and implications for animal welfare. CABI Publishing, 1-22.

MOONEY, C. T. Feline Hyperthyroidism. Diagnostics and therapeutics. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 31 (5): 963-983, 2001.

NAKAMURA, M., MINEGISHI, M., MOMOI, Y., IWASAKI, T. Hypercalcemia in a dog with resolution of iatrogenic Cushing's syndrome. Journal of Veterinary Medicine and Science, v. 66, p. 329-331, 2004.

NELSON R.W., ILHE S.L., FELDMAN E.C. Pitutary macroadenomas and macroadenocarcinomas in dogs treated with mitotane for pituitary-dependent hyperadrenocorticism: 13 cases (1981-1986). JAVMA, v. 194, p. 1612-1616. 1989.

NESBITT, G. H. et al. Canine hypothyroidism: a retrospective study of 108 cases. Journal American Veterinary Medical Association, v. 177, n. 11, p. 1117-1122, 1980.

NISHII, N.; NODAKE, H.; TAKASU, M.; SOE, O.; OHBA, Y.; MAEDA, S.; OHTSUKA, Y.; HONJO, T.; SAITO, M.; KITAGAWA, H. Postprandial changes in leptin concentration of cerebrospinal fluid in dogs during developement of obesity. American Journal of Veterinary Research, v. 67, p. 206-2011, 2006.

NISHII, N.; TAKASU, M.; OHBA, Y.; MAEDA, S.; KITOH, K.; OHTSUKA, Y.; HONJO, T.; SAITO, M.; KITAGAWA, H. Effects of administration of glucocorticoids and feeding status on plasma leptin concentrations in dogs. American Journal of Veterinary Research, v. 67, p. 266-270, 2006.

NORSWORTHY, G. D. et al. Relationship between semi-quantitative thyroid palpation and total thyroxine concentration in cats with and without hyperthyroidism. Journal of Feline Medicine and Surgery, v. 4, p. 139-143, Dec. 2002.

PADGETT, S. Feline thyroid surgery. Veterinary Clinics Small Animal, 32: 851-859, 2002.

PAK, S.I. The clinical implication of sodium-potassium ratios in dogs. Journal of Veterinary Science, v. 1, p. 61–65, 2000.

PANCIERA, D. L. An echocardiographic and electrocardiographic study of cardiovascular function in hypothyroid dogs. Journal American Veterinary Medical Association, v. 205, n. 7, p. 996-1000, 1994.

PANCIERA, D. L. Conditions associated with canine hypothyroidism. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 31(5): 935-950, 2001.

PANCIERA, D. L. Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987-1992). Journal American Veterinary Medical Association, v. 204, n. 5, p. 761-767, 1994.

PETERSON M.E. Medical treatment of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism (Cushing's disease). The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice, v.31, p.1005-1014, 2001.

PETERSON, M. E. et al. Measurement of serum total thyroxine, triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations for diagnosis of hypothyroidism in dogs. Journal American Veterinary Medical Association, v. 211, n. 11, p.1396-1401, 1997.

PETERSON, M. E. Radiodine treatment of hyperthyroidism. Clinical Techniques in Small Animal Practice, 21:34-39, 2006.

PETERSON, M.E. ,iagnostic tests for hyperthyroidism in cats. Clinical Techniques in Small Animal Practice. 21:2-9, 2006.

PHILLIPS, D.E. et al. Cystic thyroid and parathyroid lesions in cats. Journal of American Animal Hospital Association, 39: 349-354, 2003.

PÖPPLA.G., CAVALCANTE L.F.H., SCHWANTES V., OLIVEIRA S.T., DRIEMEIER D., GONZÁLEZ F.H.D. Hiperadrenocorticismo, feocromocitoma e insuficiência cardíaca digestiva em una cadela da raça Boxer: relato de caso. Rev. Univ. Rural – Serie Ciências da Vida, v. 27 (supl.), p. 455-457, 2007.

PÖPPL, A.G.; FISCH, J.; GOMES, C.; COSTA, J.C.A.; ILHA, A.; LEAL, J. Síndrome de androgenización secundária à seminoma em cão com insulinoma. Revista da Universidade Rural – Séries Ciências da Vida, v. 27 (supl.), p. 533-535, 2007.

RAMSEY, I. K. et al. Thyroid-stimulating hormone and total thyroxine concentrations in euthyroid, sick euthyroid and hypothyroid dogs. Journal of Small Animal Practice, v. 38, n. 12, p. 540-545, 1997.

REFSAL, K. R. et al. Thyroid hormone autoantibodies in the dog: their association with serum concentrations of iodothyronines and thyrotropin and distribution by age, sex and breed of dog. Canine Practice, v. 22, n. 16, 1998.

RENSIS,R.; SCARAMUZZI, R.J. Heat stress and seasonal effects on reproduction in the dairy cow-a review. Theriogenology, v.60, p.1139-1151, 2003.

RIJNBERK, A.; KOOISTRA, H.S.; MOL, J.A. Endocrine diseases in dogs and cats: similarities and differences with endocrine diseases in humans. Growth Hormone and IGF Research. v. 13, p. s158-s164, 2003.

