

Capítulo 5

BIOQUÍMICA CLÍNICA DE GLÚCIDOS



5.1 Estructura y clasificación de los glúcidos

Los glúcidos o carbohidratos son las biomoléculas orgánicas más abundantes en la naturaleza y se encuentran sobre todo en la forma de polisacáridos, como el almidón y la celulosa en las plantas, y el glucógeno en los animales. Los glúcidos constituyen una importante fuente energética para los animales, además de hacer parte de la estructura de la pared de las células vegetales y bacterianas. Estructuralmente los glúcidos son polihidroxialdehídos o polihidroxicetonas, y el nombre carbohidrato es debido al concepto originado de su fórmula empírica, $C_n(H_2O)_n$, a partir de la cual fueron clasificados inicialmente como hidratos de carbono, aunque existan glúcidos que no obedezcan a esta fórmula, así como otros que contienen elementos diferentes de C, H y O, como, por ejemplo, N, S y P.

Dependiendo del número de subunidades contenidas en su estructura, los glúcidos son clasificados en: (a) monosacáridos o azúcares simples, como la glucosa o la fructosa; (b) oligosacáridos, que contienen unas pocas subunidades de monosacáridos unidas entre sí mediante enlaces glucosídicos. Entre los más abundantes están los disacáridos, que contienen dos subunidades de monosacáridos, como la sacarosa y la lactosa. En la **Figura 5.1** se muestran las estructuras de los monosacáridos y disacáridos más importantes. Los oligosacáridos con más de tres subunidades suelen estar asociados a otras biomoléculas, en especial lípidos formando glucolípidos y proteínas formando glucoproteínas; (c) polisacáridos, que contienen centenas de monosacáridos unidos por enlaces glucosídicos, pudiendo ser lineares, como la celulosa, o ramificados como el almidón y el glucógeno (**Figuras 5.2 y 5.3**).

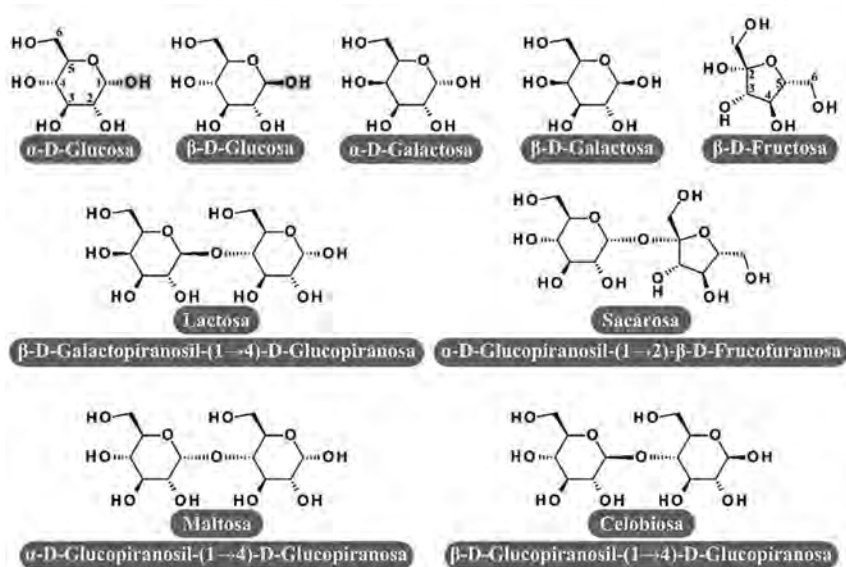


Figura 5.1. Estructuras de algunos monosacáridos y disacáridos importantes en el metabolismo animal

Para referencia, los átomos de carbono en la α -D-glucosa y en la β -D-fructosa están numerados. También, en la α -D-glucosa y en la β -D-glucosa están resaltados con fondo gris los radicales hidroxilo (unidos al átomo de carbono 1) que se proyectan hacia abajo (α) o hacia arriba (β) del plano de la hoja de la página, respectivamente. La lactosa se compone de un residuo de β -D-galactosa unido por enlace glucosídico a un residuo de α -D-glucosa. La sacarosa se compone de un residuo de α -D-glucosa unido por enlace glucosídico a un residuo de β -D-fructosa. La maltosa y la celobiososa pueden ser obtenidas por hidrólisis parcial de almidón y celulosa, respectivamente.

