

Capítulo 4

BIOQUÍMICA CLÍNICA DE LÍPIDOS



Los lípidos son definidos como biomoléculas insolubles en agua que pueden ser extraídas de las células por solventes orgánicos, como éter, cloroformo, hexano, acetona, etc. Sus conformaciones y funciones son muy variadas. Los lípidos más abundantes son los triglicéridos, que tienen función almacenadora de energía; los fosfolípidos hacen parte de las membranas biológicas; el colesterol tiene importantes funciones biológicas, es precursor de las hormonas esteroideas y de los ácidos biliares y también hace parte de la estructura de las membranas; el ácido araquidónico es precursor de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, compuestos que regulan vías metabólicas y procesos inflamatorios. Finalmente, las vitaminas liposolubles tienen importantes funciones metabólicas. Entre las principales funciones de los lípidos en el organismo están las siguientes:

- a) Constituir la estructura de las membranas biológicas (fosfolípidos, colesterol).
- b) Mantener reservas de energía (triglicéridos).
- c) Suministrar moléculas precursoras de las hormonas esteroideas (colesterol) y de las prostaglandinas (ácido araquidónico).
- d) Mantener el calor corporal y servir de soporte y protección de las vísceras (triglicéridos).

La función de servir como compuestos almacenadores de energía es ejercida por los triglicéridos de forma más eficiente que los glúcidos, debido a su estructura menos oxidada, formada por cadenas hidrocarbonadas. Mientras que la oxidación total de un triglicérido rinde aproximadamente 37,6 kJ/g, la oxidación de un glúcido rinde 16,7 kJ/g. Por otro lado, al estar menos hidratados que los glúcidos, los triglicéridos pueden ser almacenados de forma más concentrada. Debido a su hidrofobicidad y completa insolubilidad en el agua los triglicéridos quedan limitados en el espacio de las gotas citoplasmáticas que no afectan la osmolaridad del citosol y, por

tanto, no contienen agua de solvatación como los glúcidos, lo cual aumenta el peso y volumen de la célula. La propia insolubilidad de los triglicéridos hace que los procesos de digestión y transporte de esos compuestos sean más complicados, pues ellos deben ser emulsificados en el intestino antes de ser absorbidos y solo pueden ser transportados en la sangre mediante las lipoproteínas.

Los lípidos pueden ser clasificados en:

1. Lípidos compuestos, aquellos que por hidrólisis rinden ácidos grasos: (a) triglicéridos: compuestos por glicerol y ácidos grasos; (b) fosfoglicéridos: compuestos por glicerol, ácidos grasos, grupos fosfato y grupos aminoalcohol; (c) esfingolípidos: compuestos por esfingosina, ácidos grasos y otros grupos (glúcidos, grupos fosfato y aminoalcoholes).
2. Lípidos simples, aquellos que por hidrólisis no producen ácidos grasos: (a) esteroides, el más importante en los animales es el colesterol; (b) derivados de ácidos grasos con función metabólica, como las prostaglandinas; (c) isoprenoides: vitaminas liposolubles A, D, E y K.

4.1 Digestión y absorción de los lípidos

La digestión de los lípidos tiene como objetivo hacer una emulsión miscible integrada por los compuestos hidrofóbicos, principalmente triglicéridos y colesterol, disolviéndolos para que se puedan absorber en el intestino delgado en la forma de ácidos grasos libres y monoglicéridos. Los fosfolípidos, por su característica anfipática, determinada por las porciones polar (grupo fosfato y base nitrogenada) y apolar (cadenas de ácidos grasos esterificados) ayudan a la emulsificación y, por tanto, a la absorción de los demás lípidos.

Animales monogástricos

La verdadera hidrólisis y emulsificación de los lípidos se realiza en el duodeno, gracias a la acción de los siguientes factores: (a) la bilis, secretada por el hígado; (b) la enzima lipasa y su cofactor colipasa, secretadas por el páncreas; la colipasa es una proteína que tiene como función estabilizar a la lipasa, protegiéndola de la acción inhibitoria de los ácidos biliares; y (c) la acción mecánica de los movimientos peristálticos del intestino. La acción más importante de la bilis es la formación de micelas, a fin de facilitar la digestión y la absorción de los lípidos en el intestino. La bilis favorece la emulsificación de la grasa, o sea, causa disminución del tamaño de las gotas lipídicas que entran al intestino con un diámetro de 50.000 nm y son convertidas en micelas de 300-1.000 nm. Los componentes de la bilis (**Tabla 4.1**) tienen propiedades emulsificantes por sus características anfipáticas. En bovinos y aves la bilis es verde por causa de los altos niveles de biliverdina. El pH de la bilis varía de acuerdo a la especie animal: en la vaca 6,7-7,5; en la oveja 5,9-6,7; en las aves 5,8-6,0; en el perro 7,4-8,5 y en el humano 7,8. No existe vesícula biliar en el caballo, la rata ni el venado. La gravedad específica de la bilis está en torno de 1,01 g/mL.

La bilis no es absolutamente necesaria para la absorción de grasa en el perro y la rata, especies en las que 30 %-40 % de los triglicéridos pueden ser absorbidos en ausencia de bilis después de su hidrólisis. Sin embargo, la absorción de colesterol y de vitaminas liposolubles es totalmente dependiente de la bilis. Así, en la insuficiencia pancreática puede haber deficiencia en la absorción de triglicéridos, pero la presencia de micelas de la bilis garantiza la absorción de colesterol y de las vitaminas A, D, E y K. La acción de la lipasa/colipasa es hidrolizar los triglicéridos en ácidos grasos libres y monoglicéridos; estos últimos tienen un ácido graso en la posición C2 y, a su vez, constituyen agentes emulsificantes gracias a su condición anfipática, polar por el glicerol y apolar por el ácido graso. Así, se va formando una emulsión cada vez más fina, lo que facilita la acción hidrolítica de la enzima y la formación de micelas cada vez menores. Las micelas interactúan con las microvellosidades intestinales, donde se absorben los monoglicéridos y los ácidos grasos libres. Los monoglicéridos con un ácido graso insaturado son más solubles en la micela que los que poseen ácido graso

saturado. La hidrólisis de los ácidos grasos de cadenas corta y media (hasta doce carbonos) es más rápida que en el caso de los ácidos grasos de cadena larga (mayor que 12 carbonos). La bilis de la micela permanece en el duodeno para continuar emulsificando gotas lipídicas, pudiendo también recircular para el hígado a través de absorción en el yeyuno o bien excretarse por las heces. Después de la absorción, dentro de la mucosa intestinal los ácidos grasos y los monoglicéridos se reesterifican para formar triglicéridos y se combinan con colesterol, fosfolípidos y proteínas para formar los quilomicrones, lipoproteínas que constituyen la forma de transporte de los lípidos en el sistema linfático que desemboca en la circulación general vía ducto torácico. La reesterificación de los ácidos grasos en la mucosa intestinal es una etapa limitante en la velocidad de absorción de los lípidos. La absorción de los ácidos grasos de cadena corta y media es más rápida que la de los ácidos grasos de cadena larga, debido a que los primeros tienen mayor velocidad de hidrólisis ya que escapan del paso limitante de reesterificación después de la absorción. Esta observación es de importancia clínica en el tratamiento de síndrome de mala absorción, debido a la obstrucción biliar o linfática, o a la insuficiencia pancreática.

Los fosfolípidos son hidrolizados en el intestino a fosfoglicerato y ácidos grasos, forma como son absorbidos; después, en la célula epitelial intestinal son reesterificados para unirse a los quilomicrones. Los ácidos grasos de cadenas menores de doce carbonos no son transportados vía linfática después de ser absorbidos, sino que van directamente por la circulación portal para el hígado.

Tabla 4.1 Composición de la bilis

Componente	% del total	% de sólidos
Agua	97	..
Sólidos	2,52	100
Mucina y pigmentos ¹	0,53	21,3
Sales biliares ²	1,93	36,9
Colesterol	0,06	2,4
Ácidos grasos	0,14	5,6
Sales inorgánicas ³	0,84	33,3

¹ Bilirrubina y biliverdina; ² derivadas de los ácidos taurocólico y glicocólico; ³ Na, Cl, K, Ca, Mg, HCO₃⁻

Animales rumiantes

En general la dieta de los rumiantes es baja en lípidos, aunque se usen eventualmente suplementos de aceite vegetal. La fuente más frecuente de lípidos en la dieta de los rumiantes está constituida básicamente por los galactolípidos de los forrajes, que poseen alta proporción de ácidos grasos insaturados. Ocasionalmente consumen algunos triglicéridos contenidos en los cereales. Altas cantidades de grasa en la dieta de los rumiantes pueden causar disminución del apetito y en la digestibilidad de otros nutrientes, a menos que sean suministrados en la forma de lípidos ‘protegidos’. Los terneros poseen una lipasa salivar secretada en la base de la lengua que hidroliza parte de los lípidos que ingresan en el tracto digestivo y tiene importancia en los neonatos, donde la producción de lipasa pancreática es baja. Los microorganismos del rumen hidrolizan los lípidos compuestos, liberando ácidos grasos. Los ácidos grasos insaturados son rápidamente reducidos (saturados) por las bacterias del rumen. El glicerol y la galactosa siguen un proceso fermentativo hasta convertirlos en ácidos grasos volátiles para ser absorbidos en el rumen.

Los ácidos grasos saturados producidos en el rumen son absorbidos en el intestino delgado, junto con otros ácidos grasos de origen microbiano, que tienen alta proporción de ácidos ramificados y de número impar de carbonos. En el intestino delgado de los rumiantes se forman micelas, aunque con menor cantidad de triglicéridos que en los monogástricos. La mayoría de los ácidos grasos son absorbidos en la parte inferior del yeyuno. A pesar de que el intestino de los rumiantes recibe principalmente ácidos grasos libres, también opera la absorción de monoglicéridos, como en los monogástricos. En las células intestinales se forman lipoproteínas que son transportadas por el sistema linfático. A diferencia de los monogástricos, en los rumiantes se forma mayor proporción de VLDL que de quilomicrones (75% y 25 %, respectivamente). Tanto en monogástricos como en rumiantes la tasa de absorción de los ácidos grasos es mayor para los insaturados y de cadena corta, que para los saturados y de cadena larga.

4.2 Ácidos grasos: la principal característica de los lípidos compuestos

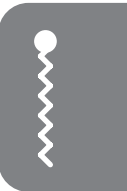
Los ácidos grasos forman parte de la estructura de la mayoría de los lípidos. Son ácidos orgánicos

hidrocarbonados, altamente reducidos, con cadenas de variada longitud (de 1 a 36 carbonos) y proporcionan a los lípidos compuestos su carácter hidrofóbico (**Figura 4.1**). Los ácidos grasos más abundantes en los animales son los de 16 y 18 carbonos (**Figura 4.2A**). Los ácidos grasos pueden tener insaturaciones, o sea, dobles enlaces en sus cadenas. Las insaturaciones generalmente están después del C-9 en dirección al grupo metilo-terminal ($-\text{CH}_3$) siempre separadas por grupos metileno ($\dots-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\dots$). Generalmente el doble enlace tiene configuración *cis*, lo que ocasiona un doblez rígido en la estructura del ácido (**Figura 4.2B**). El doble enlace se especifica con la letra griega delta mayúscula (Δ) y su posición con un número sobrescrito (ej. Δ^9). Los ácidos grasos existentes en la naturaleza son mayoritariamente de número par de átomos de carbono y lineares, o sea, sin ramificaciones. La excepción está en algunos ácidos grasos bacterianos, que son impares y ramificados, como en las bacterias del rumen, cuyos ácidos grasos son absorbidos en el intestino y aparecen en la leche de los rumiantes. El punto de fusión del ácido graso aumenta con la mayor longitud de la cadena, pero las insaturaciones disminuyen el punto de fusión en ácidos del mismo número de carbonos (**Figura 4.3**).

Los ácidos grasos volátiles (AGV) son aquellos constituidos por uno a cinco carbonos y, debido a su tamaño, son hidrosolubles. Tienen importancia en animales rumiantes, pues se encuentran en altas cantidades en el rumen, como producto de la digestión de los glúcidos. De especial importancia en el metabolismo energético de esos animales son los ácidos acético, propiónico y butírico, así como el derivado beta-hidroxibutírico.

Ácidos grasos esenciales

La esencialidad, es decir, la necesidad de ingerir en la dieta algunos ácidos grasos insaturados, particularmente el ácido linoléico, es conocida desde 1928, cuando Evans y Burr demostraron la consecuencia del déficit de este ácido en ratas. Los animales superiores no tienen la capacidad metabólica de sintetizar esos ácidos, que deben, por tanto ser suministrados en la dieta. Existen diferencias en los requerimientos de los ácidos grasos esenciales, dependiendo de la especie animal. Los ácidos linoleico, linolénico y araquidónico, adicionados a la dieta, corrigen los problemas ocasionados por su deficiencia, tales como eczemas y lesiones en el aparato



urinario. Los ácidos grasos esenciales se encuentran principalmente en los aceites vegetales; su función es diversa y no muy bien definida, participando en la síntesis de prostaglandinas, sustancias con función hormonal, y de leucotrienos, sustancias relacionadas con las células de defensa. Sin embargo, su principal función está relacionada con la integridad estructural de las membranas biológicas, como componentes de los fosfolípidos.

4.3 Los triglicéridos: mayor fuente de energía

Los triglicéridos son los lípidos más abundantes en la naturaleza y están conformados por una molécula de glicerol y tres de ácidos grasos, unidos mediante enlace éster. Son conocidos también como grasas neutras, ya que no contienen cargas eléctricas ni grupos polares. Los triglicéridos conforman los depósitos grasos en el tejido adiposo animal y en los vegetales, sobre todo en las semillas, pero no hacen parte de las membranas biológicas. Su principal función es servir como reserva de energía. Por ser compuestos menos oxidados que los glúcidos, las grasas rinden mayor cantidad de energía en la oxidación celular; también, por su característica hidrofóbica, las grasas se almacenan en menor espacio

que los glúcidos, teniendo capacidad prácticamente ilimitada de almacenamiento. Los glúcidos, por el contrario, por estar hidratados tienen un límite de almacenamiento. La grasa animal se almacena en los adipocitos del tejido adiposo, debajo de la piel, en la cavidad abdominal y en la glándula mamaria y, además de servir de reserva energética, protege a los animales contra el frío en forma de aislante y también a las vísceras, amortiguando los movimientos fuertes.

La característica del triglicérido depende del tipo y la proporción de los ácidos grasos que lo conforman; en las plantas la proporción de ácidos grasos insaturados C-16 y C-18 es mayor que en las grasas de origen animal; en los derivados lácteos tiene importancia la presencia de ácidos grasos de cadena corta, los cuales provienen del metabolismo ruminal; en la grasa animal la suma de los ácidos grasos saturados C-16 y C-18 es un poco mayor que la de los ácidos grasos insaturados. Los aceites de origen vegetal son generalmente líquidos a temperatura ambiente (22 °C), debido a la mayor proporción de ácidos grasos insaturados, mientras que las grasas de origen animal son sólidas a esa temperatura, por la mayor presencia de ácidos grasos saturados. La manteca tiene un punto de fusión más bajo (32 °C) que la grasa animal (59,6 °C) debido a la presencia de ácidos grasos de cadena corta.

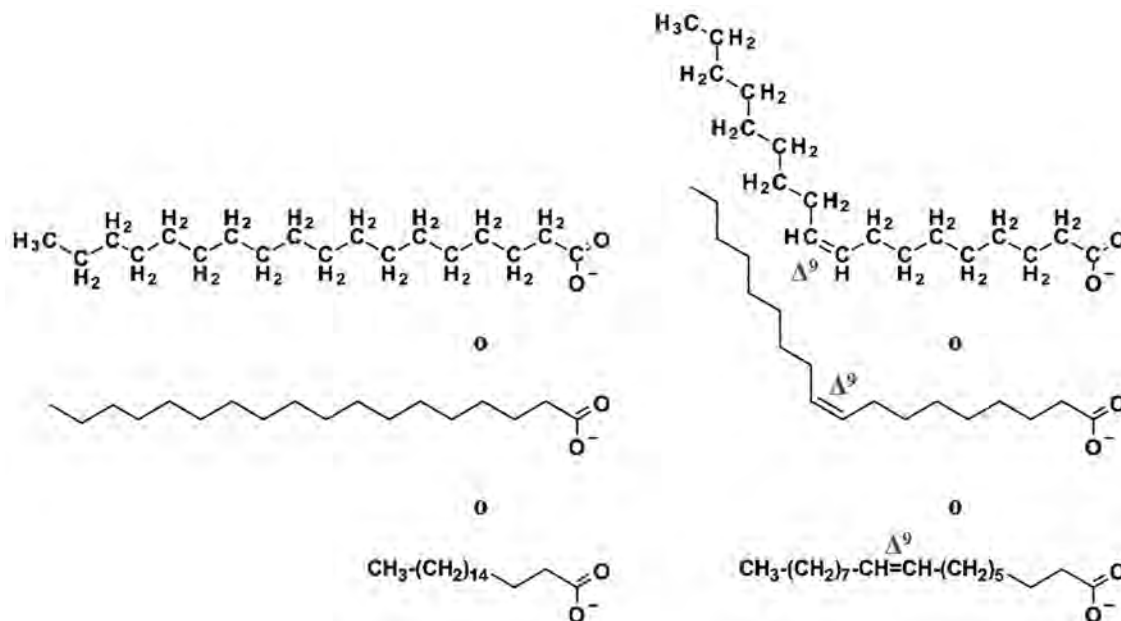


Figura 4.1. Diferentes formas de presentación de fórmulas estructurales de ácidos grasos

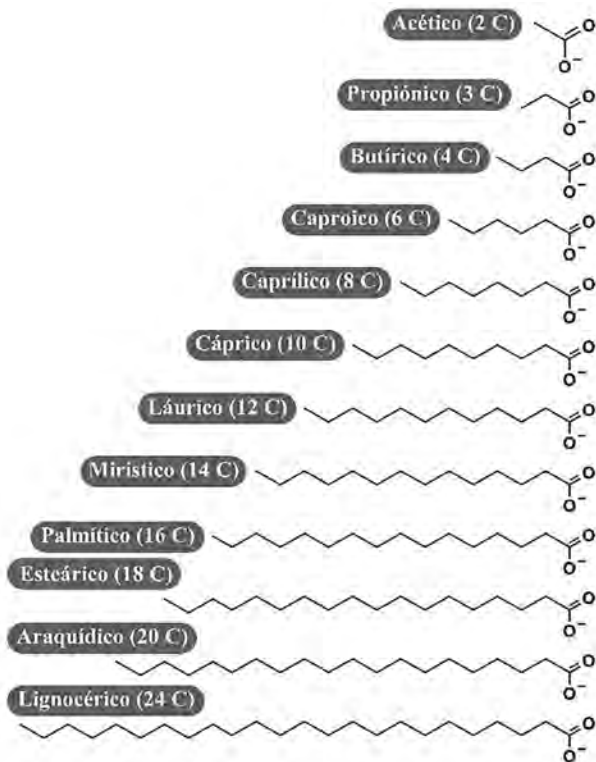


Figura 4.2A. Principales ácidos grasos saturados

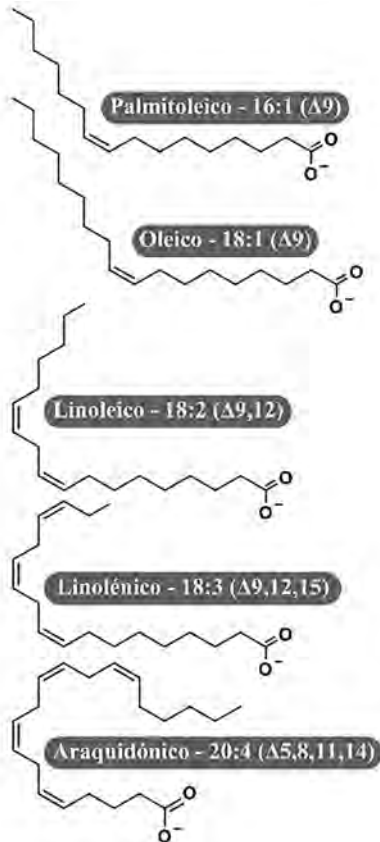


Figura 4.2B. Principales ácidos grasos insaturados

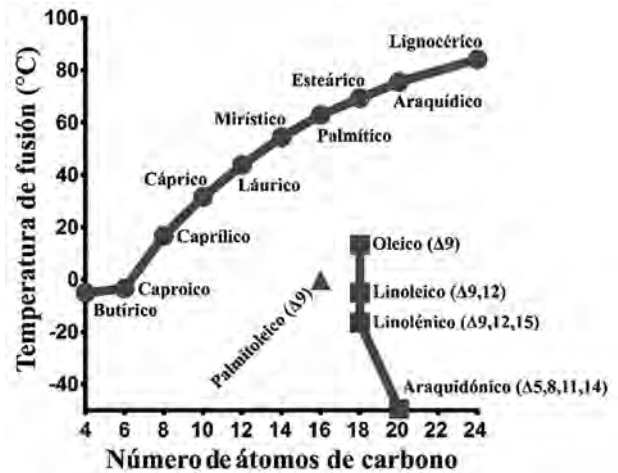


Figura 4.3. Temperatura de fusión de los ácidos grasos en función del tamaño de la cadena carbonada y del número de insaturaciones

Con relación a los ácidos grasos saturados, en la medida en que el número de átomos de carbono de la cadena aumenta desde el ácido butírico hasta el lignocérico, hay un aumento correspondiente en la temperatura de fusión. De manera inversa, la presencia de insaturaciones en la cadena carbonada resulta en menor temperatura de fusión, incluso cuando se comparan ácidos grasos con el mismo número de átomos de carbono (los ácidos estearico, oleico, linoleico y linolénico tienen todos dieciocho átomos de carbono en la cadena).