RIVIER, C. e Rivest, S. (1991) Effect of stress on the activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis: peripheral and central mechanisms. Biology of Reproduction 45, 523-532.

RIVIER, C.; RIVEST, S. Effects of stress on the activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis: peripheral and central mechanisms. Biology of Reproduction, v.45, p.523-532, 1991.

ROSYCHUK, R. A. W. Dermatologic manifestations of canine hypothyroidism and the usefulness of dermatohistopathology in establishing a diagnosis. Canine Practice, v. 22, n. 1, p. 25-26, 1997.

ROTH, L.; TYLER, R.D. Evaluation of low sodium: potassium ratios in dogs. Journal of Veterinary Diagnostic and Investigation, v.11, p. 60-64, 1999.

RUIS, M.A.W.; GROOT, J.; BRAKE T, et al. Behavioural and physiological consequences of acute defeat in growing gilts: effects of the social environment. Applied Animal Behaviour Science. v.70, p.201-225. 2001.

SAGAWA, M.M.; NAKAMODO, F.; HONJOH, T.; ISHIOKA, K.; SAITO, M. Correlation between plasma leptin concentration and body fat content in dogs. American Journal of Veterinary Research, v. 63(1):7-10, 2002.

SALZO, P.S.; VIEIRA, J.F.; WILDMANN, A. Alopecia X. Clínica Veterinária. n. 69: 64-66, 2007.

SCHWARTZ P., KOVAK J.R., KOPROWSKI A., LUDWIG L.L., MONETTE S., BERGMAN P.J. Evaluation of prognostic factors in the surgical treatment of adrenal gland tumors in dogs: 41 cases (1999-2005). JAVMA, v. 232, p. 77-84, 2008.

SCHWEDES, C.S. Mitotane (o,p´-DDD) treatment in a cat with hyperadre-nocorticism. Journal of Small Animal Practice, v. 38, p. 520-524, 1997.

SCOTT-MONCRIEFF, J. C. R. et al. Comparison of serum concentrations of thyroidstimulating hormone in healthy dogs, hypothyroid dogs and euthyroid dogs with concurrent disease. Journal American Veterinary Medical Association, v. 212, n. 3, p. 387-391, 1998.

SELMAN, P.J.; MOL, J.A.; RUTTEMAN, G.R.; RIJNBERK, A. Progestin treatment in the dog I. Effects on growth hormone, insulin-like growth factor and glucose homeostasis. European Journal of Endocrinology, v. 131, p. 413-421, 1994.

SELYE, H. Studies on Adaptation. Endocrinology, v.21, p. 169-188. 1937. SYME H.M., SCOTT-MONCRIEFF C. Chronic hypoglycaemia in a hunting dog due to secondary hypoadrenocorticism. Journal of Small Animal Practice. v. 39: 348-351, 1998.

THACKER, E. L. et al. Prevalence of autoantibodies to thyroglobulin, thyroxine, or triiodothyronine and relationship of autoantibodies and serum concentrations of iodothyronines in dogs. American Journal of Veterinary Research, v. 53, n. 4, p. 449-453, 1992.

TREPANIER, L.A. Medical management of hyperthyroidism. Clinical Techniques in Small Animal Practice, 21: 22-28, 2006.

VAN DER VLUGT-MEIJER R.H., MEIJ B.P., VAN DEN INGH, T., RIJNBERK A., VOORHOUT G. Dynamic computed tomography of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. J. Vet. Intern. Med., v. 17, p. 773-780, 2003.

VON DEHN BJ, NELSON RW, FELDMAN EC, GRIFFEY SM. Pheocromocitoma and hyperadrenocorticism in dogs: six cases (1982-1992). JAVMA, v. 207, p. 322-324, 1995.

YLMAZ, Z.; ILCOL, Y.O.; ULUS, I.H. Endotoxin increases plasma leptin and ghrelin levels in dogs. Critical Care Medicine, v. 36, p. 828-833, 2008.

# TRASTORNOS METABÓLICOS EN AVES

La mejora en las técnicas de selección genética de aves de alta producción junto con los avances en nutrición y sanidad permitió el crecimiento de la avicultura industrial a niveles extraordinarios. Para ilustrar las dimensiones de este desarrollo mostramos un ejemplo: el pollo utilizado para producción de carne hace 30 años, alcanzaba el peso de sacrificio a los 60 días de edad y, actualmente, este peso se obtiene a los 35 días o menos. Sin embargo, determinados factores intrínsecos a la especie, permanecieron constantes sin poder ser genéticamente modificados, haciendo las estirpes modernas susceptibles a trastornos metabólicos debido a su rápido crecimiento. Las condiciones de manejo a las que los animales son sometidos, contribuyen a aumentar las situaciones anormales, pero con la rápida velocidad de crecimiento del pollo moderno, la recuperación a tiempo de trastornos metabólicos es considerada cronológicamente imposible.

Como reflejo de esta intensificación de la avicultura en los últimos años, se observa una alta densidad poblacional en los ambientes de producción de aves industriales, factor que contribuye a que una asociación de trastornos surja dentro de un lote. Considerando que el tipo de sistema de producción adoptado hoy en día favorece a que un trastorno desencadene otro, son raros los casos en que un disturbio se presente solo. Así, muchas veces el profesional converge para un único diagnóstico, excluyendo posibles factores asociativos que estén contribuyendo a la reducción en los indicadores de desempeño del plantel.