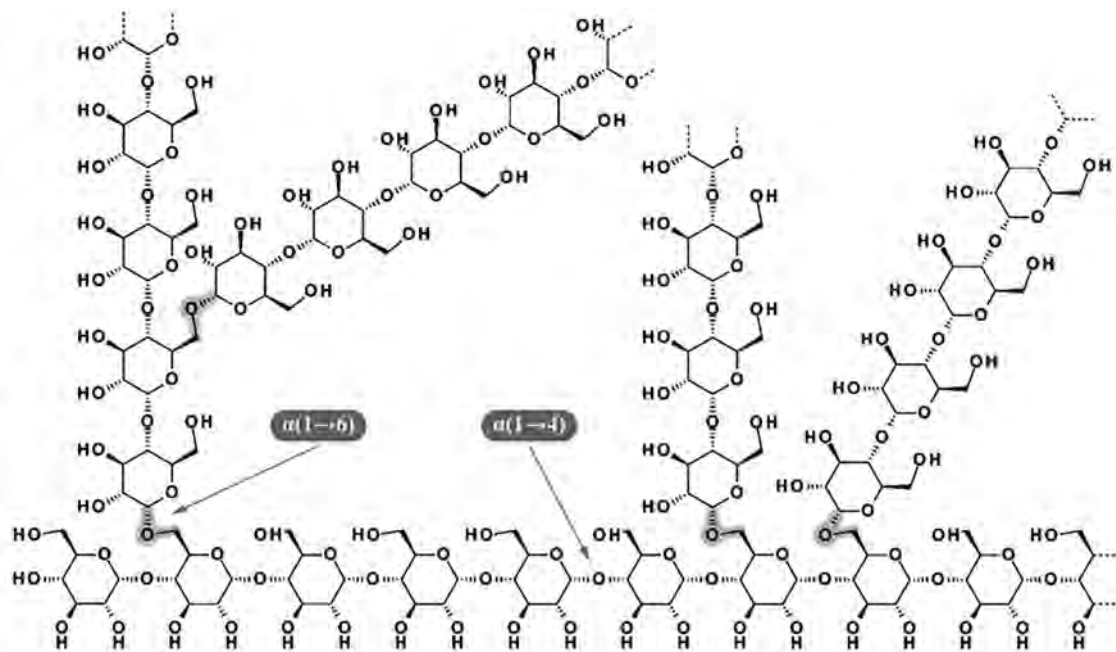


Figura 5.2. Estructura de la amilopectina y del glucógeno

Tanto la amilopectina, parte integrante del almidón vegetal, como el glucógeno animal, son formados por residuos de α -D-glucosa polymerizados en largas cadenas lineares a través de enlaces $\alpha(1\rightarrow4)$, con ramificaciones derivadas de enlaces $\alpha(1\rightarrow6)$. Los cuatro puntos de ramificación de la cadena que contiene enlaces $\alpha(1\rightarrow6)$ están resaltados con fondo gris. La amilosa, que también es parte integrante del almidón, consiste apenas de cadenas lineares con enlaces $\alpha(1\rightarrow4)$.

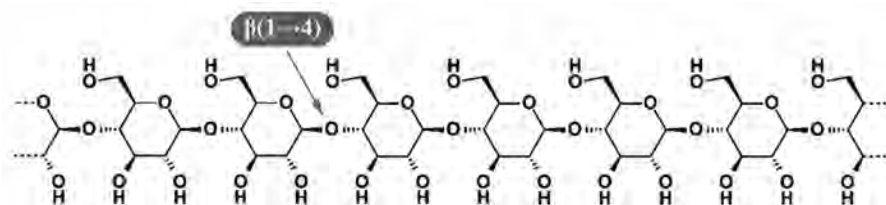


Figura 5.3. Estructura de la celulosa

La celulosa está formada por residuos de β -D-glucosa polymerizados en largas cadenas lineares a través de enlaces $\beta(1\rightarrow4)$, sin ramificaciones.

5.2 Digestión y absorción de los glúcidos

Animales monogástricos

Las principales fuentes de glúcidos en la dieta de los animales monogástricos son polisacáridos, tales como almidón, glucógeno y dextrinas, y algunos disacáridos, como sacarosa, lactosa y maltosa. Los polisacáridos constituyen los glúcidos más abundantes en la naturaleza y difieren entre sí en el tipo y número de monosacáridos que los forman, en el tipo de enlace entre sus subunidades y en el grado de ramificación. Ellos sirven de reservas

energéticas o de elementos estructurales y están formados por centenas a miles de unidades de monosacáridos, teniendo pesos moleculares muy variados, pero siempre elevados. Entre los polisacáridos que constituyen reservas energéticas están el almidón y el glucógeno, constituidos por unidades de glucosa. El almidón se encuentra en los vegetales, principalmente en las semillas y las tuberosas, mientras que el glucógeno es propio de los animales. Ambos polisacáridos se almacenan en gránulos citoplasmáticos. El almidón está organizado en la forma de dos polímeros: amilosa y amilopectina. La amilosa está compuesta por miles

de unidades de glucosa unidas por enlaces $\alpha(1\rightarrow4)$, sin ramificaciones, y tiene un peso molecular de 5 a 500 kDa. La amilopectina posee glucosas unidas linealmente por enlaces $\alpha(1\rightarrow4)$ y también ramificaciones unidas mediante enlaces $\alpha(1\rightarrow6)$ cada veinticinco a treinta glucosas, teniendo peso molecular mayor de 1.000 kDa. El glucógeno está organizado de manera similar a la amilopectina, pero sus ramificaciones son más cortas y están en mayor número, cada ocho a diez unidades de glucosa.