Rancidez de los lípidos

Los lípidos pueden sufrir rancidez hidrolítica cuando existe liberación de los ácidos grasos unidos al glicerol por causa de enzimas hidrolíticas, generalmente procedentes de microorganismos; el ejemplo típico es el ácido butírico liberado de la mantequilla, que da un olor característico. Los lípidos también pueden sufrir rancidez oxidativa por oxidación de los carbonos comprometidos en los dobles enlaces de los ácidos grasos insaturados, lo que ocurre en un ambiente con alta concentración de O_2 o en presencia de peróxidos o radicales libres producidos en el metabolismo de las células. Las membranas celulares son las más afectadas con esa oxidación, ya que altera la estructura de los fosfolípidos y el propio funcionamiento de la membrana. Para evitar esos eventos la célula utiliza mecanismos de reducción de peróxidos, a través del glutatión y la vitamina E. La teoría del envejecimiento señala que este se presenta cuando los mecanismos antioxidantes comienzan a fallar. Los ácidos grasos oxidados difícilmente son absorbidos por el intestino y pueden causar disfunciones intestinales; también

pueden interferir con el metabolismo lipídico causando problemas, como hígado graso, ataxia y distrofia muscular.

4.4 Lipoproteínas: transporte de los lípidos en la sangre

Después de su absorción en la célula de la mucosa intestinal los triglicéridos y los fosfolípidos reesterificados se combinan con una pequeña fracción de proteína para formar los quilomicrones, lipoproteínas de transporte de los lípidos desde el intestino hasta el hígado. Además de esos lípidos, los quilomicrones también cargan ésteres de colesterol, colesterol libre, ácidos grasos libres y vitaminas liposolubles. El proceso de formación de los quilomicrones depende de la síntesis de la fracción proteica en la mucosa intestinal. Ninguno de los lípidos encontrados en el plasma puede circular libremente por la corriente sanguínea debido a su insolubilidad en medio acuoso, y para su transporte tienen que estar unidos a lipoproteínas plasmáticas específicas. Los ácidos grasos libres, por su parte, viajan por el plasma asociados a la albúmina.

Las lipoproteínas plasmáticas son proteínas asociadas con lípidos que sirven para transportar por la sangre triglicéridos y, en menor cantidad, fosfolípidos y colesterol. La separación de lipoproteínas mediante ultracentrifugación divide seis fracciones en función de sus diferencias de densidad: HDL (lipoproteínas de alta densidad), LDL (lipoproteínas de baja densidad), IDL (lipoproteínas de densidad intermedia), VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad), QM (quilomicrones) y remanentes de QM. Las diferentes lipoproteínas difieren entre sí de acuerdo a la proporción de lípidos que contienen (entre 50% y 90%), lo que causa diferente densidad; mientras mayor sea el contenido de lípidos, menor es la densidad de la lipoproteína (**Figura 4.4**).

Las lipoproteínas con mayor contenido de lípidos y también las de mayor tamaño son los quilomicrones, sintetizadas en las células intestinales, encargadas de transportar triglicéridos desde el intestino delgado hasta el hígado. Remanentes de quilomicrones se refieren a partículas derivadas de los quilomicrones después de la remoción parcial de triglicéridos por la acción de la lipoproteína lipasa, enzima de membrana de las células, siendo, por tanto, ricos en colesterol y más densos que los quilomicrones. Las VLDL transportan

triglicéridos del hígado a los tejidos periféricos y son sintetizadas en el hígado. Las LDL y las IDL se forman a partir de VLDL en el plasma, por acción de la enzima lipoproteína lipasa. Las LDL son las lipoproteínas que transportan mayor cantidad de colesterol. Las IDL, cuya densidad está entre 1,006 y 1,019, son designadas como importantes intermediarios lipolíticos entre VLDL y LDL. Las HDL son producidas en el hígado y transportan fosfolípidos y ésteres de colesterol desde los tejidos periféricos hasta el hígado para su excreción. Las lipoproteínas HDL y las LDL transportan cerca del 90% del colesterol y de los fosfolípidos en el plasma.

El colesterol plasmático en el perro es transportado igualmente por LDL (colesterol LDL) y por HDL (colesterol HDL). En los humanos el colesterol es transportado mayoritariamente por LDL, y cerca del 20% por HDL. Esa división es importante, porque el aumento de colesterol LDL en los humanos ha sido asociado con aterosclerosis (acúmulo de gordura en las arterias) y por tanto con riesgo de sufrir problemas cardíacos, mientras que el aumento de colesterol HDL ha sido asociado con disminución del riesgo de sufrir problemas cardíacos.

Las porciones proteicas de las lipoproteínas se llaman apoproteínas, de las cuales existen varios tipos y parecen influir en la afinidad de las lipoproteínas por ciertos receptores celulares, regulando la distribución de los lípidos en los diferentes tejidos. Las apoproteínas B, C y E están asociadas a VLDL. En la conversión de VLDL en IDL y LDL se pierden algunas apoproteínas, de forma que la IDL contiene apo B y E, al tiempo que la LDL posee casi exclusivamente apo B. Por otro lado, la apoproteína más importante en la HDL es la apo C. La falla en la síntesis de apoproteínas en el hígado, debido a intoxicaciones (cloroformo, micotoxinas) o a procesos patológicos lleva a la acumulación de lípidos en el hígado, causando hígado graso o lipidosis hepática. Por otro lado, la deficiencia de colina causa el mismo problema debido a la falta de fosfolípidos, necesarios para la formación del complejo lipoproteico.

La lipoproteína lipasa, enzima presente en el endotelio de los capilares y en la membrana de las células adiposas, hidroliza los triglicéridos presentes en las lipoproteínas circulantes en ácidos grasos y glicerol, cumpliendo un importante papel en el equilibrio de las diferentes lipoproteínas. El glicerol permanece en la sangre y va al hígado, donde es metabolizado, mientras que los ácidos grasos entran en las células mediante

un transporte pasivo facilitado. Dentro de la célula adiposa los ácidos grasos son reesterificados para ser almacenados como triglicéridos; en la célula mamaria hacen parte de la grasa de la leche y, en las demás células, son oxidados para la obtención de energía.

4.5 Lipólisis: movilización de triglicéridos

En el estado de equilibrio energético, el nivel de ácidos grasos libres plasmáticos de la vaca está entre 100 y 300 $\mu\text{mol/L}$, nivel que puede aumentar en estados de deficiencia energética, cuando ocurre movilización de lípidos. Se encuentran mayores variaciones de la concentración sanguínea de ácidos grasos en regímenes alimentarios de refecciones separadas (monogástricos) que en regímenes de consumo permanente (rumiantes).

Los depósitos de triglicéridos en el tejido adiposo están sufriendo 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 hormonalmente. 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 ACTH, TSH, MSH, GH y vasopresina. Esas hormonas requieren de la acción permisiva de las hormonas tiroideas y de los glucocorticoides para obtener mejor efecto. La insulina, a su vez, antagoniza el efecto de las hormonas lipolíticas, o sea, inhibe la acción de la lipasa y estimula la lipogénesis por activar las enzimas de la esterificación de los ácidos grasos y aumentar los niveles de glucosa en la célula adiposa. La glucosa es necesaria para la esterificación de los ácidos grasos, pues constituye la fuente de glicerol-3-fosfato.

El mecanismo para que actúen las hormonas estimuladoras de la lipólisis supone el aumento de AMP cíclico (cAMP) intracelular. De forma similar al mecanismo que desencadena la degradación de glucógeno, el cAMP activa una proteína quinasa que a su vez activa la lipasa hormona-sensible. La enzima que cataliza la formación de cAMP, la adenilciclase, es inhibida por los ácidos grasos libres. Situaciones de estrés y de ejercicio físico fuerte causan 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 vía sanguínea al hígado para formar glucosa vía gluconeogénesis o entrar en la ruta glicolítica. Cuando la tasa de lipólisis supera la tasa de lipogénesis los ácidos grasos se acumulan en la célula adiposa y salen para el plasma, donde son transportados por la albúmina y llevados a los tejidos periféricos para servir como importante fuente energética. Los más esenciales de esos ácidos grasos son los de cadena larga, especialmente palmítico, esteárico, oleico, linoleico y linolénico.

Obtención de energía a partir de los ácidos grasos: β -oxidación

En los tejidos periféricos los ácidos grasos sufren oxidación para rendir moléculas de acetil-CoA, que pueden incorporarse al ciclo de Krebs a fin de generar energía. El tejido nervioso no utiliza ácidos grasos como fuente de energía, sino que usa preferiblemente glucosa y, en ayuno prolongado, cuerpos cetónicos. El nivel de ácidos grasos libres en el plasma revela el grado de movilización de la grasa de reserva, o sea que sirve de indicador del equilibrio energético del animal. Niveles plasmáticos de ácidos grasos libres superiores a 600 $\mu\text{mol/L}$ en la vaca señalan una movilización anormalmente elevada de triglicéridos. El acetil-CoA también puede entrar a vías anabólicas u originar cuerpos cetónicos, compuestos hidrosolubles que sirven como fuente energética en el cerebro y en otros tejidos dependientes de glucosa cuando esta se encuentra deficitaria en ciertos estados metabólicos o patológicos. Los triglicéridos suministran más de la mitad de los requerimientos energéticos del hígado y del músculo cardíaco y esquelético. En los animales que hibernan y en las aves migratorias los triglicéridos son virtualmente la única fuente de energía.

El proceso de la β -oxidación de los ácidos grasos hasta acetil-CoA es realizado en la matriz de la mitocondria, llamado así porque la oxidación siempre se realiza en el carbono beta (C-3) del ácido. Además de rendir moléculas de acetil-CoA para que se continúen oxidando en el ciclo de Krebs, la β -oxidación también genera energía.



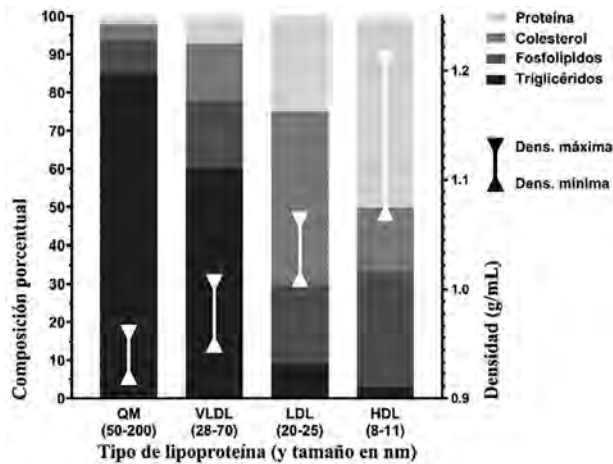


Figura 4.4. Composición y propiedades de las lipoproteínas

Considerando los diferentes tipos de lipoproteínas, en la medida en que aumenta la proporción de proteína y disminuye la de triglicéridos hay un aumento correspondiente en la densidad. QM, quilomicrón; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad (*very low density lipoprotein*); LDL, lipoproteína de baja densidad (*low density lipoprotein*); HDL, lipoproteína de alta densidad (*high density lipoprotein*).

Antes de sufrir oxidación el ácido graso debe entrar en la mitocondria, proceso que comprende tres etapas y en el cual la carnitina actúa como transportador. Las reacciones que permiten el ingreso del ácido graso a la mitocondria son las siguientes (**Figura 4.5**):

1. Activación del ácido graso para producir acil-CoA en el citosol.
2. Transferencia del grupo acil al grupo hidroxilo de la carnitina, una vez que el acil-CoA no puede atravesar la membrana mitocondrial y la acil-carnitina puede hacerlo;
3. Formación de acil-CoA intramitocondrial.

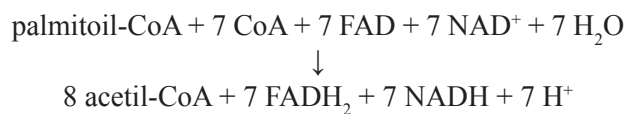
La carnitina puede salir después para el citosol usando el transportador acil-carnitina/carnitina para permitir el ingreso de otros ácidos grasos. El acil-CoA en la matriz mitocondrial está pronto para sufrir β -oxidación, que consiste en la liberación de varias unidades de acetil-CoA, con la producción de dos coenzimas reducidas ($FADH_2$ y $NADH$) en cada vuelta oxidativa (**Figuras 4.6A y 4.6B**).

La β -oxidación tiene dos puntos de regulación: (1) cuando la relación $NADH/NAD^+$ es alta, o sea, cuando están completas las necesidades de energía, se inhibe la

enzima β -hidroxiacil-CoA deshidrogenasa; (2) por otro lado, altas concentraciones de acetil-CoA (producto final de la β -oxidación) inhiben la enzima tiolasa.

Balance energético de la β -oxidación

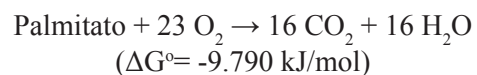
El balance energético de la β -oxidación puede ser ilustrado con 1 mol de ácido palmítico (16 C), sabiendo que en cada vuelta de la β -oxidación se produce 1 acetil-CoA + 1 $FADH_2$ + 1 $NADH$, y que el ácido palmítico debe dar siete vueltas para completar su total oxidación hasta acetil-CoA. La reacción global de oxidación de este ácido se puede escribir así:



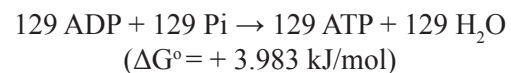
La producción de ATP/mol de palmitoil-CoA será:

8 acetil-CoA (12 ATP/mol no ciclo de Krebs) = 96 ATP
 7 $FADH_2$ (equivalentes cada uno a 2 ATP) = 14 ATP
 7 $NADH$ (equivalentes cada uno a 3 ATP) = 21 ATP
 Total/mol de palmitato = 131 ATP

Se debe considerar, sin embargo, que se gastó un ATP para activar el palmitato a palmitoil-CoA y otro ATP para convertir el AMP formado en esa reacción en ADP. Así, el rendimiento líquido será de 129 ATP/mol de palmitato. Para calcular la eficiencia de conservación de la energía, se considera el proceso exergónico que ocurriría en un calorímetro:



Y se compara con el proceso endergónico de formación de ATP bajo condiciones estándar:



Así, la eficiencia de conservación de energía en condiciones-estándar (*in vitro*) es de:

$$(3.983/9.790) \times 100 = 40,7 \%$$

Sin embargo, en las condiciones intracelulares, considerando las concentraciones reales de los reactivos, la eficiencia de conservación de energía puede llegar a 80%.

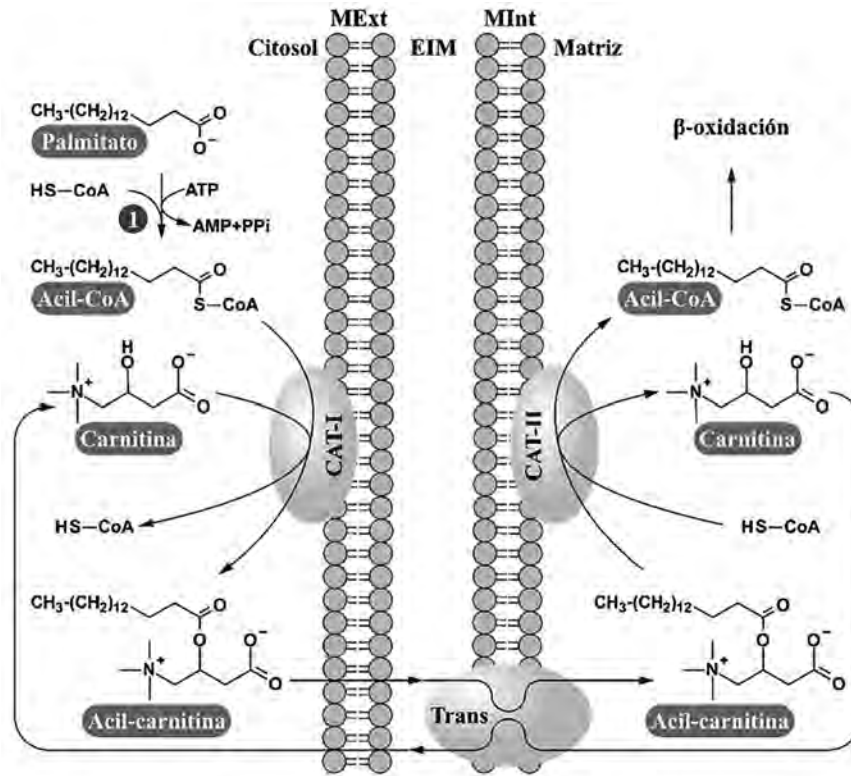


Figura 4.5. Transferencia de los ácidos grasos a la matriz mitocondrial previamente a la β -oxidación

En última instancia el ácido graso solo puede ser transportado al interior de la mitocondria unido a la carnitina, cuya disponibilidad determina la velocidad de oxidación de los ácidos grasos. Las enzimas participantes en el proceso son: [1] acil-CoA sintetasa; CAT-I, carnitina acil transferasa I; CAT-II, carnitina acil transferasa II. Trans, transportador acil-carnitina/carnitina; MExt, membrana externa de la mitocondria; EIM, espacio intermembranal de la mitocondria; MInt, membrana interna de la mitocondria.