Con la intención de detener estos problemas, las empresas avícolas buscan nuevos métodos de control de calidad en la granja y en la industria procesadora del alimento, enfatizando un riguroso patrón de calidad de los productos, que atienda las exigencias de mercado. Los trastornos metabólicos abordados aquí se caracterizan como "enfermedades de la producción", considerando que no hay un único agente patogénico primario involucrado.

# **SÍNDROME ASCÍTICO**

## **Descripción**

Un aumento substancial de la incidencia del síndrome ascítico en pollos de engorde ha ocurrido en los últimos años, coincidiendo con los avances genéticos de las estirpes comerciales. Los animales seleccionados presentan una alta tasa metabólica, aunque sin la proporcionalidad de su maquinaria cardíaca y respiratoria, dificultando el suministro satisfactorio de oxígeno para este volumen de masa muscular.

La ascitis no es considerada una enfermedad sino una condición en la cual una cantidad excesiva de fluido ascítico (una combinación de plasma sanguíneo y linfático) se acumula en la cavidad abdominal. En pollos de engorde que padecen dicho síndrome, generalmente ocurre la muerte del animal. Sin embargo, si permanece vivo, la canal será desechada en el momento del procesamiento por la presencia del fluido, ocurriendo un perjuicio económico. Se estima que el 4,7% del total de pollos comerciales producidos en el mundo, desarrollan el síndrome ascítico. En Canadá, por ejemplo, fue descrito un aumento el porcentaje de desecho de canales de pollos de engorde por acumulación de líquido en la cavidad celómica, entre los años de 1986 a 1994, de 3,5% a 19%, respectivamente. lo cual fue relacionado al progreso genético de las estirpes avícolas. Se calcula el perjuicio mundial de las industrias relacionado a mortalidad de pollos por ascitis en torno de 500.000 millones de dólares por año. considerando que la mayor parte de estas muertes ocurre en las últimas semanas de vida de los pollos, próximo al abate, cuando los costos de ración, medicamentos y mano de obra representan una proporción significativa de la inversión total de la producción.

#### **Factores predisponentes**

Se sugiere que el aumento de la incidencia de trastornos metabólicos en granjas avícolas, incluyendo el síndrome ascítico, es resultado del énfasis que dan los programas de mejoramiento genético avícolas, hacia mejores índices de eficiencia para ganancia de peso y conversión alimenticia, desviando la atención de las condiciones fisiológicas del ave doméstica para acompañar metabólicamente el aumento de esos indicadores. Algunos autores afirman que pollos desarrollados para alta eficiencia alimenticia, sufren alteraciones en la producción metabólica de óxido nítrico, siendo esta condición favorecedora del cuadro de ascitis.

Factores relacionados al ambiente de producción de los lotes pueden actuar como desencadenantes del síndrome ascítico, como: localización de los aviarios en elevadas altitudes, ración con alto nivel energético, forma física de la ración (pellets estimulan más el consumo), bajas temperaturas, mala ventilación, alto nivel de sodio y bajo nivel de fósforo, deficiencia de vitamina E y/o selenio en la ración, proteína de baja calidad y balance inadecuado de aminoácidos.

De modo general, pollos de engorde machos, expuestos a ambientes con baja concentración de oxígeno y/o bajas temperaturas, presentan mayor incidencia del disturbio. Algunas lesiones y condiciones metabólicas predisponen al desarrollo de la ascitis en aves domésticas, tales como:

- Reducción de la presión osmótica
- Aumento de la permeabilidad vascular
- Elevación de la presión hidrostática del sistema vascular
- Enfermedades hepáticas
- Enfermedades que comprometan la función de la válvula atrioventricular derecha
- Hipertensión pulmonar
- Enfermedades cardiovasculares

## Etiopatogenia

El síndrome de hipertensión pulmonar (SHP) es la etiología más comúnmente asociada a la condición ascítica, siendo caracterizada por una elevada tasa metabólica basal inducida por factores como frío, hi-

pertiroidismo, masa muscular elevada, exceso de alimentación, entre otros. Tales factores aumentan la demanda de oxígeno tisular, exigiendo mayor eficiencia del sistema cardio-respiratorio. No obstante, el rápido crecimiento de un ave con capacidad vascular pulmonar insuficiente, es la principal causa de la hipertensión pulmonar. La anatomía y fisiología del sistema respiratorio de un ave, son importantes en la susceptibilidad del pollo de engorde al SHP. La estatura diminuta para soportar la pesada masa muscular, asociada a la presión abdominal ejercida por la expansión de los sacos aéreos y la pequeña capacidad volumétrica de los pulmones, son posibles factores envueltos en el aumento de la incidencia de SHP. Cuando comparados a los pulmones de mamíferos, una visible desproporcionalidad es observada entre los pulmones verdaderos de los pollos de engorde y su estructura corpórea, siendo aun menores que los pulmones de aves de postura, como de la estirpe Leghorn, por ejemplo. Otro agravante es que los pulmones verdaderos de las aves son firmes y fijos en la cavidad torácica, o sea, no poseen la capacidad de expansión y contracción para cada ciclo respiratorio como los pulmones de los mamíferos, debido a la presencia de los sacos aéreos que poseen esta función.