La digestión de los glúcidos se inicia por la amilasa salivar, enzima presente en la saliva (excepto en el perro), que actúa por poco tiempo, continuando en el estómago, donde el jugo gástrico causa hidrólisis ácida de los polisacáridos. La digestión más significativa ocurre en el intestino delgado, donde los polisacáridos son atacados por la α -amilasa, enzima proveniente del jugo pancreático, que hidroliza los enlaces $\alpha(1\rightarrow4)$ de la fracción amilosa del glucógeno o del almidón, produciendo maltosa y maltotriosa. La maltasa, enzima secretada por las células intestinales, hidroliza las moléculas de maltosa y de maltotriosa para generar glucosa libre (**Figura 5.4**). La fracción amilopectina de los polisacáridos, que forma fracciones ramificadas debido a sus enlaces $\alpha(1\rightarrow6)$ entre las unidades de glucosa, genera mayor proporción de dextrinas límite, que son compuestos ramificados formados por hasta ocho-diez moléculas de glucosa. La enzima intestinal isomaltasa (α -dextrinasa) hidroliza la dextrina límite a glucosa y maltosa. Las células intestinales también secretan lactasa y sacarasa, que hidrolizan lactosa y sacarosa, respectivamente, para producir glucosa, galactosa y fructosa.

De esa forma, los productos finales de la digestión de los glúcidos en los monogástricos son los monosacáridos simples, que pueden ser absorbidos por las vellosidades intestinales mediante procesos en los que participan transportadores específicos. La absorción puede ocurrir de dos formas: por difusión facilitada y por transporte activo dependiente de Na^+ (sistema *symport*). La glucosa y la galactosa son absorbidas rápidamente, mientras que la fructosa se absorbe más lentamente. En la circulación enterohepática los monosacáridos aparecen en forma libre e ingresan al hígado mediante transporte pasivo facilitado (con transportador). En algunos grupos humanos, principalmente orientales, árabes y judíos, se observa

baja producción de lactasa en adultos, imposibilitando la hidrólisis de la lactosa e impidiendo su absorción intestinal, lo que causa su fermentación en el intestino, con producción de gases y diarrea. Este trastorno, de causas genéticas, es conocido como intolerancia a la lactosa. La lactosa no absorbida es utilizada por las bacterias intestinales, las cuales producen sustancias tóxicas responsables de los signos clínicos.

Animales rumiantes

Las principales fuentes de glúcidos en los rumiantes son celulosa, hemicelulosa y pectina y, en menor proporción, almidón y disacáridos. El almidón es componente importante cuando la dieta es a base de granos (concentrados). La celulosa es el polisacárido estructural más abundante en la naturaleza. Ella forma parte de la pared celular de los vegetales. Está compuesta de unidades de glucosa (10 a 15 kDa) unidas por enlaces $\beta(1\rightarrow4)$ lineales y geoméricamente extendidos, sufriendo agregaciones que configuran fibras muy resistentes debido a los puentes de hidrógeno formados entre una cadena y otra. La celulosa es insoluble y solo puede ser hidrolizada por ciertos hongos y bacterias que poseen la enzima celulasa, entre los cuales están algunos microorganismos del rumen de los animales poligástricos y del intestino grueso del caballo y el conejo. La celulosa por lo general está combinada con lignina, una sustancia polimérica no glucídica compuesta por derivados de fenilpropano. La lignina se encuentra en mayor proporción en las fracciones leñosas de las plantas o en los forrajes más maduros. Debido a los enlaces de la lignina con la celulosa, la digestibilidad de los pastos se reduce cuando existe mayor proporción de lignina en pastos de mayor edad, pues este compuesto no puede ser hidrolizado por ninguna enzima. Otros polisacáridos asociados con la pared celular vegetal son la hemicelulosa y la pectina, ambos heteropolisacáridos. La hemicelulosa está compuesta por unidades de glucosa, xilosa, manosa, arabinosa y galactosa, encontrándose también asociada con la lignina. La pectina es un polímero que contiene dos subunidades que se repiten secuencialmente: ácidos galacturónicos unidos por enlace $\beta(1\rightarrow4)$, intercalados con ramnosas en uniones $\beta(1\rightarrow2)$. Debido a su capacidad para retener agua, la pectina es usada como materia prima en el ingrediente de compuestos farmacéuticos indicados para reducir los síntomas de la diarrea.



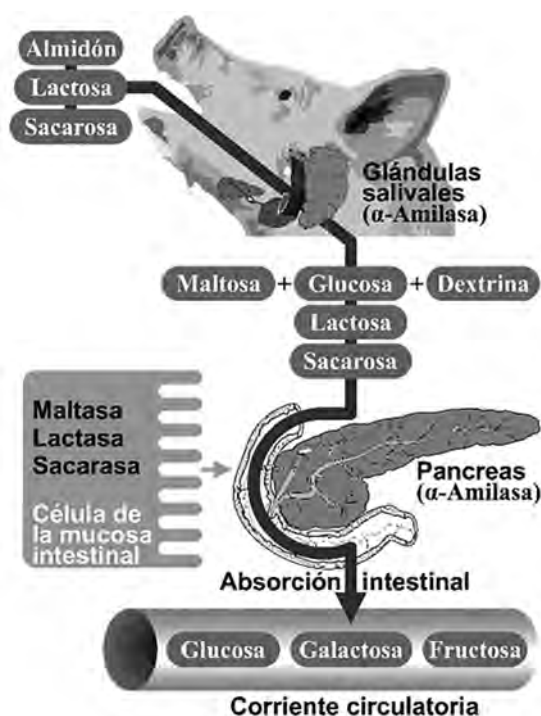


Figura 5.4. Digestión de los glúcidos en monogástricos

Este esquema representa lo que ocurre en omnívoros y carnívoros no estrictos. En carnívoros estrictos, como los félidos, la proporción de glúcidos en la dieta es bastante reducida.