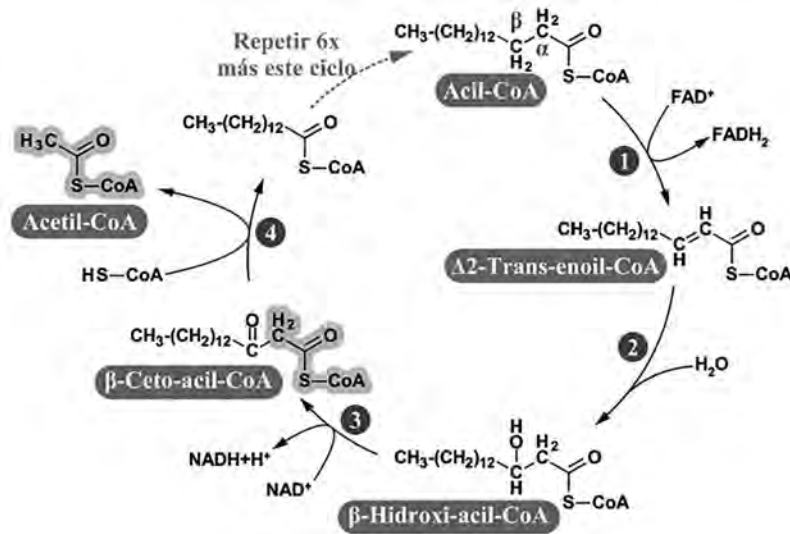


Figura 4.6A. Etapas de la β -oxidación de los ácidos grasos

El producto final es acetil-CoA y las reacciones ocurren en la matriz mitocondrial. Las enzimas participantes son: [1] acil-CoA deshidrogenasa, [2] Δ^2 -enoil-CoA hidratasa, [3] β -hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa y [4] tiolasa.

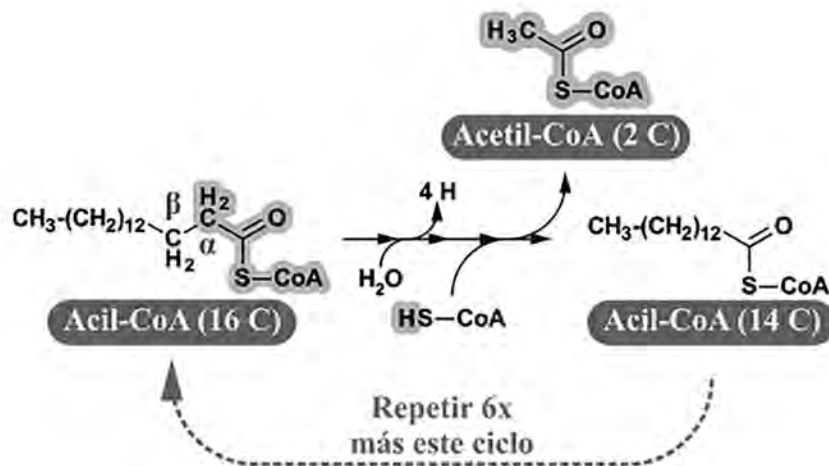


Figura 4.6B. Visión general de los ciclos de la β-oxidación de los ácidos grasos

A cada ciclo de β-oxidación se remueve una molécula de acetil-CoA (conteniendo dos átomos de carbono). Para la β-oxidación completa del palmitato (conteniendo dieciséis átomos de carbono, equivalente a ocho moléculas de acetil-CoA) son necesarias siete vueltas en el ciclo (tomando en consideración que en la última vuelta del ciclo se liberan dos moléculas de acetil-CoA).

El tejido adiposo marrón

El tejido adiposo marrón aparece en mamíferos recién nacidos y tiene la característica de que la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa se encuentran desacopladas debido a la acción de una proteína desacoplante integrada a la membrana interna de la mitocondria, llamada termogenina, la cual permite el flujo de los protones del espacio intermembranal para la matriz, pero evita que pasen por la ATP sintetasa, impidiendo la producción de ATP. De esta forma, la energía generada en la cadena respiratoria se libera en forma de calor. Este proceso parece ser vital para la supervivencia de los animales neonatos, debido a su deficiente sistema de termorregulación. Los animales que hibernan tienen el mismo mecanismo generador de calor metabólico. La grasa marrón tiene este color característico debido al gran número de mitocondrias en sus células adiposas. Las mitocondrias contienen grupos hemo en los citocromos, pigmentos que absorben la luz visible.

Diferencias en la oxidación de los ácidos grasos insaturados

Los dobles enlaces de los ácidos grasos insaturados de origen vegetal están en configuración *cis*,

mientras que los intermediarios de la β-oxidación tienen configuración *trans*. Por otro lado, existe la posibilidad de encontrar en el trayecto de la oxidación de esos ácidos, grupos del tipo *cis*- Δ^3 -insaturados, debido a la posición del doble enlace, mientras que los intermediarios de la β-oxidación son *trans*- Δ^2 -insaturados, siendo esta la forma como son reconocidos por la enzima enoil-CoA hidratasa (**Figura 4.6A**, reacción 2). El problema se resuelve porque los ácidos *cis*- Δ^3 -insaturados son sustrato de la enzima enoil-CoA isomerasa, la cual los convierte directamente en *trans*- Δ^2 -enoil-CoA, para que puedan ser sustratos de la enoil-CoA hidratasa. En el caso de los ácidos grasos poliinsaturados pueden encontrarse dobles enlaces que impiden el avance normal de la β-oxidación. La acción secuencial de la enoil-CoA isomerasa junto a la enzima auxiliar 2,4-dienoil-CoA reductasa permite obtener ácidos *trans*- Δ^2 . En la oxidación de los ácidos grasos insaturados no ocurre la primera deshidrogenación de la β-oxidación y, por tanto, no hay producción de FADH_2 cada vez que haya una insaturación en el ácido, lo cual significa que los ácidos insaturados contienen menos energía que los saturados. Por otra parte, varios de esos ácidos insaturados de origen vegetal son esenciales (linoleico, linolénico), teniendo, por tanto, gran valor nutricional.

La oxidación de los ácidos grasos de número impar de carbonos genera propionato

Muchas bacterias (ruminales e intestinales) producen ácidos grasos de número impar de carbonos que pueden ser absorbidos cuando ocurre la digestión de las bacterias y la absorción de sus componentes. En los rumiantes hay mayor presencia de este tipo de ácidos debido a la importancia de la flora ruminal. Esos ácidos son oxidados de la misma forma que los de número par de carbonos, con la diferencia de que, al final de la última vuelta, rinden una molécula de propionil-CoA en vez de acetil-CoA. El propionil-CoA es un precursor gluconeogénico que es metabolizado en el hígado para formar glucosa.

Cuerpos cetónicos

Los cuerpos cetónicos son intermediarios metabólicos cuya fuente básica son los ácidos grasos, aunque en rigor cualquier compuesto que pueda generar acetil-CoA (glucosa, lactato, glicerol, aminoácidos) se puede considerar 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 fuente de cuerpos cetónicos.

Formación de los cuerpos cetónicos

El acetil-CoA producido en la oxidación de los ácidos grasos puede entrar en el ciclo de Krebs o convertido en cuerpos cetónicos: acetoacetato, β-hidroxi-butilirato (BHB) y acetona, que son solubles en la sangre y excretados por la orina. La acetona, único cuerpo cetónico volátil, es la que se produce en menor cantidad (Figura 4.7). Los cuerpos cetónicos son producidos principalmente en el hígado y exportados a otros tejidos para servir como fuente de energía, donde se oxidan vía ciclo de Krebs. Ante 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 ocurriendo la β-oxidación de los ácidos grasos. Ciertos tejidos dependientes de glucosa, como el cerebro, se adaptan a la utilización de cuerpos cetónicos cuando la glucosa está en déficit, 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 proveniente del aumento de la oxidación de los ácidos grasos, y (2) una deficiencia de precursores gluconeogénicos. Los valores sanguíneos de β-hidroxi-butilirato en varias especies se muestran en la Tabla 4.2.

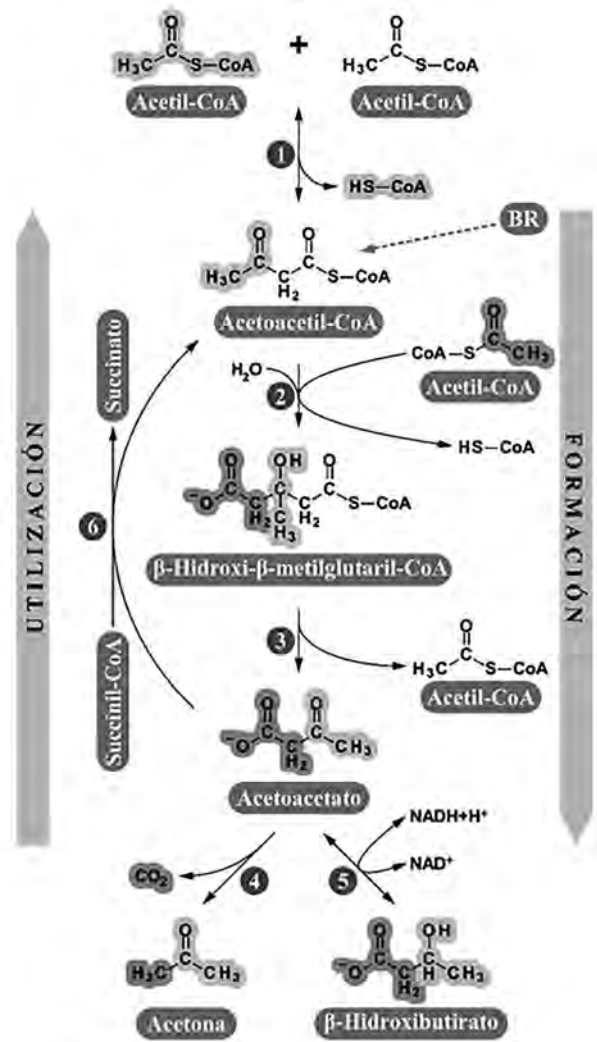


Figura 4.7. Rutas metabólicas de formación y utilización de los cuerpos cetónicos (acetoacetato, β-hidroxi-butilirato y acetona)

Las enzimas participantes son: [1] tiolasa, [2] HMG-CoA sintetasa, [3] HMG-CoA liasa, [4] acetoacetato descarboxilasa, [5] β-hidroxi-butilirato deshidrogenasa y [6] acetil-CoA transferasa. El punto de ingreso del butirato de origen ruminal (Figura 4.8) está indicado por BR. La ruta de formación de los cuerpos cetónicos comprende la acción consecutiva de las siguientes enzimas: 1→2→3→4 y/o 5. La ruta de utilización de los cuerpos cetónicos comprende la acción consecutiva de las siguientes enzimas: 5→6→1.

Tabla 4.2 Concentración plasmática de β -hidroxibutirato (BHB) en varias especies

Especie	Concentración de BHB (mg/dL)
Vaca	9,9 \pm 1,9
Oveja	5,7 \pm 0,4
Caballo	0,7 \pm 0,06
Perro	0,3 \pm 0,06

La acetona es volátil y tóxica para el organismo y se excreta por la respiración. Cuando se produce en cantidades superiores a lo normal en la cetosis causa un fuerte y característico olor en la respiración, señal que ayuda en el diagnóstico. 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 β -oxidación, en BHB-CoA, que puede ser oxidado a acetoacetil-CoA (Figura 4.8). Después del clivaje de la coenzima A y de la reducción del acetoacetato resultante se forma BHB. El rumen tiene también 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. Aproximadamente 50% del butirato absorbido es oxidado para formar cuerpos cetónicos en la pared ruminal. Por esa razón los rumiantes poseen valores de referencia más elevados de cuerpos cetónicos en la sangre que los monogástricos.

Utilización de los cuerpos cetónicos en los tejidos

La forma como los cuerpos cetónicos entran al ciclo de Krebs para su utilización demanda la realización del inverso de las reacciones que los forman, con acetyl-CoA como producto final (Figura 4.7).

4.6 La biosíntesis de los ácidos grasos

El organismo animal tiene la capacidad de sintetizar los triglicéridos a partir de acetyl-CoA, con dependencia de la dieta solamente para los ácidos grasos esenciales (linoleico y linolénico). También deben sintetizarse fosfolípidos y esfingolípidos, que son importantes componentes de la membrana celular, así como lípidos con funciones específicas, como colesterol, esteroides y prostaglandinas, sintetizados a partir de acetyl-CoA o de ácidos grasos esenciales. Los animales tienen una capacidad limitada para almacenar glucógeno en el hígado y en el músculo esquelético, de forma que el exceso de energía que ingresa en forma de glucosa, después de vencer el límite de almacenamiento de glucógeno, debe ser metabolizado vía glicólisis hasta acetyl-CoA, a partir del cual se sintetizan ácidos grasos y posteriormente triglicéridos que se almacenan en las células adiposas. La biosíntesis de los ácidos grasos se realiza principalmente en el hígado, el tejido adiposo y la glándula mamaria activa, mediante un sistema multienzimático presente en el citosol de las células animales, conocido como complejo ácido graso sintetasa (complejo AGS). Los ácidos grasos son sintetizados a partir de acetyl-CoA, en el proceso

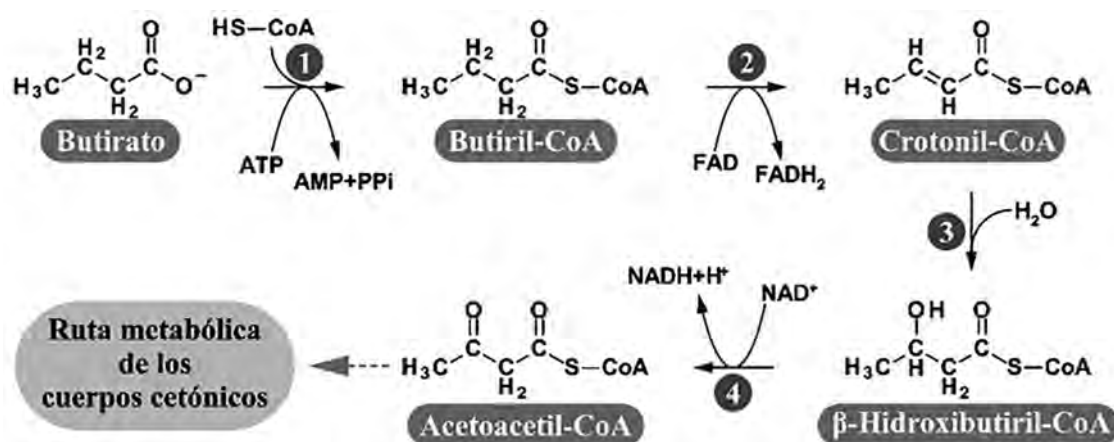


Figura 4.8. Utilización del butirato de origen ruminal

La cetogénesis en la mucosa ruminal comprende la conversión del butirato en acetoacetil-CoA, que a su vez puede ingresar en la ruta metabólica de los cuerpos cetónicos (Figura 4.7). Las enzimas participantes en esta ruta metabólica son: [1] tiorcoquilasa, [2] acil-CoA deshidrogenasa, [3] enoil-CoA hidratasa y [4] β -hidroxiacil-CoA deshidrogenasa.

conocido como síntesis *de novo* en el citosol, teniendo como producto final el ácido palmítico y, mediante la elongación del palmitato, generar otros ácidos grasos de cadenas más largas, por medio de un sistema presente en el retículo endoplasmático.

La síntesis *de novo* requiere de la coenzima NADPH y de Mn^{2+} como cofactor, además de ATP y HCO_3^- (como fuente de CO_2). El palmitato es el precursor de los demás ácidos grasos, excepto de los esenciales (linoleico y linolénico), que no pueden ser sintetizados por los mamíferos y deben ser consumidos en la dieta. La fuente de acetil-CoA proviene en gran parte de la mitocondria, producido en la oxidación del piruvato; el acetil-CoA puede salir al espacio citosólico a través de dos formas:

(1) Transfiriéndose a la carnitina, con acetil-carnitina transferasas, de manera invertida a lo que ocurre en la beta-oxidación (Figura 4.5);

(2) Incorporándose a oxalacetato para formar citrato, el cual puede atravesar la barrera mitocondrial y en el citosol sufrir la reacción inversa por medio de la enzima citrato liasa (Figura 4.9).

El NADPH necesario para las reacciones de síntesis de los ácidos grasos proviene de dos fuentes:

(1) En mayor cantidad, de la vía de las pentosas fosfato, especialmente en los adipocitos y la glándula mamaria activa.

(2) A partir de la enzima málica de los adipocitos, en una serie de reacciones que concomitantemente sirven para ingresar en la mitocondria el OAA citosólico, que fue utilizado para extraer acetil-CoA de la mitocondria en la reacción de la citrato liasa (reacción 4 en la Figura 4.9). El piruvato ingresa en la mitocondria y es convertido en OAA.

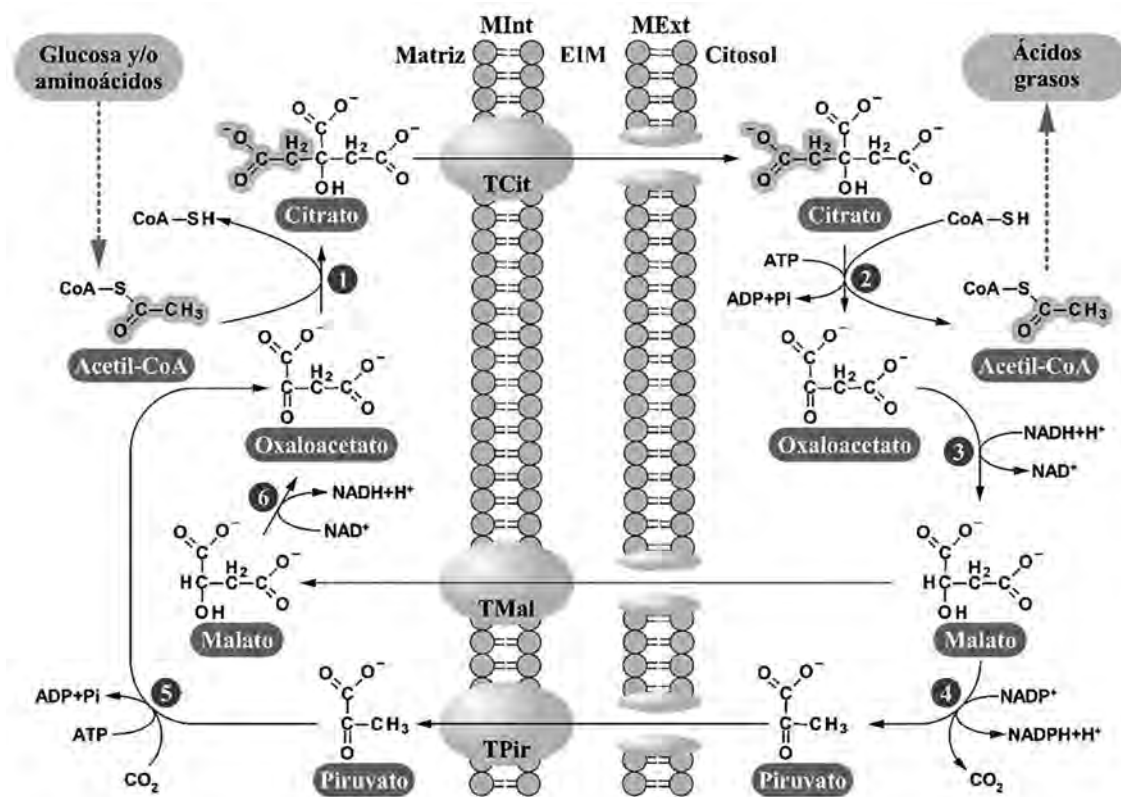


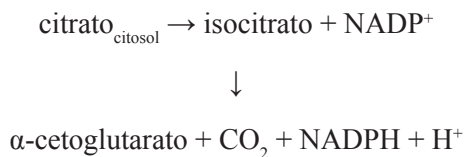
Figura 4.9. Transferencia del acetil-CoA de la matriz mitocondrial al citosol previamente a la síntesis de los ácidos grasos

Las enzimas participantes en el proceso son: [1] citrato sintetasa, [2] citrato liasa, [3] malato deshidrogenasa, [4] enzima málica, [5] piruvato carboxilasa y [6] malato deshidrogenasa. TCit, transportador de citrato; TMal, transportador de malato/ α -cetoglutarato; TPir, transportador de piruvato; MExt, membrana externa de la mitocondria; EIM, espacio intermembranal de la mitocondria; MInt, membrana interna de la mitocondria.