## Hallazgos de necropsia

La lesión más significativa y posible de ser observada durante la necropsia en el síndrome ascítico es la distensión de la cavidad celómica por la presencia de contenido seroso. En contacto con oxígeno, este líquido se coagula formando una masa de aspecto gelatinoso entre las vísceras de la cavidad. Las aves con ascitis presentan signos compatibles con otras enfermedades que perjudican la producción, tales como reducción del consumo y consecuente pérdida de peso, además de movimientos respiratorios cortos, debido al llenado de la cavidad celómica con líquido, impidiendo la expansión y contracción de los sacos aéreos. Los miembros inferiores presentan coloración blancuzca y deshidratada, sin el aspecto brillante característico. Cresta y barbilla se presentan cianóticas. En condiciones más avanzadas del disturbio, el abdomen queda dilatado por la presencia del líquido en la cavidad abdominal. La ascitis está caracterizada por tres hechos como son: la acumulación de fluido en la cavidad abdominal, la congestión hepática y el aumento del ventrículo derecho debido a la hipertensión pulmonar.

En la evaluación del perfil bioquímico sanguíneo, los niveles hormonales de triyodotironina  $(T_3)$  y tiroxina  $(T_4)$  se presentan inferiores a los niveles fisiológicos, aunque no represente un signo característico del cuadro ascítico.

## Medidas profilácticas

Los procedimientos conocidos para la detección de resistencia o susceptibilidad al síndrome ascítico representan altos costos para las empresas de avicultura, no siendo justificables como herramientas de implementación. De este modo, actitudes relacionadas al manejo diario del ambiente del aviario sirven como medidas de prevención al desarrollo del disturbio. El rebajamiento de las cortinas y la utilización de exhaustores facilitan la renovación de aire permitiendo mayor fuente de oxígeno, esencial en el período final de producción, cuando hay mayor concentración de amonio en el ambiente por el aumento de excreciones en la cama. Es justamente en este período en el que ocurren los mayores índices de mortalidad por ascitis, mereciendo mejor atención la calidad de aire del aviario.

Otro aspecto que favorece la presentación del síndrome son las bajas temperaturas. Así, la calefacción en las primeras semanas se justifica para obtener mejores índices de aprovechamiento al final del período de producción. La observación del comportamiento de los pollitos es considerada un buen parámetro de evaluación de la calidad del ambiente en término de temperatura, posibilitando un manejo adecuado para aquel momento, evitando el establecimiento de un cuadro ascítico. Pollitos agrupados indican baja temperatura, mientras que pollitos dispersos indican demasiada calefacción.

La mayoría de los servicios de inspección de alimentos, desecha la canal si se diagnostica la ascitis, aunque países como Estados Unidos, Canadá y de la Unión Europea permiten el procesamiento y distribución de canales de aves con el trastorno. No obstante, esas canales presentan un menor período de conservación, lo que significa mayores pérdidas al consumidor.

# **OSTEOPOROSIS**

La osteoporosis es una patología que ocurre principalmente en aves en el período de puesta, descrita por primera vez en 1955 en ponedoras comerciales en jaulas. Este trastorno está caracterizado por pérdida progresiva de la estructura ósea durante el período de producción de huevos, aumentando la fragilidad de los huesos y la susceptibilidad a fracturas. Como las fracturas poseen diferentes causas, el abordaje de la fragilidad ósea en ponedoras debe contemplar las diferentes fases de puesta de las aves, teniendo en consideración que el grado de exigencia es diferente de acuerdo a la etapa de la vida productiva del ave. Popularmente este trastorno es denominado "fatiga de jaula", por presentar alta incidencia en ponedoras comerciales alojadas en esas condiciones.

#### **Factores predisponentes**

La etiología de la osteoporosis en ponedoras, como en otras especies, es multifactorial. La condición puede ser establecida por factores asociados a la constitución genética de la estirpe, deficiencia nutricional de calcio, fósforo y/o vitamina E, y condición fisiológica y/o de manejo.

Algunos investigadores sugieren que factores genéticos están asociados al disturbio. La principal justificativa de esta asociación se relaciona a los programas de mejoramiento de las estirpes de ponedoras comerciales, los cuales objetivan aves con bajo peso corporal, a fin de alojar el mayor número posible de aves por jaula, y capacidad de mantener la producción de huevos por un largo período. Otro factor que contribuye para la manifestación del disturbio es la selección genética para madurez sexual precoz, característica considerada en los programas de mejoramiento genético. La mayoría de las estirpes híbridas modernas son susceptibles a la osteoporosis, aunque razas puras como *Roslin J-line y Brown Leghorn*, presentan poca incidencia del disturbio.

Un drástico cambio ocurre en la función ósea de la ponedera al momento de alcanzar la madurez sexual. Al inicio de esta, el aumento de estrógeno circulante resulta en estímulo de la formación ósea. Como la actividad de los osteoblastos es regulada por el estrógeno, los altos niveles circulantes de esta hormona, estimulan la formación del hueso medular en lugar del lamelar, o sea, cambia de un tejido óseo más rígido a una estructura más complaciente. Ese tipo de estructura es observado en aves y cocodrilos, siendo una fuente lábil de calcio para la formación de la cáscara. La continuidad de esta resorción ósea puede llevar a la condición de osteoporosis.