Todos los polisacáridos que forman parte de la pared de la célula vegetal tienen valor nutritivo para los animales herbívoros, pues estas biomoléculas pueden ser degradadas a sus unidades básicas por las bacterias ruminales. La lignina no posee contenido nutritivo y, cuando está en mayor proporción, entrelaza polisacáridos, dificultando su digestión. Sin embargo, una poca proporción de lignina es considerada benéfica por estimular los movimientos peristálticos del intestino. La pared celular vegetal está compuesta por celulosa en 20% - 40%, hemicelulosa en 10% - 40%, pectina en 1% - 10% y lignina en 5% - 10%, conteniendo también una porción de proteína. A diferencia de los monogástricos, los sustratos alimenticios en los rumiantes son sometidos a fermentación microbiana en el retículo-rumen. Los polisacáridos son hidrolizados en el rumen hasta sus unidades básicas (monosacáridos), ya que los microorganismos ruminales poseen todas las enzimas para romper los enlaces glucosídicos, tanto β como α . En la primera etapa todos los glúcidos son convertidos a monosacáridos, principalmente glucosa, y luego la

glucosa es convertida, vía glucólisis, en ácidos grasos volátiles (ácidos grasos con menos de cinco carbonos).

La proporción de los diferentes ácidos grasos volátiles producidos varía de acuerdo con la dieta. En alimentación a base de pastos la proporción aproximada es 65% de ácido acético, 20% de ácido propiónico, 12% de ácido butírico y 3% de otros ácidos, entre ellos valérico, isovalérico e isobutírico. En alimentación a base de concentrados, la proporción de propionato producido aumenta significativamente a expensas del acetato, quedando la proporción en 40% de propionato y 37% de acetato. Otros productos finales de la fermentación ruminal, como formiato, CO_2 e hidrógeno, son convertidos por las bacterias metanogénicas en metano (CH_4), gas que no es aprovechado y debe ser expulsado del rumen, sea por el reflejo de la eructación, sea vía tracto gastrointestinal posterior (**Figura 5.5**).

El tipo de microorganismo predominante en el rumen depende de los sustratos alimenticios, lo que a su vez influye en los productos finales de la fermentación. Así, con alimentación a base de pastos proliferan las bacterias celulolíticas, que degradan celulosa y tienen como principales productos finales de la fermentación acetato, butirato y CO_2 , mientras que en la alimentación a base de granos proliferan las bacterias amilolíticas, que degradan almidón y producen más propionato y menos CO_2 . Este gas es después convertido en metano (CH_4) y constituye pérdida neta de energía, de forma que las dietas a base de almidón son más eficientes en el aprovechar la energía de los alimentos. La manipulación de la flora microbiana ruminal mediante el uso de agentes ionóforos, como la monensina, ha sido usada para reducir la población de bacterias que producen más acetato y butirato, y estimular las que producen más propionato. Existe una compleja y delicada interacción en la población microbiana del rumen, de forma que cuando la dieta es modificada causando, por tanto, cambio de los sustratos utilizados por los microorganismos, es necesario un proceso de adaptación no inferior a quince días para estabilizar la flora microbiana, bajo riesgo de ocurrir serios trastornos digestivo-metabólicos, como acidosis láctica.

El rumen es un medio altamente reductor por la cantidad de hidrógeno producido en el proceso fermentativo. Parte de ese H sale con el gas metano. Los ácidos grasos volátiles son absorbidos directamente en el rumen y, en menor proporción, en el retículo, omaso