En los rumiantes existen algunas diferencias con relación al metabolismo de los ácidos grasos:

(1) La fuente primaria de la síntesis de los ácidos grasos no es la glucosa, sino el acetato proveniente del rumen, siendo los principales sitios de síntesis de ácidos grasos el tejido adiposo y la glándula mamaria activa.

(2) No existen las enzimas citrato liasa y málica; en compensación, tienen como fuente de acetil-CoA el acetato libre y altos niveles de aconitasa y NADP-isocitrato deshidrogenasa citoplasmática, enzimas que realizan las siguientes reacciones sucesivas para generar suficiente NADPH:



(3) Poseen altos niveles de acetil-carnitina transferasa para movilizar acetil-CoA de la mitocondria al citosol.

Acción del complejo sintetasa de ácido graso (SAG)

El acetil-CoA actúa como molécula primer o inicial, a partir de la cual se van adicionando otros grupos acetilos. Sin embargo, la molécula donadora de esos grupos acetilos adicionales es el malonil-CoA, compuesto de tres carbonos ($\text{-OOC-CH}_2\text{-CO-S-CoA}$). El malonil-CoA

se sintetiza a partir del acetil-CoA, mediante la enzima acetil-CoA carboxilasa, que contiene biotina como coenzima y no forma parte del complejo (Figura 4.10).

La acetil-CoA carboxilasa es una enzima alostérica y constituye el punto primario de regulación de la vía de síntesis de los ácidos grasos, siendo estimulada por el citrato e inhibida por el palmitato.

El complejo SAG posee siete enzimas relacionadas entre sí y una proteína transportadora de grupos acilos (ACP) de bajo peso molecular (10 kd) que tiene un grupo -SH derivado del ácido pantoténico. El peso molecular total del complejo AGS es de 240 kd, y su forma activa es un dímero con todas las enzimas duplicadas (peso total 480 kd). En cada reacción del complejo SAG se adicionan dos carbonos provenientes del malonil-CoA. Los primeros dos carbonos del ácido graso son los únicos que provienen del acetil-CoA (corresponde a los C-15 y C-16 del palmitato). Los restantes carbonos provienen del malonil-CoA. En la Figura 4.11 se muestra la primera vuelta de la síntesis con la formación del butiril ligado a la SAG. La primera reacción ocurre solo una vez para producir el *primer*, mientras que la segunda debe ocurrir en cada vuelta, pues el malonil-ACP es el compuesto donador. La adición de HCO_3^- en los grupos acetilos para formar los malonil donadores y después tener que liberarlo como CO_2 tiene una explicación termodinámica: la condensación de un compuesto de dos carbonos sería un proceso endergónico termodinámicamente imposible en las condiciones intracelulares, mientras que la condensación del malonil-ACP es exergónico

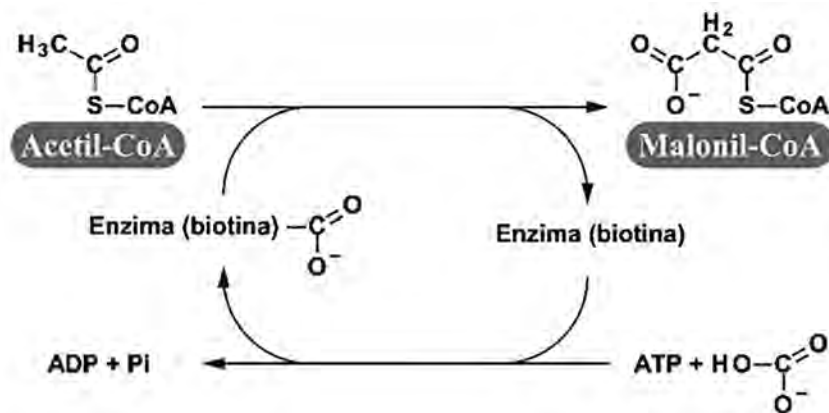


Figura 4.10. Formación del malonil-CoA para el inicio de la síntesis de los ácidos grasos

Esta reacción es indispensable para el inicio de la síntesis de los ácidos grasos y, posteriormente, para el suministro de unidades de malonil-CoA durante las etapas de síntesis del ácido graso. La enzima acetil-CoA carboxilasa tiene la biotina como grupo prostético, responsable de recibir el grupo carboxilo que viene del HCO_3^- y que será transferido para el acetil-CoA.

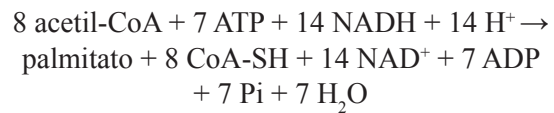
debido a que la descarboxilación facilita el ataque nucleofílico de su grupo metileno (-CH₂-) sobre la unión tioéster del grupo acetilo (grupo acilo en las reacciones siguientes), unido al grupo -SH de la β-cetoacil-ACP sintetasa. La energía para este proceso es obtenida por el ATP en la reacción de síntesis del malonil-CoA, a partir de acetil-CoA + HCO₃⁻. El butiril-ACP formado luego de terminar la primera vuelta es transferido del grupo -SH de la ACP al Cys-SH de la β-cetoacil-ACP sintetasa (última etapa en la **Figura 4.11**), donde el grupo acilo en formación queda anclado, para reiniciar el ciclo, aprovechando que el complejo SAG es un dímero con las enzimas duplicadas.

Un nuevo grupo acetilo proveniente de un nuevo malonil-ACP, el cual ocupa ahora el sitio -SH de la ACP, se adiciona sobre el acil-ACP en formación, repitiendo el ciclo cinco veces más hasta generar el palmitato (**Figura 4.12**). En algunas ocasiones, probablemente pocas, se adicionan otros dos carbonos en una vuelta adicional para formar estearato (C18:0).

El palmitoil-ACP puede también ser transferido a la coenzima A por la enzima palmitoil-ACP transferasa:



La reacción global de la síntesis del palmitato es la siguiente:



Regulación de la síntesis de ácidos grasos

El sitio primario de regulación de la síntesis de ácidos grasos es la formación de malonil-CoA en la reacción catalizada por la enzima acetil-CoA carboxilasa, controlada alostérica y covalentemente. El producto final de la vía, el palmitato, actúa como inhibidor alostérico, mientras que el citrato actúa como activador alostérico. Cuando existe un excedente de acetil-CoA y de ATP el citrato sale de la mitocondria y, además de actuar como modulador alostérico, sirve como fuente de acetil-CoA. La enzima acetil-CoA carboxilasa también puede ser regulada covalentemente mediante fosforilación de la enzima, evento modulado por hormonas. El

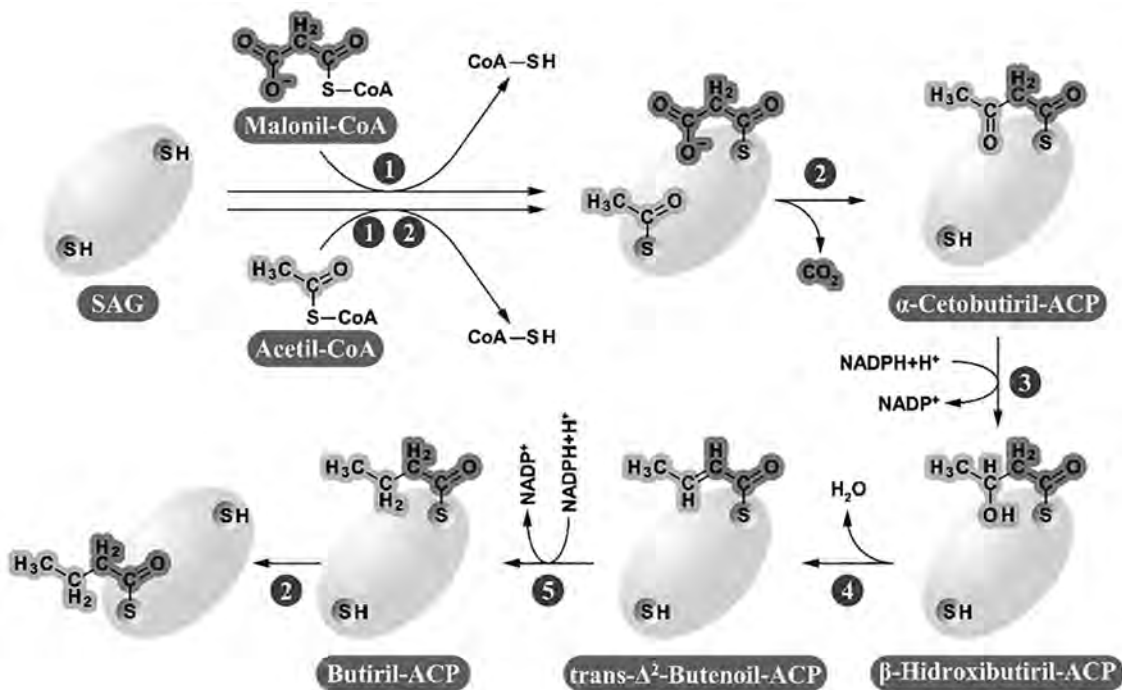


Figura 4.11. Etapas iniciales de la biosíntesis de los ácidos grasos

En estas etapas ocurre la formación del butirato, aún unido a la sintetasa de los ácidos grasos (SAG). El SH superior de la SAG corresponde a la extremidad de la ACP (*Acyl Carrier Protein*), mientras que el SH inferior corresponde a un residuo de cisteína en el dominio β-cetoacil-ACP sintetasa. Las actividades enzimáticas participantes son: [1] malonil/acetil-CoA transferasa, [2] β-cetoacil-ACP sintetasa, [3] β-cetoacil-ACP reductasa, [4] β-hidroxiacil-ACP deshidratasa y [5] enoil reductasa.

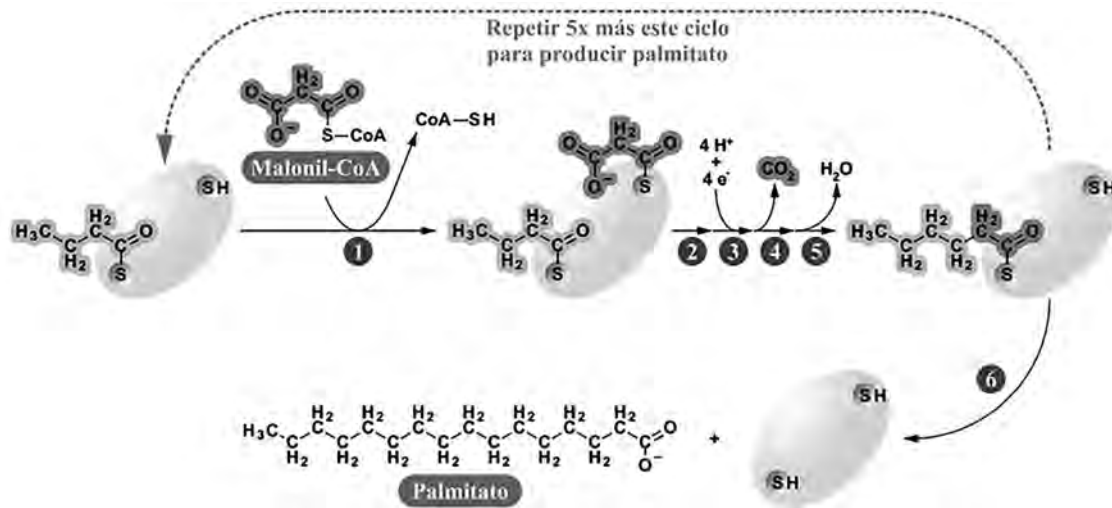


Figura 4.12. Etapas finales de la biosíntesis de los ácidos grasos

En estas etapas de la biosíntesis ocurre la elongación del butirato hasta la formación de palmitato. Las enzimas en las etapas de 1 a 5 son idénticas a las de la **Figura 4.11**. La enzima de la etapa [6] corresponde a tioesterasa.

glucagón y la adrenalina causan la fosforilación de la enzima, inhibiéndola y, por tanto, disminuyendo la síntesis de ácidos grasos, mientras que la insulina favorece la síntesis de ácidos grasos, pues estimula el complejo piruvato deshidrogenasa y la enzima citrato liasa, que catalizan reacciones suministradoras de acetil-CoA. Las principales diferencias entre la β -oxidación y la síntesis de los ácidos grasos están listadas en la **Tabla 4.3**. El producto final de la vía (palmitato), tiene dos destinos: (1) elongación de la cadena o insaturación; y (2) esterificación para producir triglicéridos o fosfoglicéridos.

Elongación del palmitato

En la mitocondria y en el retículo endoplásmico existen sistemas enzimáticos de elongación de ácidos grasos. En ambos casos el transportador de los grupos acilo es la coenzima A, en vez de la ACP. En la mitocondria ocurren adiciones de acetilos en el extremo carboxilo del palmitoil-CoA, en forma de acetil-CoA, en vez de malonil-CoA (**Figura 4.13**).

Introducción de insaturaciones en los ácidos grasos

Las insaturaciones sobre los ácidos grasos se realizan a partir del palmitato (16:0) y del estearato (18:0), que

son los ácidos grasos precursores del palmitoleato (16:1, Δ^9) y del oleato (18:1, Δ^9), respectivamente. Las insaturaciones en estos ácidos son introducidas por la enzima Δ^9 -monoxigenasa (acil-CoA desaturasa) presente en el retículo endoplásmico del hepatocito y del tejido adiposo. Un citocromo b_5 y una flavoproteína (citocromo b_5 reductasa) están envueltos en la reacción (**Figura 4.13**).

Los animales, a diferencia de los vegetales, no pueden formar los ácidos linoleico (18:2, $\Delta^{9,12}$) y linolénico (18:3, $\Delta^{9,12,15}$) a partir del oleico (18:1, Δ^9), debido a que no pueden introducir dobles enlaces entre el C-10 y el extremo metilo del ácido graso (extremo omega). Los ácidos linoleico y linolénico son esenciales para los mamíferos, pues estos no los pueden sintetizar. Esos ácidos son necesarios para la síntesis de eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos), además de formar parte de la estructura de las membranas y encontrarse en altas cantidades en los órganos reproductivos. Las bacterias del rumen pueden hidrogenar los ácidos grasos insaturados. Debido a ello, la grasa de los rumiantes es más dura que la grasa de los monogástricos, pues es más rica en ácidos grasos saturados, que tienen un punto de fusión más elevado. La consistencia de la grasa de los monogástricos tiene mayor relación con los ácidos grasos suministrados en la dieta.

Tabla 4.3 Diferencias entre la β -oxidación y la síntesis de ácidos grasos

Características	β -oxidación	Síntesis
Localización en la célula	Mitocondria	Citosol
Enzimas	Separadas	Complejo enzimático
Coenzima transportadora	NAD	NADPH
Transportador de acilos	Coenzima A	ACP
Unidades participantes	Acetil-CoA	Malonil-CoA

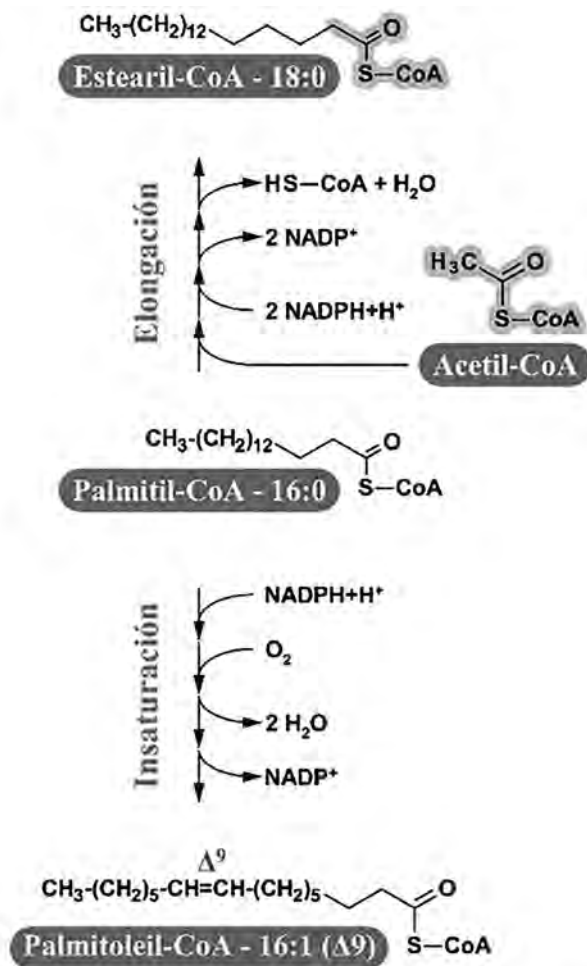


Figura 4.13. Modificaciones del palmitato para generar estearato (elongación) y palmitoleato (insaturación)

4.7 Lipogénesis: la biosíntesis de triglicéridos

La esterificación de los ácidos grasos con el glicerol genera los triglicéridos, que sirven de reserva de energía. En los animales la capacidad de almacenamiento de glucógeno está limitada para suministrar reservas energéticas por doce horas, mientras que las reservas energéticas en forma de triglicéridos son virtualmente ilimitadas para suplir energía por varios meses. La biosíntesis de los triglicéridos se realiza principalmente en el citosol de las células hepáticas, mamarias y adiposas. Una parte de los ácidos grasos de la leche se sintetizan en la glándula mamaria, y otra parte, significativa (35% - 75%), proviene de los ácidos grasos de la sangre. Aproximadamente 44% de la grasa de la leche se origina de triglicéridos ingeridos por la vaca, lo restante proviene de síntesis endógena.

La esterificación de los ácidos grasos se realiza sobre el glicerol-3-fosfato, cuya procedencia puede ser de dos fuentes: (a) de la glicólisis, a partir de la dihidroxiacetona fosfato, en una reacción catalizada por la enzima glicerol-3-fosfato deshidrogenasa: $\text{dihidroxiacetona fosfato} + \text{NADH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{glicerol-3-fosfato} + \text{NAD}^+$; y (b) del glicerol libre originado en la hidrólisis de triglicéridos que debe ser fosforilado por la enzima glicerol-quinasa, presente solo en el hígado y el riñón: $\text{glicerol} + \text{ATP} \rightarrow \text{glicerol-3-fosfato} + \text{ADP}$.

El proceso de esterificación consta de cuatro etapas, ilustradas en la **Figura 4.14**. En la mucosa intestinal, donde hay elevada síntesis de triglicéridos, después de la absorción de monoglicéridos y de ácidos grasos, el ácido fosfatídico no es intermediario. La biosíntesis de triglicéridos (lipogénesis) y su degradación (lipólisis) son reguladas recíprocamente, dependiendo de las necesidades metabólicas en un control hormonal. La insulina promueve la lipogénesis

cuando hay excedente de energía, o sea, cuando hay equilibrio energético positivo, mientras que los glucocorticoides, el glucagón y la GH promueven la lipólisis cuando el equilibrio energético es negativo.

4.8 Importancia del colesterol

El colesterol es una molécula esencial para los animales, siendo necesario para la formación de membranas y para la síntesis de ácidos biliares y de hormonas esteroideas. Las fuentes de colesterol son dos: la dieta y la síntesis de colesterol endógeno. La mayoría del colesterol endógeno es sintetizado en el hígado y exportado como éster de colesterol; este último se forma

mediante la enzima lecitina-colesterol-aciltransferasa (LCAT), que transfiere un ácido graso de la lecitina para el colesterol, siendo transportado en la sangre por las lipoproteínas.