Factores relacionados al manejo envuelven, por ejemplo, el tipo de sistema utilizado en granjas productoras de huevos comerciales, donde son principalmente utilizadas baterías de jaulas. Aunque sea el modelo que proporciona mejor relación coste/beneficio, el confinamiento en jaulas limita las aves al ejercicio, favoreciendo el desencadenamiento de la osteoporosis, ya que el ejercicio promueve efectos estimuladores para el crecimiento óseo.

La cantidad de calcio suministrada en la dieta contribuye para la reducción de las reservas de minerales de los huesos, favoreciendo la fragilidad ósea de ponedoras. De esta manera, una baja concentración de calcio en el intestino estimula la secreción de parathormona (PTH) y síntesis de vitamina D, lo que a su vez activa mecanismos que inducen a la resorción ósea, liberando los minerales presentes en los huesos y conduciendo gradualmente al comprometimiento de la integridad del esqueleto. Esas alteraciones pueden ocurrir rápidamente, en el caso de que esta deficiencia nutricional de calcio ocurra en la fase de mayor demanda metabólica del mineral.

El estrés por calor, deficiencias nutricionales de calcio, fósforo y vitamina D pueden causar pérdida de la masa ósea (osteomalacia) la cual, en última instancia, desencadenará el proceso de osteoporosis en mayor grado de severidad.

El proceso de muda forzada también es considerado factor predisponente al establecimiento de osteoporosis, porque durante el manejo ocurre intensa expoliación del organismo animal debido a las condiciones de ayuno a que es sometido. Algunos investigadores observaron que la infección de aves por reovirus provoca el desarrollo de osteoporosis con fracturas en la región femoral de pollos de engorde.

#### Manifestación

La fatiga de jaula se puede presentar en las formas sobreaguda y aguda. En el primer caso, ocurre la muerte súbita de las aves sin cualquier manifestación de signos clínicos. En situaciones agudas, las aves entran en colapso debido a la parálisis de los miembros pélvicos. De este modo, ponedoras en jaulas se presentan acurrucadas o en decúbito al fondo de la jaula, con dificultad de mantenerse en pie.

Aves de puesta con osteoporosis frecuentemente presentan pérdida generalizada de la estructura ósea, iniciada cuando la ponedora alcanza su madurez sexual y persistiendo a lo largo del período productivo. De esta manera, la condición de fragilidad ósea se volverá más severa al final del período de puesta. Con el avance de la osteoporosis, ocurren fracturas espontáneas más comúnmente observadas en la unión costocondral, en la quilla y en las vértebras torácicas, siendo que una fractura en esta última región, podrá damnificar la médula espinal, causando parálisis de los miembros inferiores. Las fracturas óseas comúnmente observadas durante la retirada de lotes de ponedoras son en el cúbito y el húmero, principalmente por la manipulación exagerada al momento de retirada de las jaulas.

Los huevos producidos por ponedoras en condición de osteoporosis presentan baja calidad de la cáscara, debido a la deficiencia de carbonato de calcio, principal componente de la cáscara del huevo. Un aumento en el porcentual de huevos rajados, quebrados, de cáscara blanda o, incluso sin la presencia de la cáscara, puede ser observado en lotes de aves de puesta que presenten este trastorno.

#### Prevención

La suplementación de sodio en el período de las fases de cría y levante (0-6 y 7-14 semanas de edad, respectivamente) a las gallinas ponedoras alojadas en jaulas, resultan en mayor resistencia ósea de la tibia y del húmero cuando alcanzan 45 semanas de edad (fase de producción). Sin embargo, la misma suplementación apenas al inicio del período de puesta no promueve los mismos efectos.

Considerando que en las raciones para aves el maíz y la harina de soja son utilizados como ingredientes básicos en amplia escala, es fundamental y obligatoria la suplementación de vitamina D en la formulación de las dietas, pues tales granos no contienen cantidad suficiente de esta vitamina.

La resistencia ósea es una característica heredada, con lo cual la mejor medida a largo plazo para reducir problemas asociados a osteoporosis en aves, consiste en la selección genética de animales que presenten mayor resistencia ósea.

La utilización de jaulas enriquecidas en sistemas productores de huevos ha sido ampliamente discutida en el medio científico e industrial,

principalmente en relación al bienestar de los animales. Estas jaulas proporcionan elementos que instigan al ave a expresar su comportamiento habitual, tales como limar las uñas, subir en sitios altos o permanecer en su nido, entre otros. Los "ingredientes" adicionados a las jaulas también objetivan mayor movimiento por parte del ave, estimulando un ejercicio dentro de un ambiente diminuto.

#### **Tratamiento**

Aves que manifiesten la osteoporosis exacerbada por la osteomalacia responden a la corrección nutricional, o sea, una adecuación de los nutrientes relacionados a la mineralización del esqueleto es capaz de revertir el cuadro. No obstante, aves que manifiestan únicamente la osteoporosis, no responden a la corrección o suplementación de la dieta.