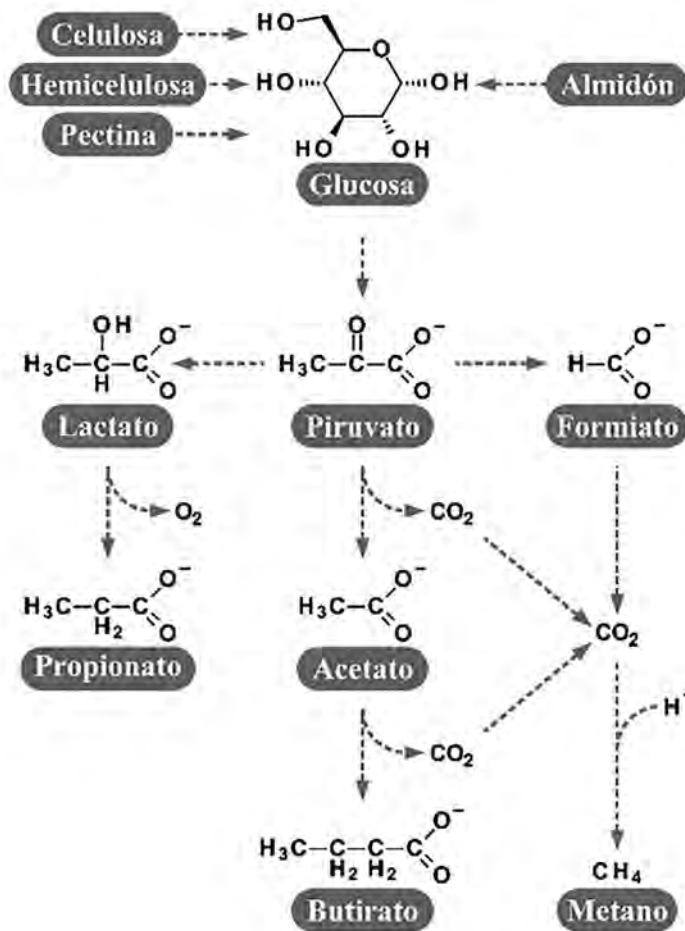


Figura 5.5. Esquema general de los principales procesos fermentativos de glúcidos en el rumen

Acetato, butirato y propionato son ácidos grasos volátiles, siendo el último utilizado para la gluconeogénesis en rumiantes. Dióxido de carbono y metano son los principales gases ruminales, correspondiendo a aproximadamente 66 % y 27 % del total, respectivamente. Ambos son eliminados por la eructación y contribuyen al efecto invernadero. Nitrógeno, oxígeno e hidrógeno juntos constituyen menos del 8 % del resto de los gases ruminales.

e intestino grueso, mediante un proceso de difusión pasiva, en el que el ácido debe estar en su estado no disociado (R-COOH). Siendo el pK de esos ácidos de 4-5, la mayoría de ellos se encuentra en la forma disociada no pH ruminal, que está en torno de 6,7. Sin embargo, como la forma no disociada es absorbida rápidamente, desapareciendo del rumen, la dirección de la reacción de disociación es favorecida en el sentido $R-COO^- + H^+ \rightarrow R-COOH$. Los ácidos grasos volátiles absorbidos sufren metabolización en el epitelio ruminal. Cerca de 80 % del butirato se convierte en acetoacetato y β -hidroxi butirato (cuerpos cetónicos), de forma que los niveles de butirato en la sangre portal y sistémica son bajos. La concentración de los cuerpos cetónicos en el plasma es un parámetro de importancia en los

estudios metabólico-nutricionales de los rumiantes. En el epitelio ruminal aproximadamente 50% del propionato puede ser metabolizado a lactato o piruvato. Los rumiantes prácticamente no absorben glucosa en el tracto gastrointestinal, pues ella es completamente fermentada en ácidos grasos volátiles en el rumen, a menos que la dieta sea particularmente rica en sacarosa. El mantenimiento de los niveles de glucosa sanguínea en los rumiantes depende en mayor parte de la síntesis de glucosa en el proceso de gluconeogénesis, a partir del propionato y otros precursores. El tracto gastrointestinal de los rumiantes lactantes es equivalente al de los monogástricos, hasta que el rumen se desarrolla anatómicamente y bioquímicamente, lo cual depende de la ingesta de forraje.

5.3 Metabolismo de los glúcidos

Los glúcidos, en especial la glucosa, son los principales combustibles utilizados por el organismo para realizar los diferentes trabajos biológicos. La forma de extraer energía de la glucosa es a través de su oxidación en varias etapas. La energía libre que 1 mol de glucosa genera a partir de su completa oxidación hasta CO₂ y H₂O es de 2.840 kJ. La glucosa debe estar siempre disponible para todas las células y, por eso, se encuentra soluble en la sangre manteniendo niveles dentro de intervalos siempre estables, que varían de acuerdo a la especie (**Tabla 5.1**). En cada especie ocurren variaciones de la glucemia, sobre todo en función de dieta, edad y condiciones fisiológicas.

Los glúcidos no solo sirven como fuente de energía para la célula, sino que también funcionan como precursores de metabolitos intermediarios esenciales, tales como aminoácidos, nucleótidos y coenzimas. Algunos compuestos derivados de los monosacáridos que tienen importancia metabólica son los siguientes: (a) derivados aminoglucosídicos que hacen parte de oligosacáridos de membranas; (b) derivados ácidos en el C1 (ácidos aldónicos) o en el C6 (ácidos urónicos): estos compuestos son útiles en la detoxificación de compuestos exógenos y en la metabolización de sustancias endógenas gracias a su propiedad de solubilización en la sangre, lo que facilita la excreción renal; (c) derivados fosfatados: la presencia de estos grupos, que se encuentran disociados y, por tanto, con carga negativa, impiden el paso de la molécula de glucosa a través de las membranas plasmáticas; (d) ácido siálico, derivado ácido de la N-acetilmanosamina, importante monosacárido de

nueve carbonos que hace parte de glucoproteínas y glucolípidos.