La cantidad de colesterol en los mamíferos está bajo control homeostático, y la tasa de biosíntesis de colesterol en el hígado (pero no en los demás tejidos) es inversamente proporcional al colesterol presente y a los ésteres de colesterol provenientes de la absorción intestinal. El colesterol es excretado a través de los ácidos biliares en la forma de sales (glicocolato y taurocolato de sodio o de potasio) al intestino, a fin de ayudar en la digestión de los

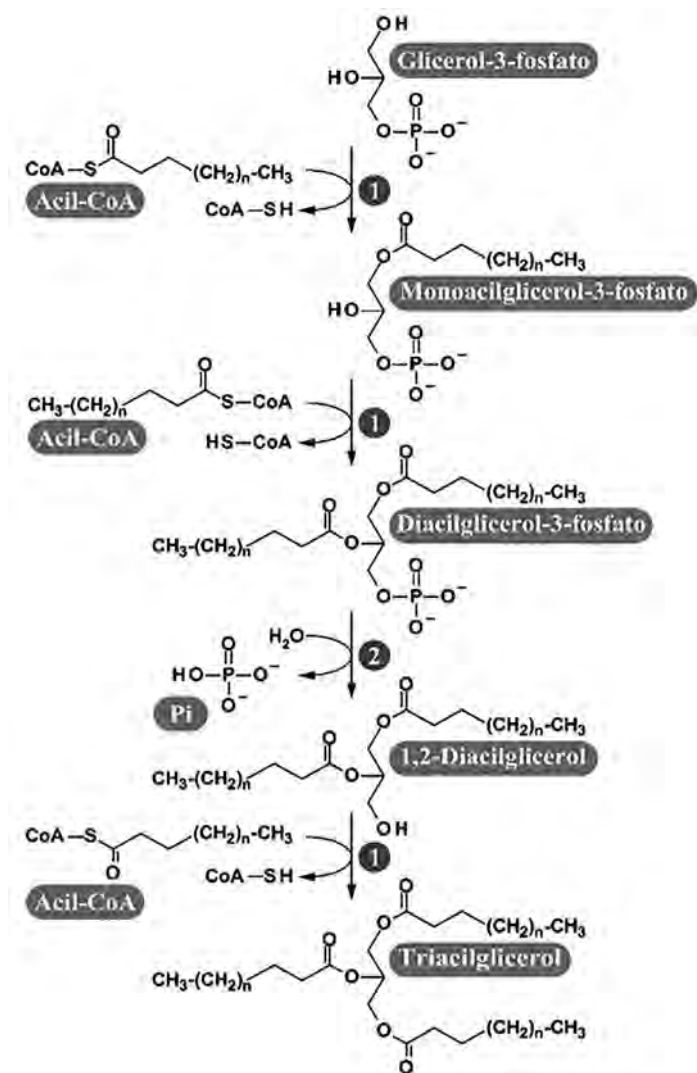


Figura 4.14. Biosíntesis de triglicéridos

Estas reacciones son realizadas en el citosol. El monoacilglicerol-3-fosfato y el diacilglicerol-3-fosfato son también llamados lisofosfatidato y fosfatidato, respectivamente. Las enzimas participantes son: [1] aciltransferasa y [2] fosfatidato fosfatasa. Pi, fosfato inorgánico.

lípidos. Colesterol libre también puede ser liberado con la bilis. La mayor parte del colesterol liberado de esa forma es reabsorbido en el intestino y vuelve a la circulación, retornando al hígado. Los ésteres de colesterol son más hidrofóbicos que el colesterol libre y son transportados en la sangre mediante las lipoproteínas, principalmente LDL y, en menor proporción, HDL y VLDL. La LDL contiene una apoproteína denominada apo B-100, que es reconocida por proteínas receptoras de membrana (receptor LDL) de las células que necesitan colesterol. Brown y Goldstein, en la década de 1980, demostraron que la unión entre la apo B-100 y el receptor LDL es necesaria para que el colesterol pueda entrar en la célula por endocitosis. En el interior de la célula el endosoma, conteniendo ésteres de colesterol, apo B-100 y receptor LDL, se fusiona con lisosomas, donde enzimas hidrolizan los ésteres de colesterol en ácido graso y colesterol libre, y la apo B-100 en aminoácidos. El receptor LDL se recicla y vuelve a la membrana. El colesterol libre puede ser usado por la célula o ser almacenado en gotas citoplasmáticas.

La síntesis del colesterol

El precursor del colesterol es el acetil-CoA, y la ruta de su formación es vía mevalonato. El proceso ocurre en cuatro etapas básicas (**Figuras 4.15A y 4.15B**).

1. Formación de mevalonato a partir de β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA.
2. Conversión de mevalonato en unidades activas de isopreno y estas en escualeno.
3. Conversión de escualeno en lanosterol.
4. Conversión de lanosterol en colesterol.

La tasa de síntesis del colesterol en el hígado está relacionada con el nivel ingerido en la dieta; la biosíntesis endógena disminuye cuando aumenta el colesterol exógeno. En otros tejidos, la síntesis de colesterol no es inhibida por el colesterol de la dieta. En algunas especies, como la humana, en la cual la síntesis de colesterol hepático no es la mayor fuente, este tipo de control no tiene mucho efecto sobre la síntesis de colesterol total. El punto de control de la síntesis del colesterol es la enzima HMG-CoA reductasa, que cataliza la conversión de HMG-CoA en mevalonato. La enzima es inhibida alostéricamente por el mevalonato y algunos derivados del colesterol, siendo también regulada endocrinamente. La forma

activa de la enzima es defosforilada y la inactiva fosforilada. El glucagón estimula la fosforilación, inactivando por tanto la enzima, mientras que la insulina promueve la defosforilación, activando la síntesis de colesterol. Algunas drogas (lovastatina, compactina) son inhibidores de la HMG-CoA reductasa e inhiben la síntesis de colesterol. El colesterol existente en la célula inhibe su propia síntesis.

La mayor parte del colesterol, en la sangre, hígado y córtex adrenal, se encuentra en forma esterificada, mientras que en el músculo la mayor parte del colesterol está libre. El significado biológico de la forma esterificada o libre, en los varios tejidos, no está claro. Es posible que esté relacionado con la estructura de la membrana del tejido en particular. El colesterol en exceso se esterifica y almacena, causando disminución del receptor LDL para evitar la entrada de más colesterol en la célula proveniente de la sangre. El exceso de colesterol en la sangre (colesterol LDL) puede llevar en humanos a la formación de las llamadas placas ateroscleróticas en los vasos sanguíneos, lo cual podría causar su obstrucción (aterosclerosis) y llevar a fallas cardíacas cuando se afectan las arterias coronarias. Existe correlación negativa entre los niveles sanguíneos de la lipoproteína HDL (que contiene menos colesterol) y los problemas arteriales. Problemas genéticos observados en humanos y en porcinos que envuelven fallas en la síntesis del receptor LDL pueden causar mayor concentración del colesterol en la sangre (hipercolesterolemia), debido a que este no puede entrar eficientemente en las células.

Las vacas presentan hipercolesterolemia fisiológica durante la lactación, con mayores niveles asociados de HDL, principal lipoproteína transportadora de colesterol. El mayor nivel de HDL protege a las vacas de los efectos deletéreos de la hipercolesterolemia. Tres posibles hipótesis son lanzadas para explicar el alto nivel de HDL en las vacas lactantes: (1) adaptación a la lactación mediante aumento de la reserva de apo C (principal apoproteína de la HDL); (2) aumento de la utilización de VLDL por la glándula mamaria (lipólisis de componentes convierten la VLDL en HDL); (3) aumento de la síntesis de HDL en el hígado, en respuesta a la lactación. Una importancia práctica de este hecho es que el grado de aumento de HDL, y por tanto de colesterol, en las vacas lactantes, puede ser indicador de la capacidad de la glándula mamaria para producir leche.



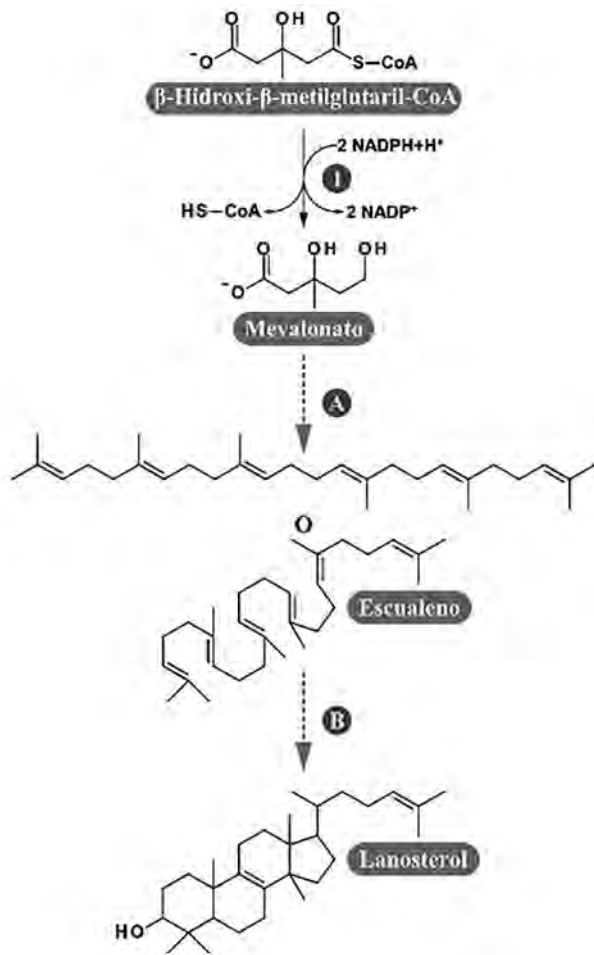


Figura 4.15A. Biosíntesis del colesterol (parte I)

El β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA (HMG-CoA) se sintetiza a partir de tres moléculas de acetil-CoA, como ocurre en la formación de los cuerpos cetónicos (etapas [1] y [2] en la Figura 4.7). Sin embargo, a diferencia de la cetogénesis, que ocurre en el interior de la mitocondria, el HMG-CoA utilizado para la síntesis del colesterol se produce en el citosol. En total, cinco unidades de mevalonato (cada una conteniendo seis átomos de carbono) son necesarias para formar una molécula de escualeno (conteniendo treinta átomos de carbono). [1] β -hidroxi- β -metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa). La ruta metabólica [A] comprende siete etapas distintas, mientras que en la ruta [B] son dos etapas hasta la formación del lanosterol.

El colesterol como precursor de las hormonas esteroides

El primer compuesto esteroide que se forma en las gónadas y en el córtex adrenal a partir del colesterol es la pregnenolona, compuesto que genera los demás esteroides. En el córtex adrenal se sintetizan dos tipos de esteroides: los mineralocorticoides (aldosterona

el más importante), que controlan la reabsorción de iones (Na^+ , Cl^- , HCO_3^-) en los túbulos renales, y los glucocorticoides (cortisol el más importante), que regulan el metabolismo de los glúcidos. En los testículos se sintetizan los andrógenos (testosterona el más importante), que controlan los caracteres sexuales secundarios y la espermatogénesis. En los ovarios y la placenta se sintetizan los estrógenos (estradiol) y la progesterona, que regulan el ciclo reproductivo, la gestación y la lactación en las hembras. La biosíntesis de esas hormonas demanda la remoción de los carbonos de la cadena lateral del colesterol del C-17 en el anillo D y oxidaciones con oxidetasas que usan NADPH, O_2 y el citocromo P-450 de la mitocondria.

4.9 Las prostaglandinas

Inicialmente, las prostaglandinas (PG) fueron encontradas en el plasma seminal como secreción de la próstata (de ahí su nombre), pero hoy se sabe que ellas existen prácticamente en todos los tejidos animales. Las prostaglandinas pertenecen a un grupo de compuestos llamados eicosanoides, que incluyen también los tromboxanos y los leucotrienos. Los eicosanoides son sintetizados a partir del ácido araquidónico ($\text{C}_{20:4}$, $\Delta^{5,8,11,14}$) mediante su ciclación, para formar un anillo ciclopentano y la inclusión de varias insaturaciones. Hay varios tipos de prostaglandinas en la naturaleza, entre las cuales las más importantes son las de los tipos E y F (solubles en éter y en tampón fosfato, respectivamente). Cada grupo se subdivide de acuerdo al número de dobles enlaces en tres subgrupos (E_1 , E_2 y E_3 ; F_1 , F_2 y F_3). El número subscripto indica el número de dobles enlaces. Los grupos E y F se diferencian de modo que las PG E tienen un grupo ceto en el C-9 y un hidroxilo en el C-11, mientras que las PG F tienen grupos hidroxilo en ambas posiciones. Existen otras PG llamadas secundarias, producto de deshidrataciones enzimáticas de las PG E, como son las PG A, C, B y D_2 (Figura 4.16).

Las prostaglandinas se consideran hormonas, pues son compuestos que ejercen cambios metabólicos, aunque actúan en tejidos cercanos a su lugar de síntesis. Sus acciones biológicas pueden ser muy variadas, actúan siempre a través de un segundo mensajero intracelular (AMP cíclico), en la contracción del miometrio (músculo liso del útero) durante el parto y la menstruación, en la luteólisis (terminación de la actividad del cuerpo lúteo) en varias especies

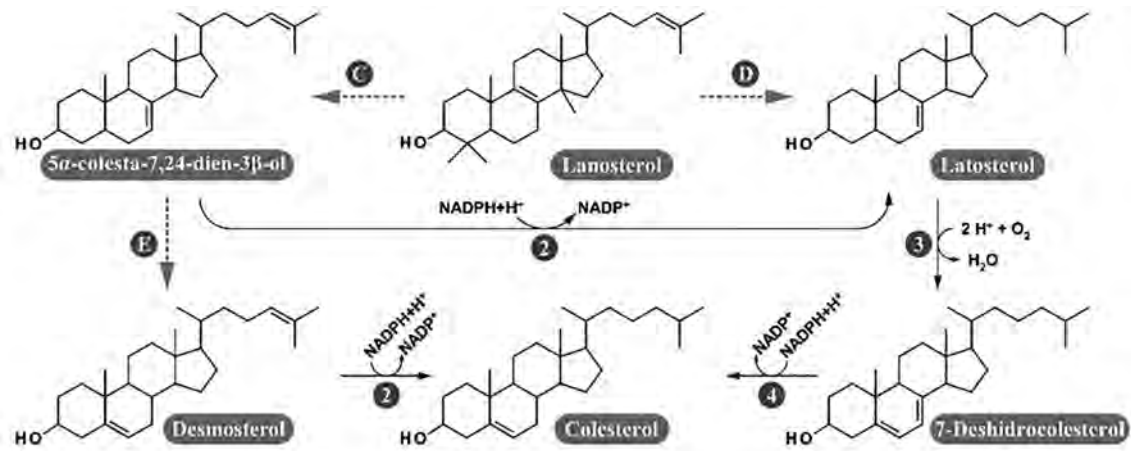


Figura 4-15B. Biosíntesis del colesterol (parte II)

El colesterol puede ser sintetizado a partir del lanosterol por diferentes rutas metabólicas alternativas. Las enzimas participantes son: [2] 24-desidrocolesterol reductasa, [3] latosterol oxidasa y [4] $\Delta 7$ -esterol reductasa. La ruta metabólica [C] comprende 15 etapas distintas, la ruta [D] 16 etapas y la ruta [E] dos etapas distintas.

animales, en la contracción de las arterias, en los mecanismos de la inflamación y en los movimientos peristálticos, entre otras funciones. Los tromboxanos se encuentran en las plaquetas (trombocitos) y tienen el anillo de ciclopentano interrumpido por un átomo de oxígeno (anillo oxano) y actúan en el mecanismo de la coagulación sanguínea. Los leucotrienos contienen tres dobles enlaces conjugados y poseen varias acciones biológicas, participan en la respuesta inmune y en las reacciones alérgicas.

Biosíntesis de las prostaglandinas

El ácido araquidónico se encuentra esterificado en los fosfolípidos de las membranas celulares y puede ser liberado por una fosfolipasa A específica, que se activa por estímulo hormonal o neural. Muchas células del organismo poseen las enzimas que pueden liberar el ácido araquidónico y sintetizar prostaglandinas. El ácido araquidónico libre es convertido, mediante oxidación por incorporación de O_2 , en prostaglandina H_2 (PGH_2) compuesto, precursor de las prostaglandinas activas y los tromboxanos. La enzima prostaglandina-endoperoxido sintetasa realiza la oxidación en dos pasos (**Figura 4.16**). Esa enzima puede ser inhibida en forma irreversible por la aspirina (analgésico) y en forma reversible por el ibuprofeno (antiinflamatorio) y paracetamol (analgésico). En el caso de la aspirina la inhibición ocurre mediante la acetilación de un

residuo de serina en el sitio activo (**Figura 4.17**). Los tromboxanos causan vasoconstricción y agregación plaquetaria y son producidos en las plaquetas o trombocitos por acción de la enzima tromboxano sintetasa. Esas actividades metabólicas también pueden verse disminuidas por causa de las drogas referidas. Otros compuestos de la familia eicosanoide son los leucotrienos, que son producidos en los leucocitos y participan en los procesos de la respuesta inmune, así como a partir del ácido araquidónico, pero toman la llamada vía lineal, diferente de la vía cíclica tomada por las prostaglandinas y los tromboxanos. La vía lineal no es afectada por las drogas analgésicas y antiinflamatorias, pues en ella participa otra enzima no susceptible (lipoxigenasa).

4.10 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 déficit de energía (cetosis de los rumiantes). En fallas hepáticas graves, concomitantes o no con cetosis, puede haber acúmulo de triglicéridos en el hígado, provocando lipidosis. Menos común en animales son los trastornos de las lipoproteínas. En rumiantes, el ganado lechero al inicio de la lactación y las ovejas y cabras al final de la gestación son los grupos de

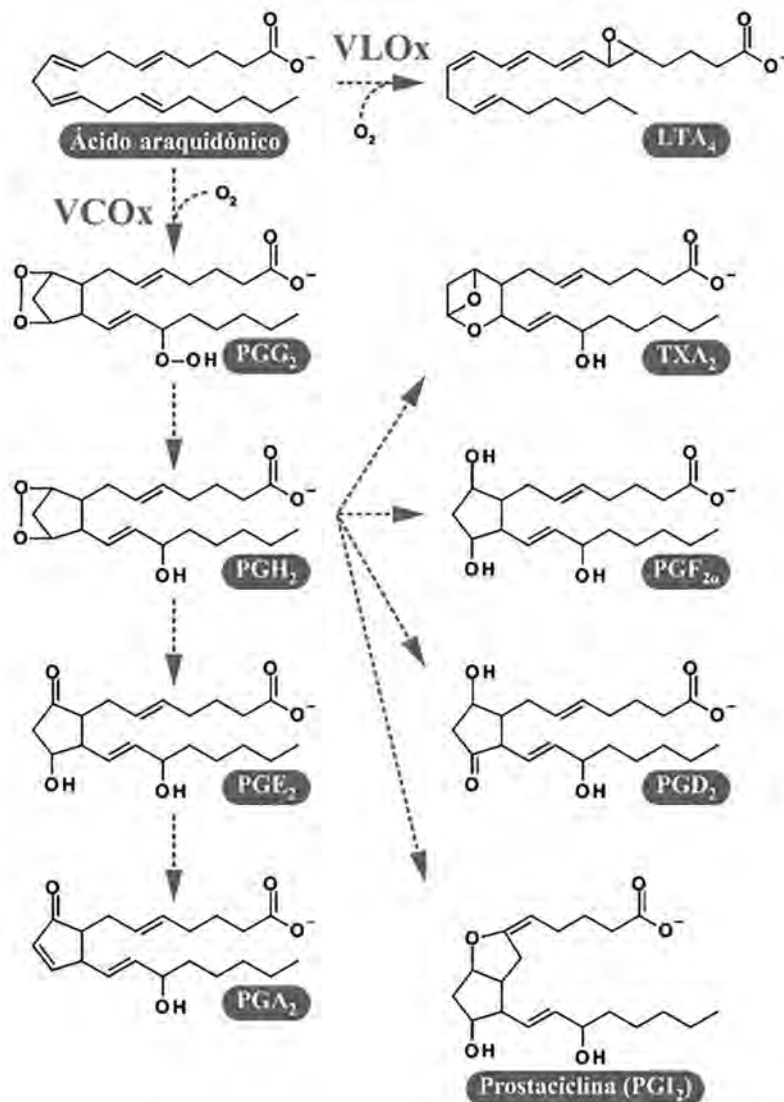


Figura 4.16. Estructura y biosíntesis de prostaglandinas, leucotrienos y prostaciclina

El ácido araquidónico, precursor en esta ruta metabólica, puede ser proveniente de fosfolípidos de membranas celulares, liberados por acción de la fosfolipasa A, o ser derivado del ácido linoleico. VCOx, vía de la ciclooxigenasa; VLOx, vía de la lipooxigenasa; PG, prostaglandina; TX, tromboxano; LT, leucotrieno.