En casos agudos, puede ocurrir la recuperación completa de los animales en uno o dos meses después de la asistencia alimentaria e hídrica. Una vez establecida la condición de osteoporosis, es difícil revertir el cuadro, principalmente considerando los costos envueltos en un sistema productor de huevos y el momento en que el disturbio irá a afectar la lucratividad del sistema. Generalmente, la condición se establece próximo al fin de la vida productiva del ave, siendo la decisión de reposición del plantel, la alternativa económicamente viable.

# SÍNDROME DE MUERTE SÚBITA

El síndrome de muerte súbita (SMS) en pollos de engorde es caracterizado por un fallo cardíaco agudo, la cual afecta principalmente pollos machos de rápido crecimiento en condiciones corpóreas por encima de lo ideal. La condición ha asumido una variedad de denominaciones, como flip-over, síndrome de muerte aguda, edema pulmonar, ataque cardíaco y, más comúnmente referenciado, síndrome de muerte súbita (SMS).

El trastorno ha sido la mayor causa no infecciosa de mortalidad en pollos de engorde en muchos países del mundo. Datos epidemiológicos muestran que la incidencia de SMS aumentó en los últimos años, con variaciones entre países de 1,25 hasta 9,62% de mortalidad. La diferencia

se explica, en parte, por la falta de un protocolo uniforme de diagnóstico post-mortem. En general, en los países que poseen una tecnología avíco-la dentro del patrón mundial de producción, se pueden esperar pérdidas entre 2 a 3% por el SMS. Un estudio en el sur de Brasil, con datos de 450 granjas, comprendiendo una población total de 4.557.039 pollos de engorde, se registró una mortalidad por SMS de 1,2%, correspondiendo a 26,5% de la mortalidad total, siendo observado el pico de mortalidad por SMS en la 6ª semana de vida de los animales (González et al., 2001).

Se afirma que el aumento de la incidencia del síndrome en los planteles avícolas ocurre como resultado del progreso en el control de enfermedades de mayor impacto en la industria avícola, como la enfermedad de Marek, mitigando el progreso genético como único responsable por los altos índices registrados de SMS.

El pico de mortalidad por SMS ha sido observado entre los 21 y los 27 días de edad, aunque ya se ha relatado pico de mortalidad entre la 2ª y la 4ª semana de vida o hasta en la 6ª semana de edad.

El factor más desafiador del médico veterinario que busca la prevención o diagnóstico del disturbio es atribuir signos clínicos asociados al síndrome, pues los pollos que la desarrollan generalmente son los de mejor aspecto aparente, mayor peso, con buena coloración de patas y cresta, o sea, los mejores del plantel. De este modo, cuando los primeros casos de SMS surgen en un lote, no hay tiempo hábil para cualquier tipo de corrección, sea en relación al manejo o cualquier otro factor relacionado.

# **Factores predisponentes**

El sexo es uno de los factores que predisponen a la ocurrencia de SMS, pues el número de pollos de engorde machos que desarrollan el SMS es superior al de hembras. El hecho puede ser atribuido a un crecimiento más acelerado de pollos de engorde machos en relación a hembras de un mismo linaje. Sin embargo, este rápido crecimiento muscular observado, no es acompañado por un crecimiento proporcional de órganos vitales al animal, sobrecargando el sistema orgánico como un todo.

Los factores ambientales de los aviarios, los cuales someten los pollos a un elevado nivel de estrés, causado por ruidos intensos, interacción animal de dominación, alta densidad animal o baja calidad del aire, pueden ser desencadenantes del SMS, principalmente por contribuir con un aumento substancial en la actividad cardíaca. La estación del año influye en la mortalidad por SMS, presentando mayores índices en el verano.

La utilización de programas de luz continua aumenta la incidencia de casos de muerte súbita en lotes de pollos, porque estimulan el consumo de alimento y agua, sin permitir el descanso fisiológico. Si la iluminación es superior a lo necesario y recomendable, podrá inducir canibalismo entre los animales, mayor excitación, disputas por territorio y alimento y picoteo de las plumas. Todos estos factores pueden llevar a una condición de estrés la cual puede producir, como consecuencia final, la muerte súbita del animal.

Investigadores observaron dilatación del ventrículo derecho en aves contaminadas por *Fusarium moniliforme*, asociado a SMS como una de las consecuencias de la contaminación por micotoxinas en pollos de engorde.

Un desequilibrio en el balance electrolítico de las dietas puede desencadenar el SMS, así como enfermedades pre-establecidas. La estirpe genética utilizada también influye en el surgimiento del SMS, considerando que las aves de la raza *White Leghorn* no presentan el disturbio.

#### Manifestación

Al inicio de este trastorno, las aves comienzan a batir las alas de forma rápida y repentina, presentan fuertes contracciones musculares, violentos espasmos de las alas, pierden el equilibrio y comienzan a emitir sonidos altos, cayendo de espaldas en el piso y muriendo en seguida. Generalmente, el tiempo para observación de todos estos signos citados no pasa de 60 segundos. Previamente a la aparición de los signos característicos, los pollos víctimas del síndrome de muerte súbita, no presentan ninguna anormalidad y permanecen comiendo y bebiendo hasta 2 horas antes del ataque.