Almacenamiento de la glucosa: el glucógeno

La glucosa se almacena en la forma de glucógeno, principalmente en el hígado y en el músculo. Los animales monogástricos tienen mayores cantidades de glucógeno hepático que los rumiantes. El glucógeno en el perro puede corresponder a 6% - 8% del peso del hígado, mientras que en los bovinos el valor es de 1% - 3%. El hígado de animales jóvenes contiene más glucógeno que el de adultos; así, el lechón recién nacido tiene 14,8%, mientras que el cerdo adulto tiene apenas 4%. El glucógeno es más abundante en el hígado, donde puede ser almacenado en hasta 8% del peso del órgano y en el músculo esquelético, donde llega a 1% del peso de la masa muscular. Debido a su estructura el glucógeno está organizado en forma helicoidal. Esta modalidad de almacenamiento de la glucosa en las células evita grandes cambios en la osmolaridad intracelular, que acontecerían si la glucosa estuviese libre y no con el glucógeno dentro de gránulos citoplasmáticos.

Glucogenólisis: el glucógeno como fuente de glucosa

El glucógeno puede ser degradado enzimáticamente para la obtención de glucosa, a fin de que esta pueda entrar en las rutas oxidativas y así obtener energía. La producción de glucosa a partir del glucógeno se llama glucogenólisis, mecanismo que posee control endocrino, en el cual intervienen las enzimas glucógeno-

Tabla 5.1 Valores de referencia de la glucemia en varias especies

Especie	Unidades convencionales (mg/dL)	Unidades internacionales (mmol/L)
Bovinos	45-75	2,5-4,1
Ovinos	50-80	2,8-4,4
Caprinos	50-75	2,8-4,2
Equinos	75-115	4,1-6,4
Porcinos	85-150	4,7-8,3
Caninos	65-118	3,6-6,5
Felinos	70-130	3,9-7,2
Humanos	70-110	3,9-6,1

fosforilasa, $\alpha(1\rightarrow6)$ glucosidasa y fosfoglucomutasa. La glucógeno-fosforilasa cataliza la siguiente reacción:



En esta reacción ocurre quiebre de la unión glucosídica con introducción de una molécula de fosfato sin intervención de ATP (fosforólisis). La fosforilasa actúa en el glucógeno sobre los extremos no reductores de las unidades de glucosa, rompiendo los enlaces $\alpha(1\rightarrow4)$ hasta encontrar puntos de ramificación con enlaces $\alpha(1\rightarrow6)$, en los cuales la enzima no puede actuar. De esa forma, los productos finales de la acción de la fosforilasa son unidades de glucosa-1-fosfato y fracciones de dextrina límite. Sobre las fracciones de dextrina límite actúa la enzima $\alpha(1\rightarrow6)$ glucosidasa o enzima desramificante, la cual rompe los enlaces glucosídicos $\alpha(1\rightarrow6)$. La glucosa-1-fosfato liberada por la acción de la fosforilasa no puede entrar en el metabolismo todavía, debiendo antes ser transformada en glucosa-6-fosfato por acción de la enzima fosfoglucomutasa. La fosforilasa es una enzima alostérica o regulatoria que aparece en dos formas: una activa llamada fosforilasa *a*, que posee cuatro subunidades idénticas unidas y fosforiladas en los residuos de serina, con peso molecular de 380 kDa; y otra inactiva llamada fosforilasa *b*, separada en dos pares de subunidades desfosforiladas. La fosforilasa como enzima alostérica tiene metabolitos reguladores que la fosforilan (activan) o la desfosforilan (inactivan). Esas acciones son realizadas por dos enzimas: la fosforilasa quinasa (fosforila) y la fosforilasa fosfatasa (desfosforila). A su vez, la enzima activadora fosforilasa quinasa es regulada por la adrenalina, hormona de la médula adrenal, y por el glucagón, hormona del páncreas. Esas hormonas actúan sobre el hígado y el músculo, órganos donde el glucógeno se encuentra almacenado. Por otro lado, la insulina estimula la acción de la enzima inactivadora, la fosforilasa fosfatasa, al tiempo que inhibe la enzima activadora, la fosforilasa quinasa. Por tanto, la glucogenólisis es estimulada por la adrenalina y el glucagón e inhibida por la insulina.

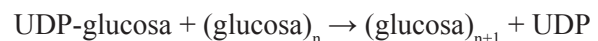
En el hígado el glucógeno constituye la única reserva para mantener la glucemia. En el músculo el glucógeno es usado como reserva energética exclusivamente para la contracción muscular. El hígado es el único órgano que puede 'exportar' glucosa libre a la sangre, ya que posee glucosa-6-fosfatasa, enzima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



Glucogénesis: la síntesis de glucógeno

El proceso metabólico que lleva a la formación de glucógeno a partir de la glucosa excedente es la glucogénesis. Este proceso se realiza en el citosol de las células de todos los tejidos, aunque tiene mayor importancia en las células del hígado y del tejido muscular esquelético. La glucosa que entra en la formación de glucógeno como glucosa-6-fosfato es convertida en glucosa-1-fosfato por la enzima fosfoglucomutasa, para posteriormente ser convertida en el compuesto activo UDP-glucosa, según las reacciones mostradas en la **Figura 5.6**.