Figura 4.17. Drogas con efecto inhibitor sobre las ciclooxigenasas (COX)

El grupo acetil del ácido acetilsalicílico (aspirina) que puede ser covalentemente unido a un residuo de serina en el sitio activo de las COX (inhibición 'suicida', irreversible) está resaltado en fondo gris. Tanto el ibuprofeno como el paracetamol (acetaminofeno) son inhibidores competitivos (reversibles) de las COX. Sin embargo, el paracetamol no se considera, generalmente, un antiinflamatorio no esteroide (AINE) por tener poca actividad antiinflamatoria, bloqueando el dolor por inhibición de la COX-2 en el sistema nervioso central, sin mucho efecto sobre las COX de otros tejidos y órganos.

animales más propensos a sufrir cetosis espontáneas. Las cetosis están caracterizadas por el aumento anormal de cuerpos cetónicos en la sangre, siendo definidos dos tipos de cetosis en los rumiantes: cetosis de las vacas, que se presenta durante la lactación y responde fácilmente al tratamiento, y toxemia en la gestación de los pequeños rumiantes, fatal por lo general. La obesidad viene afectando pequeños animales (perros y gatos) en función de los hábitos alimentarios, con serias consecuencias para la salud, como la propensión a diabetes mellitus.

Cetosis de las vacas lecheras

La cetosis ha sido reconocida como uno de los más importantes trastornos metabólicos de las vacas lecheras, con consecuencias económicas importantes debido a que se presenta, en la mayoría de los casos, entre la segunda y la séptima semana de lactación, afectando no solamente la producción, sino también la reactivación ovárica. Es causada por el aumento de las concentraciones de cuerpos cetónicos en los tejidos y líquidos corpóreos en niveles tóxicos para el organismo. En situaciones crónicas de falta de sustrato 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 β -oxidación de los ácidos grasos (AG) en los hepatocitos genera un excedente de acetil-CoA que es transformado en cuerpos cetónicos, los cuales son liberados en la corriente circulatoria y, su exceso en los tejidos, ocasiona daños en la salud animal.

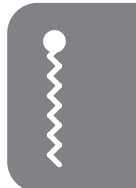
Etiología

La mayor ocurrencia de cetosis en los bovinos es durante el periodo de transición en vacas lecheras, o sea, entre el último mes de gestación y las primeras semanas de lactación. En esta etapa hay aumento significativo en la demanda energética asociado a disminución de la ingesta de materia seca, lo cual provoca un balance energético negativo. Vacas de alta producción son con frecuencia acometidas por este trastorno debido al gran volumen de nutrientes requeridos diariamente para la producción de leche. Una vaca con producción aproximada de 30 kg/día de leche secreta aproximadamente 1,0 kg de proteína, 1,0 kg de grasa y 1,5 kg de lactosa. El nivel de producción parece ser un factor de riesgo para el desarrollo de

cetosis, pues no siempre la selección genética para vacas de alta producción viene acompañada con aumento de la eficiencia en la conversión alimentaria. La falla determinante en la cetosis ocurre en el metabolismo de los glúcidos y los lípidos. La falta del principal precursor gliconeogénico, el propionato, ocasiona una hipoglicemia que lleva a excesiva transformación de triglicéridos en ácidos grasos libres para producir energía, vía beta-oxidación, lo cual lleva a la presencia de gran cantidad de acetil-CoA que supera la capacidad de utilización en el ciclo de Krebs, aumentando las demandas de oxalacetato. El resultado es el acúmulo de cuerpos cetónicos (beta-hidroxiacetato, acetoacetato y acetona), dando un cuadro clínico de acetonemia y acetonuria. Desde el inicio de la lactación hasta el pico de producción de leche la vaca requiere grandes cantidades de glucosa para sus necesidades metabólicas y la síntesis de lactosa. El efecto hormonal sobre la glándula mamaria mantiene la producción de leche, de forma que los requerimientos energéticos son completados a expensas de las reservas corporales.

En las vacas lecheras la tasa de prevalencia de cetosis clínica está entre 3% - 7%, mientras que la forma subclínica está en torno de 25% y puede llegar a 34%. En la mayoría de los casos el trastorno es observado en los primeros sesenta días de lactación, especialmente entre los diez y veintiocho días, siendo las vacas primíparas menos susceptibles que las pluríparas. Se reconocen al menos tres síndromes de cetosis bovina: cetosis por subconsumo (tipo I), cetosis espontánea (tipo II) y toxicosis butírica (**Tabla 4.4**).

En la cetosis por subconsumo el animal no recibe 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 dirigen 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 periodo preparto ni en el parto, comenzando la lactación con buena productividad. Pueden hacer glucosa de forma efectiva a partir de precursores, sobre todo propionato del rumen y aminoácidos de las reservas proteicas (albúmina y músculo). El factor limitante en



este caso es la provisión de los precursores de glucosa. Pueden ser destacadas como causas dietas ricas en proteína y bajas en energía durante el periodo seco. Las concentraciones de acetato en la sangre pueden estar muy altas y las concentraciones de glucosa e insulina muy bajas. Vacas acometidas por cetosis de tipo I responden bien a los tratamientos.

La cetosis espontánea (tipo II) es la más común y más investigada de las cetosis, pero las causas y los mecanismos envueltos son los menos comprendidos. Este tipo de cetosis es más frecuente en vacas lecheras en las cuales la demanda de glucosa por parte de la glándula mamaria para producir lactosa provoca un verdadero drenaje de glucosa sanguínea, provocando el desarrollo de un cuadro similar a la cetosis por subconsumo. Aparentemente, la cetosis tipo II 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: o con aumento de la resistencia a la insulina en los tejidos diferentes a la glándula mamaria. Los animales en esta condición tienden a movilizar rápidamente mayor cantidad de grasa bajo condiciones de balance energético negativo. Las concentraciones de insulina y glucosa en la sangre están

altas, aunque solo temporalmente. Esta resistencia a la insulina provoca graves consecuencias, ya que la vaca enfrenta una crisis de energía al inicio de la lactación y necesita pasar glucosa al interior celular. La cetosis espontánea ocurre en vacas lecheras de alta producción y no viene acompañada de acidosis severa. Con frecuencia la recuperación también es espontánea, aunque con gran pérdida de producción de leche. El cuadro se caracteriza por anorexia, depresión, acetonemia, acetouria, acetolactia, hipoglicemia y disminución de la producción láctea. La causa del disturbio de acuerdo a la ‘teoría hipoglucémica’ sería una baja en la concentración de glucosa sanguínea, que ocurriría aun en animales bien alimentados. La agresividad metabólica de la glándula mamaria, en vacas altamente seleccionadas para producción lechera, causaría la pérdida de grandes cantidades de glucosa de la sangre sin que el hígado pueda responder con gluconeogénesis en suficiente cantidad. La hipoglicemia sería seguida de una lipólisis con acetonemia, contribuyendo para que el animal disminuya el consumo de alimento. Con eso, se precipitaría la aparición de una cetosis similar a la de subnutrición, ocurriendo disminución de insulina, aumento de glucagón y, finalmente, exceso de AGL y de cuerpos cetónicos.

Tabla 4.4 Características de los tipos de cetosis en las vacas

Característica	Tipos de cetosis		
	Tipo I	Tipo II	Butírica
Descripción	subnutrición, espontánea	vaca gorda, hígado gordo	ensilaje con butirato
BHB	↑↑	↑	↑
AGL	↑	↑	○ ↑
Glucosa	↓	↑	↕
Insulina	↓	↑	↕
Estatus de la insulina	dependiente	resistente	↕
Condición corporal	↓	↑	↕
Gluconeogénesis	↑	↓	↕
Patología hepática	○	lipidosis	↕
Período de riesgo (semanas de lactación)	3 a 6	1 a 2	↕
Pronóstico	bueno	desfavorable	↕

BHB: beta-hidroxibutirato, AGL: ácidos grasos libres
 ↑↑ muy alto; ↑ alto; ↓ bajo; ↕ variable; ○ sin alteración

Por otro lado, existen evidencias de que las vacas pueden presentar acetonemia sin sufrir hipoglicemia, sugiriendo la ‘teoría lipolítica’. Esta teoría postula que debe haber una señal lipolítica causadora de 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 normoglicemia asociada al aumento de AGL y de cuerpos cetónicos. De acuerdo con la teoría lipolítica, la lipólisis endógena y la cetosis espontánea podrían ser prevenidas por la suplementación con triglicéridos ‘protegidos’. Esta ‘protección’ se refiere a la cobertura de esos triglicéridos con proteínas tratadas con formaldehído, evitando su degradación ruminal y haciendo que sean absorbidos en el intestino delgado y transportados por los quilomicrones hasta la glándula mamaria.

Entre los factores predisponentes de la cetosis bovina pueden ser citados: periodo seco muy prolongado, vacas con sobrepeso en el periodo posparto, ocurrencia concomitante de fiebre de leche, retención de placenta e hipomagnesemia. No ha sido observada predisposición hereditaria. También son postuladas como posibles causas metabólicas predisponentes a la cetosis bovina, la falla en la secreción de glucocorticoides y la deficiencia nutricional de azufre y cobalto. La falla 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 otros cofactores o coenzimas.

La toxicosis butírica o cetosis alimentaria ocurre cuando el ganado se alimenta con heno mal conservado, en descomposición, que contenga altas cantidades de ácido butírico, el cual puede ser fuente de beta-hidroxibutirato y acetoacetato en el rumen.

Pérdidas económicas en la cetosis

Un estudio epidemiológico realizado en Finlandia, utilizando datos de 23.416 vacas en lactación, demostró que la baja en la producción de leche generalmente ocurre entre la segunda y la cuarta semana después del diagnóstico de cetosis, continuando por un periodo variable. En ese trabajo se 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 desarrollaron cetosis por lo general poseen niveles productivos superiores al promedio del rebaño y que, aun acometidas por el disturbio, producen más a lo largo de una lactación. Además de los prejuicios directos con la cetosis subclínica, animales con altos niveles de cuerpos cetónicos son más propensos a desarrollar desplazamiento de abomaso.

Disturbios metabólicos en la cetosis

El acetato (dos carbonos) es metabolizado principalmente para síntesis de grasa. El butirato (cuatro carbonos) sufre hidroxilación en la pared del rumen y es el principal responsable de la producción de cuerpos cetónicos en condiciones normales. En el hígado el acetyl-CoA es condensado a acetoacetyl-CoA, que puede ser convertido en acetoacetato, acetona y β-hidroxibutirato, formando los llamados cuerpos cetónicos, o ser transformado de nuevo en acetyl CoA y aprovechado en el ciclo de Krebs. El propionato (tres carbonos) es la principal fuente de glucosa en el rumiante, siendo metabolizado a través del ciclo de Krebs. En el rumen la relación de AGV cetogénicos (acetato y butirato) y AGV glucogénico (propionato) es de 4:1 en condiciones de dieta de forraje.

Los niveles de glucosa en los rumiantes son bajos (40-60 mg/dL) comparados con los monogástricos, pues 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 lactación, sumados a la disminución de la ingestión de materia seca en estos periodos, pueden provocar un balance energético negativo, en el cual la cantidad de nutrientes necesarios para mantenimiento y producción es mucho mayor que la de ingestión. En la lactación existe una súbita exigencia de aumento de la producción de nutrientes por el inicio de la lactación que no es suplida por el consumo de materia seca y el organismo utiliza rutas catabólicas de reservas energéticas para mantener la homeostasis, iniciando por la utilización de las reservas de glucógeno y posteriormente mediante la oxidación de los ácidos grasos que lleva a una saturación de la capacidad hepática de utilizarlos y termina en la producción elevada de cuerpos cetónicos. En vacas



lecheras de alta producción, al inicio de la lactación, gran parte del propionato producido por el rumen es llevado a la glándula mamaria para la producción de lactosa. Este es el principal factor desencadenante de cetosis en esta categoría animal.

En el ciclo de Krebs la principal sustancia que regula su velocidad es el oxalacetato. En el rumiante el propionato entra directamente al ciclo a través del succinil-CoA, siendo así precursor de oxalacetato. Como el propionato que está siendo producido en el rumen, en un periodo de bajo consumo de materia seca, es en gran parte desviado para producción de lactosa por la glándula mamaria, ocurre una disminución de 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 glicólisis. Por consecuencia, hay disminución en la velocidad del ciclo de Krebs por la falta de acetil-CoA y de oxalacetato. Cuando esto ocurre, la falta de energía en el hígado desencadena nuevas rutas para gluconeogénesis. La menor disponibilidad de glucosa del intestino y de la gluconeogénesis hepática causa hipoglicemia con la debida respuesta por parte del páncreas, liberando glucagón y disminuyendo la secreción de insulina. El glucagón provoca aumento de cAMP en el tejido adiposo, activando la lipasa hormona-sensible, 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 β -oxidación tiene como producto acetil-CoA, que por la baja concentración de oxalacetato y disminución del ciclo de Krebs se acumula en la mitocondria, siendo desviado para la síntesis de cuerpos cetónicos. Si esta condición se mantiene por un periodo prolongado puede ocurrir cetosis y acúmulo de AGL en diferentes tejidos, incluyendo el hígado y las células musculares. Los cuerpos cetónicos formados en el tejido hepático son acetoacetato, acetona y β -hidroxibutirato. La síntesis de los cuerpos cetónicos obedece esta orden, siendo el acetoacetato el primero que se produce en la cetogénesis hepática, y rápidamente es descarboxilado formando la acetona, que es altamente volátil (**Figura 4.7**). Esto determina que acetona y acetoacetato no puedan ser usados como marcadores para determinar los niveles de cuerpos cetónicos. El β -hidroxibutirato es resultado de la oxidación del butirato y su producción es controlada

por la enzima 3-hidroxibutirato deshidrogenasa, proceso dependiente de la relación $\text{NAD}^+ / \text{NADH}$. Debido a su mayor estabilidad en la sangre y disponibilidad de kit comercial, se utiliza el β -hidroxibutirato (BHB) para evaluar los niveles séricos de cuerpos cetónicos.

Las principales manifestaciones bioquímicas de la cetosis son la hipoglicemia, el bajo nivel de glucógeno hepático, la acetonemia, la acetonuria y el aumento del nivel plasmático de ácidos grasos libres. La severidad del disturbio es proporcional al grado de hipoglicemia y acetonemia. La caída del nivel de glucosa puede afectar la función cerebral, que también podría estar comprometida por el ácido isopropílico, producto del catabolismo del acetoacetato. La glicemia puede bajar a menos de 40 mg/dL. Son considerados referenciales valores de BHB abajo de 1,0 mmol/L, mientras que valores por encima de 1,2 mmol/L se consideran como cetosis subclínica. Los cuerpos cetónicos en la orina pueden alcanzar niveles de hasta 1,3 mmol/L (referencia: menos de 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 libres están aumentados en la sangre, siendo indicadores del grado de lipólisis.

Los cuerpos cetónicos pueden ser utilizados por los tejidos extrahepáticos, en especial corazón y riñones. Otros tejidos son bastante dependientes de glucosa, sobre todo el cerebro en oveja, cerdo y perro. Al contrario de los ácidos grasos, que deben ser transportados unidos a albúmina, los cuerpos cetónicos son bastante solubles en el plasma, no requiriendo proteínas transportadoras. En el ayuno prolongado disminuye la concentración de albúmina plasmática, por tanto, es menor la cantidad de AGL transportados. El exceso de AGL en el plasma tiene efecto tóxico. Si la capacidad de la albúmina de transportar AGL es excedida, los AGL en el plasma pueden tener una acción detergente, dañificando las membranas de las células endoteliales y contribuyendo a la formación de placas ateroscleróticas. También se relaciona el exceso de AGL circulantes con efectos deletéreos en la competencia inmunológica del animal. La cetogénesis en ayuno o en la deficiencia energética debe ser vista como un mecanismo de sobrevivencia 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. En todos los tipos

de cetosis ocurre acidosis metabólica, casos en que el bicarbonato sanguíneo puede bajar a niveles menores de 10 mM (referencia: 18 a 25 mM) y el pH a menos de 7,2 (referencia: 7,35-7,45).

Señales clínicas de la cetosis bovina

La forma subclínica de presentación de cetosis es la más frecuente, primordialmente en animales que pierden más del 20 % de su peso vivo en las primeras semanas posparto, o que son alimentados con exceso de proteína (pastos nuevos, *ryegrass*) o con valores de fibra inferiores a 18 %. El animal pierde apetito, permanece con el dorso curvado, la piel tiene apariencia reseca y la producción de leche cae. Las complicaciones de la forma subclínica son de gran importancia económica, pues afecta la reproducción al causar alteración en el ciclo estral, anestro, quistes ovarianos, muerte embrionaria, baja secreción de progesterona, abortos, momificación fetal, atonía uterina y retención de placenta. La forma subclínica puede llevar a una emaciación grave, con severa lesión hepática de pronóstico desfavorable. En esa situación es característica la elevación de las transaminasas y la presencia de heces líquidas e inodoras.

La cetosis clínica en vacas lecheras generalmente se manifiesta como un síndrome debilitante, con pérdida gradual de apetito, en que disminuye primero la ingesta de concentrado, seguida del ensilaje y los forrajes. La menor producción de leche acompaña la disminución de ingesta y los animales sufren una drástica pérdida de condición corporal, en consecuencia, de la gran movilización de grasa corporal para suplir la demanda de energía. Las señales vitales por lo general están normales, si bien es perceptible un fuerte olor cetónico primero en la respiración y más tarde en la orina y la leche. Al comienzo los movimientos ruminales disminuyen y, con la evolución del disturbio, pueden estar ausentes. En la forma digestiva o debilitante, que corresponde al 86 % de los casos, ocurre pérdida gradual del apetito, indigestión, diarrea, disminución de la producción de leche y del peso corporal, agotamiento, pérdida de condición corporal, menos consumo de agua, atonía ruminal, constipación, heces duras, fétidas y con vestigios de sangre, pérdida de elasticidad de la piel por desaparición de la grasa subcutánea, depresión y letargo con decúbito en casos severos. Ocasionalmente, en los casos avanzados, los cuerpos cetónicos producen olor acético a la piel, la leche, la

orina y el hálito. En general no es una enfermedad mortal y la recuperación es espontánea; empero, si no es tratada, la recuperación será muy lenta y las pérdidas de producción lechera serán significativas. En la forma nerviosa, menos común, ocurre una sintomatología que recuerda 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, lambe 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. Señales nerviosas son menos comunes, y cuando se observan son indicios de un cuadro avanzado. Las señales clínicas nerviosas pueden desaparecer espontáneamente si el balance energético positivo se restablece.