Al examen patológico, frecuentemente es observado edema generalizado y congestión pulmonar. El SMS afecta pollos que aparentan estar sanos y generalmente con un peso corporal por encima del promedio del lote. Tres posibles situaciones son observadas en los pollos muertos por SMS:

• Buen estado corporal, tracto gastrointestinal repleto de alimento y sin lesiones significativas post-mortem

- Buena condición corporal, tracto gastrointestinal repleto y congestión pulmonar generalizada
- Buena condición corporal, tracto gastrointestinal repleto, congestión pulmonar generalizada y aumento del tamaño del corazón.

La llamada posición "flip-over o patas arriba" es considerada característica, aunque no patognomónica del SMS. Para algunos autores, los pulmones edematosos son considerados como efectos post-mortem. En algunos casos es observado el hígado pálido y con aumento de volumen, ventrículos contraídos y aurículas dilatadas.

Las lesiones patológicas observadas en el SMS están asociadas con algún tipo de disturbio cardiovascular manifestadas por aumento de la permeabilidad capilar, seguida de congestión de muchos tejidos. La muerte parece ocurrir por daño cardíaco, que lleva a edema pulmonar y fallo respiratorio.

#### **Tratamiento**

No existe tratamiento efectivo para el SMS. Medidas profilácticas en sistemas de producción de pollos en regiones más predispuestas al disturbio son consideradas válidas para evitar el desencadenamiento del síndrome. Estas medidas incluyen: reducción del consumo de carbohidratos a través de la alteración de la forma física da ración, restricción alimentaria, adecuación del programa de luz, reduciendo la intensidad luminosa y eliminación de equipos y prácticas de manejo que promuevan ruidos en los alrededores de la granja, evitando el estrés de los animales.

# **MIOPATÍA PECTORAL PROFUNDA**

La intensa selección de las estirpes genéticas, por la necesidad económica de sacrificar a las aves en el menor tiempo de vida y con rápida ganancia de peso, ha causado comportamientos fisiológicos anormales, con daños al tejido muscular, semejantes a los observados en la miopatía pectoral profunda (MPP). Este trastorno también es conocido como "enfermedad del músculo verde o Enfermedad de Oregon", estado donde la degeneración fue diagnosticada en pavos de engorde por primera vez. Generalmente, el trastorno no causa mortalidad ni signos clínicos visibles, siendo detectada por la observación de las lesiones al momento del sacrificio y en el procesamiento de las canales.

La degeneración representa trastornos en la línea de sacrificio de pollos en la industria, pues su prevalencia es representativa e influye directamente en los costos derivados del descarte de la pechuga, porción de la musculatura del pollo más valorada por el mercado externo e interno. En un estudio brasileño realizado durante tres meses, observando 7,6 millones de canales de pollo de engorde de diferentes estirpes, la incidencia de la enfermedad fue de 0,096%. En otros países, como Polonia, se relata la presentación de la miopatía en 15,6% de los pavos sacrificados en el país, registrándose una pérdida de más de dos toneladas de carne debido a las lesiones.

La frecuencia de la MPP en mataderos de aves puede ser más elevada que lo indicado por la estadística, considerando que la lesión característica del disturbio es comúnmente confundida por los inspectores como un hematoma derivado del manejo y transporte inadecuados.

## **Factores predisponentes**

La lesión es causada por la isquemia local, resultado del intenso mejoramiento genético de esas aves, en la tentativa de seleccionar animales con musculatura pectoral bien desarrollada. La frágil fascia muscular de la región donde ocurre la lesión dificulta la oxigenación tisular, la cual no acompaña el rápido crecimiento del músculo. Considerando que la función del músculo pectoral profundo es auxiliar en la elevación de las alas, en episodios de extrema agitación de este miembro, como en el manejo de recoger los animales para su pesaje, el músculo desliza entre la densa fascia que lo circunda, ocasionando la ruptura de las venas que lo irrigan, resultando en isquemia, hipoxia tisular y necrosis del tejido.

El disturbio ha sido más observado en pavos, aves pesadas, las cuales son manipuladas con mayor frecuencia debido a las prácticas de inseminación artificial.

#### Manifestación

La MPP es una enfermedad poligénica, caracterizada por la necrosis del músculo supracoracoideo (localizado en el pecho) de pollos de engorde y

pavos comerciales. Macroscópicamente, la musculatura afectada presenta coloración variada, siendo observados los colores rojo-púrpura, amarillo-claro o verde, y también, atrofia acentuada. En presencia de coloración verde, la textura se presenta resecada y friable. En el caso de coloración rojo-púrpura, se observa una apariencia edematosa de la musculatura. Microscópicamente, las alteraciones son representadas por extensas áreas de necrosis de fibras, mineralización y fragmentación de miofibras. En casos más severos, se observa la calcificación de las paredes vasculares, degeneración de nervios y la presencia de un proceso inflamatorio granulomatoso acentuado. Aunque los aspectos externos estén alterados, las alteraciones microscópicas se presentan constantes, haciendo posible el diagnóstico de la lesión.

En el estadio en que la MPP es observada, la porción anterior del músculo se presenta aparentemente normal, y las regiones más profundas y posteriores se presentan necróticas y de coloración verdosa.