La segunda reacción es catalizada por la enzima UDP-glucosa pirofosforilasa, la cual actúa como punto de control de la glucogénesis. La rápida hidrólisis que sufre el pirofosfato ($\text{PPi} \rightarrow 2\text{Pi}$) permite su desaparición, favoreciendo la reacción en el sentido de la formación de UDP-glucosa. El sustrato para la biosíntesis de glucógeno es la UDP-glucosa. Los monosacáridos unidos a uridina difosfato (UDP) están 'marcados' para participar en reacciones de síntesis y no de degradación. La UDP-glucosa también es intermediaria en la síntesis de galactosa para la formación de lactosa. La UDP-glucosa se incorpora al glucógeno en una reacción catalizada por la enzima glucógeno sintetasa:



La glucógeno sintetasa es una enzima alostérica controlada hormonalmente, siendo estimulada por la insulina e inhibida por el glucagón. Posee cuatro subunidades y tiene un peso molecular de 360 kDa. Ella no puede catalizar uniones entre C1 y C6 para la obtención de las ramificaciones del glucógeno, en este tipo de enlace participa la enzima ramificante. El efecto biológico de las ramificaciones es volver el glucógeno más soluble y aumentar el número de enlaces no reductores, dejándolo más reactivo a la acción de las enzimas de degradación y síntesis.

Como la enzima glucógeno sintetasa requiere un *primer* de glucógeno para incorporar la UDP-glucosa, cabe la pregunta: ¿cómo es generada la primera molécula de glucógeno? La producción de ese *primer* es realizada por una proteína llamada glucogenina, con peso molecular de 37 kDa, que actúa como si fuera un *primer* al cual se une la primera glucosa, actuando simultáneamente como enzima



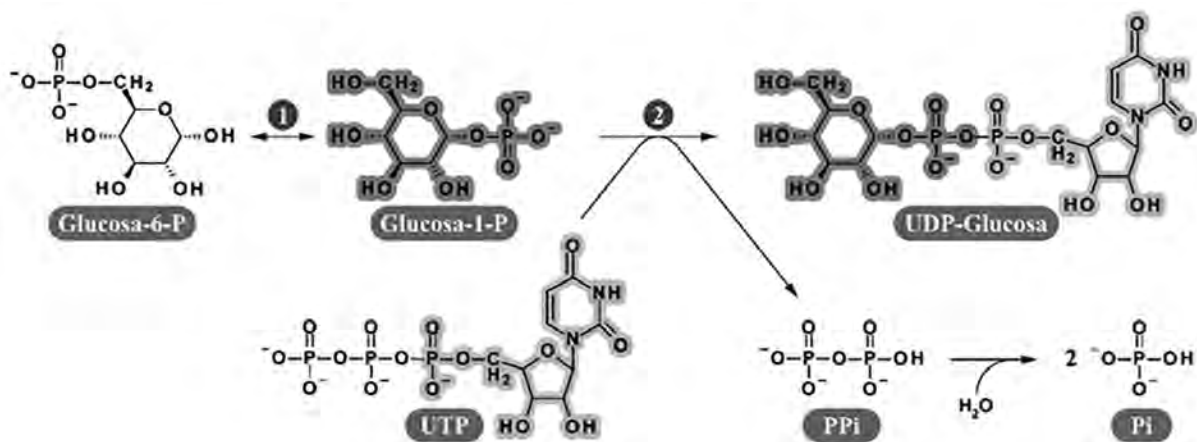


Figura 5.6. Formación de la UDP-glucosa

Las enzimas que intervienen son: [1] fosfoglucomutasa, y [2] UDP-glucosa pirofosforilasa. UDP, uridina difosfato; UTP, uridina trifosfato; PPi, pirofosfato inorgánico; Pi, fosfato inorgánico.

de su propia reacción; o sea, es sustrato y, al mismo tiempo, enzima. Después, la glucógeno sintetasa se une a la glucogenina para formar un complejo en el cual se van uniendo otras glucosas sobre la primera hasta tener un número suficiente (mayor de siete), momento en que la glucógeno sintetasa es liberada del complejo.

Regulación de la glucogénesis y de la glucogólisis

La síntesis y la degradación del glucógeno son procesos que están recíprocamente regulados por la acción hormonal: la insulina estimula la síntesis, mientras que la adrenalina y el glucagón estimulan la degradación. Las hormonas regulan la actividad de las enzimas controladoras de los procesos mediante modificaciones covalentes. La enzima glucógeno sintetasa existe en dos formas, dependiendo de su estado de fosforilación: la forma activa desfosforilada, llamada glucógeno sintetasa *a*, y la forma inactiva fosforilada, llamada glucógeno sintetasa *b*. La fosforilación (inactivación) de la sintetasa es realizada por una proteína quinasa, y la desfosforilación (activación) por una fosfoproteína fosfatasa. Las acciones de la proteína quinasa y de la fosfoproteína fosfatasa son reguladas por acción hormonal: la insulina actúa estimulando la desfosforilación de la glucógeno sintetasa, tornándola

activa y favoreciendo la síntesis de glucógeno. El receptor de la insulina es una proteína quinasa que se autofosforila y contiene dos cadenas *a* idénticas, las cuales quedan expuestas en el exterior de la membrana plasmática y son el sitio de unión de la insulina, y dos cadenas *b* del lado citosólico de la membrana con capacidad fosforilante. La proteína quinasa autofosforilada por acción de la insulina queda activada para fosforilar otras proteínas que van a causar los efectos intracelulares de la insulina, alterando la actividad de una o más enzimas.