En vacas de carne gestantes las señales clínicas se caracterizan, inicialmente, por hiperexcitabilidad, agresividad y actitud de alerta. Se observan también temblores musculares e incoordinación con ataxia de los miembros posteriores. Los animales se levantan y tumban constantemente, y hacen movimientos con la cabeza. Puede ser observado ptialismo, disnea, corrimiento nasal seroso, disminución de los movimientos ruminales y presencia de heces secas. Algunos animales pueden presentar fiebre. En estados más avanzados los temblores musculares se extienden a todo el cuerpo, sobre todo a la cabeza, llevando a decúbito y a convulsiones tonicoclónicas. Están presentes salivación, contracciones clónicas de los músculos cervicales, causando dorso-flexión o desvío lateral de la cabeza y andar en círculos. Los animales permanecen echados después de las convulsiones y levantan posteriormente asumiendo una posición característica de ‘mirar a las estrellas’. Cuando intentan andar presentan incoordinación y se vuelven a caer. Los animales más afectados permanecen en decúbito por tres-cuatro días después de iniciadas las señales clínicas y se mantienen en profunda depresión hasta la muerte. El curso clínico puede variar entre 2-7 días y es rápido en los animales muy gordos.

Estudios en vacas lecheras y también en ovejas y cabras inducidas experimentalmente, sugieren que parte de las señales nerviosas (depresión, tambaleo, ceguera, midriasis, etc.) verificadas en la acetonemia, pueden ser debidas a la acción del isopropanol,



generado por descarboxilación principalmente del beta-hidroxibutirato, que produciría un efecto tóxico en el córtex cerebral.

Diagnóstico de la cetosis

El diagnóstico clínico toma en cuenta las señales clínicas, la época de presentación y el volumen de producción lechera. La concentración de cuerpos cetónicos aumenta en la sangre y la orina. Concomitantemente, los valores de glicemia están bajos y los de urea elevados. La AST y la GGT tienen actividad plasmática aumentada, lo cual sugiere daño hepático. La asociación de hipoglucemia y acetonemia en el plasma constituye un buen elemento predictivo de la situación. El pronóstico depende de la severidad de las señales y del grado de acetonemia. En casos leves, un cambio en la alimentación puede revertir las señales en diez días de iniciado el tratamiento. En casos graves se puede considerar la posibilidad de cetosis secundaria a otro proceso patológico, como reticuloperitonitis traumática, desplazamiento de abomaso, pielonefritis, retención de placenta, hipocalcemia, endometritis y distomatosis. 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 mayor a 1,4 mmol/L. En la práctica se utiliza, para identificar a las vacas con ese trastorno, los niveles de cuerpos cetónicos en la leche a través de tiras reactivas como *Ketolac test strip*, *Ketochek powder*, *Bioketone powder* y *Ketostix strip*. Hoy día existen también aparatos electrónicos portátiles para medición de BHB en sangre, orina o leche (FreeStyle Optium y KetoVet).

Tratamiento de la cetosis

Las vacas, antes del parto, deben estar en condición corporal 3,5 (escala de 1 = delgada, 5 = obesa) y evitar cambios bruscos en la alimentación del periparto. El contenido de proteína ha de ser moderado, el forraje palatable y con buen nivel de fibra (mínimo 18%). La alimentación requiere incluir sustratos que propicien la formación de ácido propiónico como heno de alfalfa o de maíz. En animales con tendencia genética a sufrir de este trastorno se recomienda el uso preventivo de propionato sódico o de propilenglicol, además de un buen suministro de cobalto, yodo y fósforo. El tratamiento por lo general es sintomático, tratando de revertir el cuadro hipoglucémico con elevada

administración de glucosa vía endovenosa (500 mL de solución de glucosa a 50%), renovación del fluido ruminal y tranquilizantes en casos de excitación. La glucosa vía oral debe ser evitada, pues rápidamente es fermentada en el rumen, produciendo precursores cetogénicos, lo que agravaría el problema. El tratamiento en la cetosis precisa tener como objetivo primario la elevación de los niveles de oxalacetato para, con eso, aumentar la gluconeogénesis. Esto puede conseguirse mediante infusión oral de propilenglicol o de glicerol mediante sonda ruminal (450 g/día, dividido en dos dosis, por dos días, seguido de 110 g/día por dos días más). Propionato de sodio (110 a 225 g/día) también puede ser suministrado con el alimento. Además se pueden administrar glucocorticoides para mantener la glicemia por más tiempo (ocho-diez horas), pues el tratamiento endovenoso con glucosa mantiene la glicemia durante apenas dos a tres horas. Los niveles elevados de glicemia consiguen estimular el apetito, lo que, a su vez, favorece el restablecimiento de la glicemia. La homeostasis debe conseguirse en cuatro o cinco días. Inyecciones de 10 mg de dexametasona producen hiperglucemia por cuatro-seis días. El tratamiento con glucocorticoides causa disminución de la producción de leche, favoreciendo la recuperación. Anabolizantes no esteroides, como el trenbolone (60 mg), también han sido efectivos. Asimismo, puede ser administrada insulina (250 UI, repetida a intervalos de 24-48 h) con base en su propiedad antilipolítica, acompañada de glucosa. Otra posibilidad es el suministro de fósforo orgánico, que aumenta la ingestión de materia seca por disminuir los niveles de β -hidroxibutirato y AGL, favoreciendo así la reversión del cuadro clínico de cetosis.

Profilaxis de la cetosis

El control de la cetosis está integralmente relacionado con la nutrición adecuada de la vaca durante el periodo seco y la lactación. Deben ser evitadas las condiciones predisponentes a este trastorno metabólico. Las vacas han de llegar al parto con un *score* corporal aproximado de 3,5 (escala de 1 a 5), o sea, no estar ni muy delgadas ni muy gordas. Es recomendable que las vacas sean evaluadas cuatro semanas antes del parto para que los ajustes pertinentes en la alimentación sean efectuados. Vacas de alta producción requieren ser observadas con atención, en especial si padecieron antes de cetosis, y deben tener su peso y alimentación controlados en los meses finales de la gestación. El uso profiláctico

de compuestos que aumenten la concentración de propionato ruminal ha dado buenos resultados. Con esta finalidad pueden ser utilizados, iniciando el día del parto, propionato de sodio (110 g/día, por seis semanas) o propilenglicol (350 mL/día, por diez días). 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 es de utilidad en la prevención de la cetosis. Niveles de glucosa sanguínea menores de 40 mg/dL en vacas lecheras con dos a seis semanas de lactación constituyen señal de alarma. Niveles de beta-hidroxibutirato sanguíneo mayores de 10 mg/dL son indicativos de cetosis subclínica. Es útil, también, que pruebas de detección de cuerpos cetónicos en la orina o en la leche sean hechos a partir de la segunda semana de gestación. Una posibilidad en vacas con balance energético negativo, considerando la practicidad en la rutina, es el uso del llamado Drench, que se refiere a soluciones suministradas vía sonda ororuminal, con la siguiente posible composición:

20 L de agua a 37 °C
 150 mL de propilenglicol
 100 g de cloruro de potasio
 220 g de fosfato de sodio
 100 g de bicarbonato de sodio

El propilenglicol puede ser utilizado tanto en la prevención como en el tratamiento de la cetosis. Su fermentación en el rumen origina grandes cantidades de propionato y glicerol, lo que explica sus efectos en el aumento de los niveles séricos de glucosa e insulina y disminución de los AGL y de β -hidroxibutirato en vacas al inicio de lactación. Rara vez son observados efectos colaterales, pero puede haber salivación, hiperventilación y depresión, especialmente cuando se usan altas dosis. Tiene la ventaja de no alterar el pH ruminal cuando se administran hasta 688 g/día en el concentrado; empero, si la dosis excede 500 g/día puede causar disminución del consumo de materia seca por afectar la palatabilidad del concentrado, causar toxicidad a la flora ruminal o por oxidación parcial del propionato en el hígado cuando el animal ya ha suplido sus necesidades energéticas.

Los ionóforos son compuestos de poliéster producidos a partir de especies de *Streptomyces* sp,

que cuando son adicionados a la dieta de rumiantes actúan de forma selectiva en la flora ruminal llevando a la disminución de la multiplicación, e incluso a la muerte de microorganismos Gram positivos. En casos en que se usan dosis muy elevadas pueden causar también inhibición y mortalidad de hongos y protozoarios ruminales y de microorganismos Gram negativos. El principal ionóforo es la monensina, la cual reduce la metanogénesis ruminal por desviar átomos de C y H⁺ para otros compuestos diferentes al metano (CH₄). La redirección de este flujo de C y H⁺ lleva a mayor producción de propionato, aumentando la eficiencia energética de la dieta en hasta 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.

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 luego que fue descubierto su efecto reductor de la lipólisis y de disminuir el flujo de ácidos grasos libres en la sangre de ratas y humanos, esta vitamina pasó a ser incorporada a la dieta de vacas de leche en el periparto. La dosis recomendada para la prevención de cetosis y esteatosis hepática es de 6 a 12 g/día para vacas en el parto e inicio de la lactación.

La deficiencia de colina puede afectar la formación de fosfolípidos necesarios para la estructuración de las lipoproteínas esenciales en el transporte de los triglicéridos. En monogástricos la deficiencia de colina cursa con lipodosis hepática debido a la incapacidad del hepatocito en sintetizar los fosfolípidos necesarios para el transporte de triglicéridos. En rumiantes la colina es sintetizada por la microflora del rumen. Sin embargo, el motivo por el que se preconiza su suplementación se basa en la hipótesis de que las vacas al final de la gestación disminuyen el consumo de materia seca al tiempo que aumentan la demanda de proteína para la síntesis de leche y de calostro. Esta demanda muchas veces no consigue ser suplida y en consecuencia hay falta de sustrato para la síntesis de colina. A fin de que la suplementación con colina sea efectiva es necesario administrarla en forma protegida, que escape de la degradación en el rumen. En el periparto la dosis recomendada es de 15 a 20 g/día.

Cetosis de los pequeños rumiantes

Etiología

También llamada toxemia de la gestación, la cetosis es frecuente en ovejas y cabras con gestación gemelar que son sometidas a privación energética y/o a estrés. La causa determinante de la toxemia de la gestación 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 depresión, debilidad, hipoglicemia, acetonemia, acetonuria, acidosis que puede ser severa, deposición de grasa en el hígado y, sin tratamiento, puede conducir a coma y muerte. En ovejas el nivel de cortisol plasmático puede aumentar por encima de 10 ng/mL, siendo usado como indicador de la toxemia, junto con la hipoglicemia y la acetonemia.

Los fetos son completamente dependientes de glucosa para la producción de energía. La placenta ovina y caprina tiene poca permeabilidad para los cuerpos cetónicos. Los niveles de glucosa sanguínea en los fetos son bajos con relación a los niveles maternos (11 vs. 50 mg/dL). Además, el glúcido más abundante en la sangre fetal es la fructosa, 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.

En los pequeños rumiantes la toxemia de la gestación ocurre más en sistemas de producción intensiva. En sistemas de producción extensiva no es común, a menos que ocurra un mal manejo alimentario. Es un trastorno de ocurrencia exclusiva en hembras gestantes, especialmente durante el último mes de gestación y en casos de dos o más fetos. También puede ocurrir en gestaciones simples con fetos grandes. La prevalencia de este disturbio puede llegar a 20 % en rebaños ovinos y caprinos. Aunque no exista una susceptibilidad identificada en razas, las ovejas de origen inglés son consideradas más resistentes; sin embargo esa resistencia al disturbio puede tener como consecuencia menor peso del cordero al nacimiento, llevando a un aumento de la mortalidad perinatal. Existe mucha variación para la predisposición a la cetosis entre los ovinos, 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, en especial cuando se asocia

a procedimientos de manejo, tales como transporte, limpieza, esquila y desparasitación, cambios en la alimentación y frío excesivo. En ovejas con sobrepeso puede ocurrir baja en el consumo por reducción del volumen ruminal debido a la presión, tanto del feto como de la grasa intraabdominal. La forma secundaria ocurre por enfermedad intercurrente, como *footrot* e infestación parasitaria, causando baja del consumo de alimentos o gran drenaje de energía.

Señales clínicas de la cetosis de los pequeños rumiantes

Las señales clínicas de la cetosis de los pequeños rumiantes son similares a la forma nerviosa de las vacas, aunque manifestadas de forma más grave. Las ovejas y las cabras son más susceptibles a los efectos de la cetosis que los bovinos, siendo observadas, además de los síntomas nerviosos, una severa acidosis metabólica, falla renal aguda, uremia y deshidratación. El animal se aleja del grupo y aparenta ceguera, no reacciona ante estímulos y tambalea, permanece varias horas junto a los bebederos, pero no bebe agua. Hay constipación, temblores musculares, salivación, convulsiones, y puede ser detectado hálito cetónico. En tres a cuatro días puede entrar en decúbito, manteniendo estado de profunda depresión, y llega a coma y muerte. Generalmente hay muerte de los fetos, lo que exagera la toxemia y aumenta las posibilidades de mortalidad.

Tratamiento de la cetosis de los pequeños rumiantes

A diferencia de la cetosis bovina, la respuesta terapéutica en los pequeños rumiantes es ineficaz o nula cuando el animal ya se encuentra en decúbito. Antes del animal echarse es necesaria una terapia de reposición de fluidos, electrolitos y restablecimiento del equilibrio ácido-básico, además de glucosa intravenosa. Es utilizada administración endovenosa de glucosa (6 g durante 6-8 veces/día), junto con insulina (30 UI intramuscular cada 48 h por dos veces). Adicionalmente, puede ser administrada inyección endovenosa de solución Ringer-lactato, además de la administración de líquidos con sonda esofágica. Otra alternativa de terapia es la administración de infusiones orales, cada 4 horas, de una solución de 160 mL conteniendo 45 g de glucosa, 8,5 g de cloruro de sodio, 6,2 g de glicina y electrolitos (soluciones antidiarreicas). En ocasiones será necesaria

la remoción del feto, el cual es la causa del drenaje de glucosa, mediante cesárea o inducción hormonal del parto con glucocorticoides. Así como en vacas, es de utilidad la administración de propilenglicol o glicerol vía oral.

Para el control de la toxemia de la gestación son aplicadas recomendaciones similares a las de las vacas. El nivel nutricional debe ser aumentado a partir del tercer mes de gestación. La condición corporal ha de ser evaluada a los tres meses de gestación, con recomendación para tener un score corporal de 2,5-3,0 (escala de 1 a 5). Los últimos dos meses de gestación son de especial importancia para prevenir la toxemia de la gestación, ya que es la época en que el peso de los fetos aumenta en 70%. En ese período es recomendable suministrar concentrado (250 g/día, aumentando progresivamente hasta llegar a 1 kg/día) en las dos últimas semanas de gestación. En pequeños rumiantes también debe ser evitado el aumento excesivo de peso al inicio de la gestación, siendo preferida alimentación de pastoreo en esa época, reservando la suplementación con concentrado solo para el final de la gestación. Todas las situaciones que sometan los animales a estrés requieren ser evitadas, sobre todo al final de este periodo.

Cetosis en otras especies

Es posible la ocurrencia de cetosis de lactación en cabras de producción lechera o en vacas de carne amamantando dos terneros. También puede ocurrir toxemia de la gestación en cabras o en vacas con gestación gemelar, especialmente en los dos últimos meses de gestación, sometidas a condiciones de déficit energético y estrés, como privación súbita de alimento o de agua, o baja significativa en la calidad del alimento.

Lipidosis hepática

La lipidosis hepática, hígado graso o infiltración lipídica del hígado es un trastorno del metabolismo lipídico debido a la excesiva movilización de triglicéridos del tejido adiposo al hígado. Sus causas son múltiples, pero en general puede ser consecuencia de la privación de alimento, el aumento súbito de la demanda energética, o la interferencia en la formación de lipoproteínas hepáticas que impiden la exportación de lípidos del hígado a la circulación.

Etiología de la lipidosis hepática

Cualquier causa que interfiera con la síntesis de lipoproteínas resulta en acúmulo de grasa en el hígado. Todas las hepatotoxinas (etionina, micotoxinas, cloroformo, puromicina, ácido orótico) producen disfunción hepática por interferir en la síntesis de apoproteínas requeridas 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 lipoproteico. La ingestión de alcohol aumenta la captación hepática de ácidos grasos e impide su exportación en las lipoproteínas. Por consiguiente, contribuye a la instalación de hígado graso, lo que se ve agravado por ser el etanol precursor de acetato, fuente de ácidos grasos. El ayuno prolongado y la diabetes mellitus provocan acúmulo de grasa en el hígado debido a la movilización exagerada de lípidos unida a la falla de producción de lipoproteínas.

El trastorno es frecuente en gatos obesos que huyen de la casa del propietario por varios días. En vacas lecheras de alta producción es frecuente observar el problema en las primeras semanas de lactación, existiendo mayor susceptibilidad en vacas que reciben excesiva cantidad de alimento durante el periodo seco y llegan con sobrepeso al parto. También puede estar asociada con presentación de trastornos después del parto, 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 hasta el hígado, sea por disminución 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 ovejas, por gestaciones gemelares. Cualquier deficiencia energética por carencia de alimento (manejo) o por imposibilidad endógena del animal en producir energía de rápida utilización, lleva a una acelerada lipomovilización de ácidos grasos de cadena larga de sus reservas corporales, lo que ocasiona acúmulo de grasa en los hepatocitos, agotamiento del glucógeno hepático, transporte alterado de las lipoproteínas hepáticas, hipoglicemia, producción de cuerpos cetónicos y establecimiento de acetonemia, terminando con muerte por coma hepático siete a diez días después de iniciado el cuadro clínico.



Señales clínicas de la lipidosis hepática

Algunos animales, antes de morir, exhiben cuadro nervioso con temblores musculares, ataxia, incoordinación, inquietud y agresividad. Las señales terminales son ictericia y diarrea amarilla y fétida. Se recomienda hacer diagnóstico diferencial para desplazamiento de abomaso, cetosis clínica o subclínica, hipocalcemia y peritonitis. El grado de lipomovilización y, por tanto, el grado de infiltración hepática, dependen del peso corporal (reserva de gordura) y el grado de deficiencia en consumo de energía. En casos severos (mayor que 34% de gordura infiltrada) se observan hipoglicemia, acetonemia, acetonuria, aumento de ácidos grasos libres, beta-hidroxibutirato, bilirrubina y enzimas hepáticas (AST, FA, LDH, GGT), simultáneamente con disminución de colesterol, albúmina e insulina. En la necropsia se puede hallar hepatomegalia, hígado friable y graso, túbulo renal con grasa y adrenomegalia con coloración amarilla intensa.

Tratamiento de la lipidosis hepática

No existe tratamiento específico. Se busca disminuir la intensidad de los síntomas con fármacos de protección hepática. El tratamiento puede dirigirse a corregir los efectos de la cetosis con inyección endovenosa de solución de glucosa con electrolitos, dexametasona (20 mg cada dos días) e infusión oral de propilenglicol. Algunos nutrientes esenciales, como colina, vitamina B₁₂ y metionina previenen la presentación de hígado graso por estar envueltos en la síntesis de lipoproteínas, sea de apoproteínas o de fosfolípidos. El tratamiento de casos graves suele no ser efectivo y el pronóstico debe ser discutido antes de iniciarse el tratamiento. En el caso de decidirse por el uso de terapia el foco estará en reducir la movilización de grasa y suministrar una fuente de glucosa, por tanto, energía a fin de favorecer la función hepática. El tratamiento debe iniciar precozmente antes de un acúmulo elevado de grasa en el hígado y un comprometimiento irreversible de la función hepática. En casos moderados se pueden administrar 500 mL de glucosa 50% vía endovenosa, acompañada de 200 UI de insulina de larga acción, una o dos veces con intervalos de 48 h. También se puede adoptar el uso de Drench como recomendado para el tratamiento de la cetosis.