Aunque la MPP no esté asociada a problemas clínicos, las pérdidas están relacionadas al descarte de la pechuga, porción noble de la canal, o incluso de toda la canal.

#### **Medidas preventivas**

Considerando que la MPP es apenas diagnosticada al momento del sacrificio de los pollos, cuando la lesión es visualizada en el músculo pectoral, no hay procedimientos que puedan ser efectuados para la resolución de la lesión. De este modo, el manejo durante la fase de producción de los pollos podrá reducir los índices de condenación por MPP. La incidencia de la lesión puede ser reducida por un manejo de recogida de los animales más cuidadoso, evitando que las aves se debatan durante el procedimiento.

Estudios que evaluaron la suplementación de elementos antioxidantes, como selenio y vitamina E, no demostraron ninguna influencia en la reducción de la MPP, aunque su suplementación en los niveles mínimos exigidos sea esencial para la manutención de la integridad tisular.

Ya fue demostrado que la frecuencia de MPP es reducida cuando el plantel de aves es mantenido en ambiente silencioso y sin situaciones que desencadenen condiciones estresantes, que representen mayor movimiento y agitación de los animales.

## **BIBLIOGRAFÍA**

BECK, M.M.; HANSEN, K.K. Role of estrogen in avian osteoporosis. Poultry Science, v. 83, p. 200-206, 2004.

CURRIE, R.J.W. Ascites in poultry: recent investigations. Avian Pathology, v. 28, p. 313-326, 1999.

DRUYAN, S., HADAD, Y., CAHANER, A. growth rate of ascites-resistant versus ascites-susceptible broilers in commercial and experimental lines. Poultry Science, v. 87, p. 904-911, 2008.

GARCIA NETO, M.E., CAMPOS, E.J. Incidência de ascite em frangos de corte alimentados com rações comerciais de alto nível energético. Pesquisa Agropecuária Brasileira, v. 37, p. 1205-1212, 2002.

GONZÁLEZ, F.H.D., HAIDA, K.S., MAHL, D., GIANNESI, G., KRONBAUER, E. Incidência de doenças metabólicas em frangos de corte no sul do Brasil e uso do perfil bioquímico sanguíneo para o seu estudo. Brazilian Journal of Poultry Science, v.3, p.141-147, 2001.

HASSANZADEH, M. New approach for the incidence of ascites syndrome in broiler chickens and management control the metabolic disorders. International Journal of Poultry Science, v. 8, p. 90-98, 2009.

JULIAN, R.J. Rapid growth problems: ascites and skeletal deformities in broilers. Poultry Science, v. 77, p. 1773–1780, 1998.

MAYEDA, B. AND ERNST, R.A. Prevention of fatal cage layer osteoporosis. Avian Diseases, v. 52, p. 544-545, 2008.

MOGHADAM, H.K.; MCMILLAN, I.J.R.; CHAMBERS, R.J.; JULIAN AND TRANCHANT, C.C. Heritability of sudden death syndrome and its associated correlations to ascites and body weight in broilers. British Poultry Science, v. 46, p. 54–57, 2005.

OLKOWSKI, A.A.; NAIN, S.; WOJNAROWICZ, C.; LAARVELD, B.; ALCORN, J.; LING, B.B. Comparative study of myocardial high energy phosphate substrate content in slow and fast growing chicken and in chickens with heart failure and ascites. Comparative Biochemistry and Physiology - A Molecular and Integrative Physiology, v. 148, p. 230-238, 2007.

OLKOWSKIA, A.A.; WOJNAROWICZB, C.; NAINA, C.; LINGC, B.; ALCORNC, J.M. AND LAARVELDA, B. A study on pathogenesis of sudden death syndrome in broiler chickens. Research in Veterinary Science, v. 85, p. 131-140, 2008.

PEREIRA, R.A.; RODRIGUES, L.B.; ALLGAYER, M.C.; DICKEL, E.L.; SANTOS, L.R.; GABRIELLE, E.; CARISSIMI, A.S. Miopatia peitoral profunda em frangos de corte. Veterinária em Foco, v. 3, p. 11-16, 2005.

ROSARIO, M.F.; SILVA; M.A.N.; COELHO, A.A.D.; SAVINO, V.J.M. Síndrome ascítica em frangos de corte: uma revisão sobre a fisiologia, avaliação e perspectivas. Ciência Rural, v. 34, p. 1987-1996, 2004.

SIDDIQUI, M.F.M.F.; PATIL, M.S.; KHAN, K.M. AND KHAN, L.A. Sudden Death Syndrome – An Overview. Veterinary World, v. 2, p. 444-447, 2009.

VAN DER HEIDE, L.; LUTTICKEN, D. AND HORZINEK, M. Isolation of avian reovirus as a possible etiologic agent of osteoporosis in broiler chickens. Avian Diseases, v. 25, p. 847-856, 1981.

WEBSTER, A.B. Welfare implications of avian osteoporosis. Poultry Science, v. 83, p. 184-192, 2004.

WHITEHEAD, C.C.; FLEMING, R.H. Osteoporosis in cage layers. Poultry Science, v. 79, p. 1033-1041, 2000.