En el control del trastorno se debe considerar la alimentación de las vacas lecheras durante el último trimestre de gestación, evitando que engorden en ese período, además de propiciar el consumo de alimento en animales con distocia y/o retención de placenta. El uso de perfil metabólico es útil para determinar la condición energética, mediante medición de glucosa 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 lesión hepática. El uso de propilenglicol al inicio de la lactación ha sido empleado para prevenir la excesiva lipomovilización, promoviendo la gluconeogénesis. La prevención incluye evaluar la condición corporal durante el parto, comenzando dos meses antes del parto hasta tres meses después, considerando que un score de 3,0 a 3,5 en la escala de 1-5 es ideal para el parto. La observación de la condición corporal durante la lactación sirve para monitorear la condición nutricional del rebaño.

Anormalidades de las lipoproteínas plasmáticas

Dos tipos de anomalías pueden existir envolviendo las lipoproteínas plasmáticas: deficiencia y exceso.

Deficiencia de lipoproteínas

Las deficiencias de lipoproteínas son entidades heredadas y pueden ser por falta de β -lipoproteína (abetalipoproteinemia) y de HDL o α -lipoproteína (enfermedad de Tangier). Estos dos trastornos se relacionan apenas con humanos. La falta de β -lipoproteína causa fallas 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 α -lipoproteína es un trastorno hasta ahora observado apenas en un grupo familiar en la isla Tangier (de ahí el nombre). También se observan bajos niveles de colesterol y fosfolípidos, aunque el disturbio no es tan serio como la abetalipoproteinemia. Las señales clínicas están relacionadas con deposición anormal de lípidos en los tejidos corporales.

Exceso de lipoproteínas

Las hiperlipoproteinemias han sido observadas en humanos y animales. El aumento de lipoproteínas puede ser secundario a una enfermedad sistémica como diabetes mellitus o hipotiroidismo, o primario, principalmente en humanos, relacionado con factores heredados. 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 consecuencia de diabetes mellitus, pancreatitis y alcoholismo agudo. En la diabetes la hiperlipidemia da 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 falla 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 sobreproducción de lipoproteínas. El exceso de LDL causa aumento de colesterol en la sangre y ha sido observado como enfermedad familiar en humanos, derivada de mutaciones en el receptor LDL. El aumento de colesterol, junto con triglicéridos, también ha sido observado en la hiperlipoproteinemia secundaria a hipotiroidismo y a enfermedad obstructiva hepática. En algunos grupos familiares se aprecia 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 fallas genéticas causadoras de anormalidades en el metabolismo de los lípidos. Ya fueron demostrados polimorfismos de las lipoproteínas en vacas, ovejas, aves, cerdos, conejos, micos y peces.

Hiperlipidemias en animales

Son trastornos que afectan el transporte de lípidos, resultando en valores anormalmente elevados de triglicéridos, de colesterol, o de ambos. En su mayoría son problemas transmitidos genéticamente y resultantes de la alteración de una o varias proteínas comprometidas en la producción, procesamiento o transporte de lípidos plasmáticos. En equinos puede ocurrir aumento de VLDL como consecuencia de

inanición, que puede acentuarse en animales obesos o en condiciones de estrés (gestación, lactación, parasitismo, frío). A diferencia de otros animales en los que el ayuno causa 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 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 esté anormal. Las hiperlipidemias en caninos tienen ocurrencia relativamente frecuente, relacionada con defectos congénitos del metabolismo lipídico. Ya fueron descritos defectos genéticos en las razas Schnauzer miniatura y en Beagles. 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 ha sido caracterizado un defecto genético de la proteína apo B, que viene acompañado de hipercolesterolemia y lesiones ateroscleróticas en las arterias coronarias. Es probable que la hipercolesterolemia esté relacionada con falla en la unión al receptor LDL. Un problema genético serio es la ausencia de lipoproteína-lipasa, que imposibilita la remoción de triglicéridos de los quilomicrones después de las comidas. En esos casos, ocurren depósitos de grasa subcutáneos (xantomas eruptivos) además de pancreatitis, síntomas que son aliviados con dietas sin grasas.

Obesidad

La obesidad es definida como una acumulación de grasa en exceso, al punto que afecta la optimización de las funciones corporales. Esa condición, en animales de compañía, viene aumentando 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 20 % por encima del ideal, mientras que la obesidad se considera cuando pasa del 20% de ese peso. El problema es más frecuente en perros, gatos y humanos. Las causas precisas no están esclarecidas. En humanos el principal mecanismo es el consumo de calorías más allá de los requerimientos, lo que se relaciona con hábitos alimentarios. Las causas de la obesidad



pueden ser de origen endocrino, farmacológico, genético y ambiental. Causas endocrinas incluyen hipotiroidismo, hiperadrenocorticismismo y tumores de hipotálamo que resultan en hiperfagia. El factor genético es importante en humanos, donde el 80% de los hijos de obesos serán obesos, contra 14% de los hijos de padres normales. Entre las principales complicaciones clínicas de la obesidad están hipertensión, diabetes mellitus y trombosis (por disminución de los niveles de antitrombina III). En condiciones normales los animales controlan la cantidad de alimento ingerido, pero como consecuencia de la alta palatabilidad y el desequilibrio de los alimentos comerciales la gran mayoría de los animales ingiere mayor cantidad de alimento del que sería necesario para las condiciones de manutención. Cerca del 25% de los gatos y 40% de los perros presentan sobrepeso, lo que muestra la dificultad de reconocer la 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 permanece por toda la vida. En la obesidad adquirida del adulto este efecto no ocurre, aumentando apenas el tamaño de las células, por lo que su control es más fácil.

Aunque no sea difícil obtener la identificación de la obesidad, la investigación de su grado es más compleja, pues el peso corporal no es un buen índice para evaluar la cantidad de grasa corporal, utilizado aisladamente, una vez que puede estar relacionado con la cantidad de tejido muscular. Para esa evaluación existen varios parámetros, aunque la mayoría, por haber sido desarrollada para humanos, demanda altos costos y no son métodos prácticos. Actualmente se ha utilizado la mensuración del índice de masa corporal (IMC) y la evaluación del *score* de condición corporal como métodos prácticos para determinar la obesidad en perros y gatos, presentando buena correlación con métodos más sofisticados, como la mensuración de la absorción de rayos X de energía dual (DEXA). El IMC se basa en medidas físicas simples que pueden ser usadas para estimar el contenido de masa adiposa en gatos. Este puede ser obtenido a partir de dos medidas físicas, ambas realizadas con el animal en estación, los miembros perpendiculares al piso y la cabeza en posición erecta; son ellas:

a) CCT, circunferencia de la caja torácica a nivel de la novena costilla (en centímetros).

b) MPI, medida del miembro posterior izquierdo desde la rótula hasta la tuberosidad calcánea (en centímetros).

El porcentaje de grasa corporal (GC) puede ser calculado utilizando la siguiente ecuación (Hawthorne y Butterwick, 2000):

$$GC = \left(\frac{\left(\frac{CCT}{0,7067} - MPI \right)}{0,9156} \right) - MPI$$

Un porcentaje de grasa corporal mayor de 30% indica obesidad; entre 10% y 30%, indica peso ideal; y abajo de 10%, caquexia.

Obesidad y diabetes mellitus

Perros y gatos son diferentes en términos metabólicos, requieren niveles alimentarios diferenciados de proteínas, grasas y glúcidos. Un manejo mal elaborado entre esos nutrientes puede causar serios disturbios metabólicos, entre ellos la diabetes mellitus, que ocurre con frecuencia. En la **Tabla 4.5** se puede observar que, en las dos especies, la obesidad es una de las principales causas incriminadas en la etiología de la diabetes.

La obesidad es común en gatos diabéticos, resultando del excesivo aporte calórico en la alimentación de ración seca felina. Ella causa resistencia reversible de la insulina, la cual se resuelve cuando la obesidad es curada, además de alterar la tolerancia de los tejidos a la glucosa aunque no exista hiperglicemia. En el desarrollo de la obesidad en felinos ocurren aumento en la resistencia de los tejidos a la insulina y reducción en la efectividad de la glucosa. Eso muchas veces vuelve la evaluación clínica difícil, una vez que no se sabe si el felino es insulino-dependiente o no. El animal obeso necesitará mayor aporte de insulina para mantenerse, lo que, a medio y largo plazo lleva al agotamiento de las células β -pancreáticas. Además, lleva a la disminución de la translocación para la membrana plasmática del transportador GLUT4. Así, parece plausible que el reconocimiento precoz del disturbio puede ayudar a impedir dicho agotamiento pancreático.

Tratamiento de la obesidad

El manejo efectivo de la obesidad y su prevención dependen de la adquisición de informaciones sobre el desorden, a partir de las cuales los factores de riesgo pueden ser identificados y minimizados.

Aporte calórico

El control de peso depende de la reducción de la ingestión calórica, sea por la reducción del suministro diario en casos moderados, sea por la introducción de dietas especiales en casos más graves. Las recomendaciones para felinos determinan, como requerimiento energético, 80 kcal/kg de PV, pero esas necesidades son aplicables apenas para animales en actividad. Cambios en el estilo de vida del felino, en las últimas décadas, llevaron a alteraciones en las necesidades diarias de energía.

En perros se debe tener como objetivo una pérdida de peso inicial de 15%, calculándose el contenido calórico diario (en calorías) a partir de la fórmula $55 \times [\text{peso corporal inicial (kg)}^{0.75}]$, y para gatos a partir de la fórmula $30 \times [\text{peso corporal inicial (kg)}]$. Con este suministro los perros deben reducir de peso en seis semanas y los gatos en dieciocho semanas. Sin embargo, la restricción calórica solo debe ser aplicada en animales por encima del peso ideal; animales por debajo del peso requieren ser alimentados con dietas inicialmente energéticas y, a medida que ganen peso, ofrecerles alimento con restricción de energía. Los animales han de ser reevaluados cada dos semanas, verificándose si el objetivo de pérdida de peso está

siendo alcanzado. La pérdida de peso semanal debe estar en torno de 1% - 2%; si esa pérdida es mayor el aporte calórico precisa aumentar en 10% - 15%, y si no hubo pérdida, reducir adicionales 10% - 15% en el aporte calórico, además de la cantidad ya restringida. A la par 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 predispuestos a la obesidad que los alimentados varias veces con pequeñas cantidades. Eso ocurre porque el aumento en la frecuencia alimentaria 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 refección en la hiperglicemia posprandial y corregir o prevenir la obesidad. Para perros diabéticos es necesario ser ofrecida una dieta rica en carbohidratos complejos, como fibra alimentaria y almidón, que compongan 45% - 60% de la energía metabolizable. La fibra compleja presenta una digestión más prolongada, permaneciendo en el tracto gastrointestinal más tiempo y disminuyendo la oscilación en la hiperglicemia posprandial por retardar la absorción de otros nutrientes, además de presentar un efecto sobre la liberación de hormonas del TGI en la circulación. Fibras altamente fermentables mejoran la homeostasis de la glucosa en perros sanos, siendo preferible su inclusión a niveles altos de fibra no fermentable, como la celulosa.

Aporte proteico

Se presentan controversias con relación al aporte proteico en dietas de humanos diabéticos. El consumo excesivo de proteínas, sobre todo asociado a altos niveles

Tabla 4.5 Etiología comparativa de la diabetes mellitus entre perros y gatos, en orden de importancia (Zerbé, 2001)

Etiología	Perros	Gatos
Genética	1.º	7.º
Insulinitis inmunomediada	2.º	8.º
Pancreatitis	3.º	6.º
Obesidad	4.º	2.º
Infección	5.º	3.º
Enfermedad concomitante	6.º	4.º
Drogas	7.º	5.º
Amiloidosis	8.º	1.º

de sodio y potasio, puede contribuir al desarrollo de la nefropatía diabética, mientras que el consumo de bajos niveles puede evitar esa complicación. Originalmente perros y gatos cazaban presas cuya composición era en torno del 42 % de proteína y 55 % de grasa, o sea que su metabolismo está adecuado a digerir dietas con esa composición. Varios estudios demuestran que, diferente

de lo que ocurre con humanos, altas dosis proteicas no son responsables del origen y la progresión de disturbios renales en perros, aunque ya haya un grado de lesión en ese 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.



4.11 Bibliografía

- Acorda, J. H., Yamada, H., y Ghamsari, S. M. (1995). Comparative evaluation of fatty infiltration of the liver in dairy cattle by using blood and serum analysis, ultrasonography, and digital analysis. *Veterinary Quarterly*, 17, 12-14.
- Bertics, S. J., y Grummer, R. R. (1999). Effects of fat and methionine hydroxyl-analog on prevention or alleviation of fatty liver induced by feed restriction. *J. Dairy Sci.*, 82, 2731-2736.
- Brown, M. S., Goldstein, J. L., y How, L. D. (1984). Receptors influence cholesterol and atherosclerosis. *Sci. Am.*, 251, 58-66.
- Brown, M. S., y Goldstein, J. L. (1986). A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, 232, 34-47.
- Contreras, P. A. (1998). 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*, 30, 1-13.
- Drackley, J. K., Overton, T. R., y Douglas, G. N. (2001). Adaptations of glucose and long chain fatty acid metabolism in liver of dairy cows during the periparturient period. *J. Dairy Sci.*, 84 (Suppl. E), E100-E112.
- Duffield, T. F. (2000). Subclinical ketosis in lactating dairy cattle. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*, 16, 231-253.
- Duffield, T. F., Kelton, D. F., Leslie, K. E., Lissemore, K. D., y Lumsden, J. H. (1997). Use of test day milk fat and milk protein to detect subclinical ketosis in dairy cattle in Ontario. *Can. Vet. J.*, 38, 713-718.
- Florentin, E., Tiecher, A., Menegat, C., Soares, C., Aires, A., Rocha, R., y González, F. H. D. (2017). Accuracy of two hand-held electronic devices for determination of blood β -hydroxybutyrate in dairy cows. *Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal*, 18, 439-445.
- Geelen, M. J., Harris, R. A., Beynen, A. C., y McCune, S. A. (1980). Short-term hormonal control of hepatic lipogenesis. *Diabetes*, 29, 1006-1022.
- Geishauser, T., Leslie, K., Tenhag, J., y Bashiri, A. (2000). Evaluation of eight cow-side ketone tests in milk for detection of subclinical ketosis in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 83, 296-299.
- Geishauser, T., Leslie, K., Kelton, D., y Duffield, T. (1998). Evaluation of five cow-side tests for use with milk to detect subclinical ketosis in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 81, 438-443.
- German, A. J. (2006). The growing problem of obesity in dogs and cats. *The Journal of Nutrition*, 136, 1940S-1946S.
- Goff, J. P., y Horst, R. L. (1997). Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders. *J. Dairy Sci.*, 80, 1260-1268.
- Griffin, B. (2000). Feline hepatic lipidosis: pathophysiology, clinical signs, and diagnosis. *The Compendium*, 22, 847-856.
- Griffin, B. (2000). Feline hepatic lipidosis: treatment and recommendations. *The Compendium*, 22, 910-922.
- Gröhn, Y. T., McDermott, J. J., Schukken, Y. H., Hertl, J. A., y Eicker, S.W. (1999). Analysis of correlated continuous repeated observations: modelling the effect of ketosis on milk yield in dairy cows. *Preventive Veterinary Medicine*, 39, 137-153.
- Grum, D. E., Drackley, J. K., y Younker, R. S. (1996). Nutrition during the dry period and hepatic lipid metabolism of periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 79, 1850-1864.
- Gurr, M. I., y Harwood, J. L. (1991). *Lipid biochemistry: an introduction*, 4.ª ed. London, England: Chapman & Hall.
- Hawthorne A., Butterwick, R.B. (2000). Predicting the body composition of cats: development of a zoometric measurement for estimation of percentage body fat in cats. *J. Vet. Intern. Med.*, 14, 365.
- Holtenius, P., y Holtenius, K. (1996). New aspects of ketone bodies in energy metabolism of dairy cows: a review. *Journal Veterinary Medical Series A*, 43, 579-587.
- Ingvartsen, K. L. (2006). 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*, 126, 175-213.
- Ingvartsen, K. L., Dewhurst, R. J., y Friggens, N. C. (2003). 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*, 83, 277-308.

- Jorritsma, R., Baldée, S. J., Schukken, Y. H., Wensing, T. H., y Wentink, G. H. (1998). Evaluation of a milk test for detection of subclinical ketosis. *Veterinary Quarterly* 20, 108-110.
- Kostner, G. M. (1983). Apolipoproteins and lipoproteins of human plasma: significance in health and in disease. *Adv. Lipid. Res.*, 20, 1-43.
- McCarthy, A. D., y Hardy, D. G. (1984). Fatty acid synthase- an example of protein evolution by gene fusion. *Trends Biochem. Sci.*, 9, 60-63.
- Meléndez, P., Goff, J. P., Risco, C. A., Archbald, L. F., Littell, R., y Donovan, G. A. (2006). Incidence of subclinical ketosis in cows supplemented with a monensin controlled-release capsule in Holstein cattle, Florida, USA. *Preventive Veterinary Medicine*, 73, 33-42.
- Moore, D. A., e Ishler, V. (1997). Managing dairy cows during the transition period: focus on ketosis. *Veterinary Medicine*, December, 1061-1072.
- Nielsen, N. I., e Ingvarsen, K. L. (2004). 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*, 115, 191-213.
- Nosadini, R., Avogaro, A., Doria, A., Fioretto, P., Trevisan, R., y Morocutti, A. (1989). Ketone body metabolism: a physiological and clinical overview. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 5, 299-319.
- Østergaard, S., y Grohn, Y. T. (1999). Effects of diseases on test day milk yield and body weight of dairy cows from Danish research herds. *J. Dairy Sci.*, 82, 1188-1201.
- Rajala-Schultz, P. J., Grohn, Y. T., y McCulloch, C. E. (1999). Effects of milk fever, ketosis, and lameness on milk yield in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 82, 288-294.
- Robinson, A. M., y Williamson, D. H. (1980). Physiological roles of ketone bodies as substrates and signals in mammalian tissues. *Physiol. Rev.*, 60, 143-187.
- Rukkwamsuk, T., Wensing, T., y Geelen, M. J. (1999). Effect of fatty liver on hepatic gluconeogenesis in periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 82, 500-505.
- Sakai, T., Hayakawa, T., Hamakawa, M., Ogura, K., y Kuboi, S. (1993). Therapeutic effects of simultaneous use of glucose and insulin in ketotic dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 76, 109-114.
- Schulz, H., y Kunav, W. H. (1987). Beta-oxidation of unsaturated fatty acids: a revised pathway. *Trends Biochem. Sci.*, 12, 403-406.
- Smith, T. R., Hippen, A. R., Beitz, D. C., y Young, J. W. (1997). Metabolic characteristics of induced ketosis in normal and obese dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 80, 1569-1581.
- Studer, V. A., y Grummer, R. R. (2004). Effect of prepartum propylene glycol administration on periparturient fatty liver in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 76, 2931-2939.
- Veiga, A. (2005). Obesidade e diabetes mellitus em pequenos animais. En F. H. D. González y A. P. Santos (eds.). *Anais do II Simpósio de Patologia Clínica Veterinária da Região Sul do Brasil* (pp. 82-91). Porto Alegre, Brasil: Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- Wang, C. S., Hartsuck, J., y McConathy, W. J. (1992). Structure and functional properties of lipoprotein lipase. *Biochim. Biophys. Acta*, 1123, 1-17.
- Zerbé, C. A. (2001). What is so special about feline diabetes mellitus? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 3, 99-103.