La degradación del glucógeno es regulada por una enzima también sensible a la acción hormonal, la glucógeno fosforilasa, de forma inversa a la regulación que ocurre en la glucógeno sintetasa. Así, la fosforilasa debe estar fosforilada para estar activa, esto es, para catalizar la degradación del glucógeno. La fosforilación de la fosforilasa se realiza por una proteína quinasa dependiente de AMP cíclico (cAMP). El cAMP es producido a partir de ATP por acción de la enzima adenilciclase, presente en la membrana plasmática. Esta enzima de membrana es activada por la interacción de la adrenalina o del glucagón con su respectivo receptor en la membrana. El cAMP activa las proteínas quinasas para que estas fosforilen la fosforilasa quinasa. Esta, a su vez, fosforila la fosforilasa, volviéndola activa. Las condiciones reguladoras del metabolismo del glucógeno se presentan en la **Tabla 5.2**.

Tabla 5.2 Condiciones metabólicas en la síntesis y degradación del glucógeno

Evento	Síntesis	Degradación
Estado muscular	Reposo	Contracción
Estado hepático	Glucogénesis (↑ ATP)	Glucogenólisis (↓ ATP)
Condición metabólica	↑ Glucosa-6-fosfato	↓ Glucosa-6-fosfato
Hormona actuante	Insulina (↓ cAMP)	Glucagón (↑ cAMP)
Efecto hormonal	↓ Gluconeogénesis	↑ Gluconeogénesis

Metabolismo de la glucosa

La importancia de la glucosa en el metabolismo está relacionada con las siguientes funciones: (a) fuente de energía para todas las células, en especial para el tejido nervioso, los eritrocitos, la médula renal, los testículos y los tejidos embrionarios; (b) fuente de glicerol-3-fosfato para la biosíntesis de triglicéridos en el tejido adiposo; (c) mantener la adecuada concentración de los intermediarios del ciclo de Krebs; (d) fuente de energía para la contracción del músculo esquelético en condiciones aeróbicas y anaeróbicas; (e) precursora de la lactosa en la glándula mamaria; (f) única fuente de energía para el feto durante la gestación; (g) fuente de ácido ascórbico en la mayoría de los mamíferos; (h) fuente de compuestos conjugantes para permitir la solubilización de productos finales del metabolismo y de productos exógenos. Al efecto de cumplir parte de esas funciones la glucosa puede ser oxidada mediante varias vías posibles: la ruta más común es la oxidación vía glucólisis, para producir piruvato en condiciones aeróbicas o lactato en condiciones anaeróbicas; también puede seguir una oxidación alternativa vía pentosas fosfato o vía ácido ascórbico. En condiciones de balance energético positivo la glucosa se almacena en forma de glucógeno.

Rutas oxidativas de la glucosa: glucólisis

La glucólisis fue la primera vía metabólica en ser dilucidada. Los trabajos fueron iniciados por Büchner, en 1897, con el descubrimiento de la fermentación alcohólica de la glucosa por las levaduras, y terminaron con la total elucidación de la vía por Lipmann y Kalckar, en 1941. En algunos tejidos de mamíferos, como los eritrocitos, el cerebro, la médula renal y los espermatozoides, la glucosa es la única fuente de energía. Otros tejidos pueden usar alternativamente

combustibles tales como cuerpos cetónicos o ácidos grasos. La glucosa suministra energía a las células a través de la ruta oxidativa de la glucólisis, constituyendo la más importante vía catabólica de la glucosa. La glucólisis puede ser aeróbica o anaeróbica, dependiendo de la disponibilidad de oxígeno en las células. En los animales superiores ocurre generalmente glucólisis aeróbica. Sin embargo, existen algunas células en los animales con capacidad para realizar glucólisis anaeróbica, como los eritrocitos, las células del músculo estriado, la retina y el cerebro. La glucólisis es realizada en el citosol y su producto final es el piruvato, en condiciones aeróbicas, o el lactato, en condiciones anaeróbicas. Hasta la formación del piruvato la glucólisis aeróbica consta de diez reacciones. Puede considerarse que la vía está compuesta por dos fases: (a) fase preparatoria, en la cual la glucosa es fosforilada y convertida en su isómero fructosa, terminando con la quiebra de esta molécula para formar dos triosas fosfato (**Figura 5.7A**), y (b) fase oxidativa, en la que se produce ATP mediante el aprovechamiento de la energía de oxidación para fosforilar ADP (**Figura 5.7B**).

Fase preparatoria de la glucólisis

Para ingresar en cualquier vía metabólica la glucosa debe ser fosforilada en el interior de la célula. La reacción es catalizada en todas las células por la enzima hexoquinasa y constituye la primera reacción de la glucólisis. El hígado, que recibe vía portal la mayoría de los sustratos absorbidos en el intestino, posee un mecanismo especial para poder absorber glucosa en grandes cantidades durante el período posprandial, mediante la enzima glucoquinasa. Las enzimas hexoquinasa y glucoquinasa catalizan la misma reacción de fosforilación de la glucosa (**Figura 5.7A**, paso 1). Las dos enzimas requieren Mg^{2+} como cofactor. La hexoquinasa predomina en todas las células, excepto



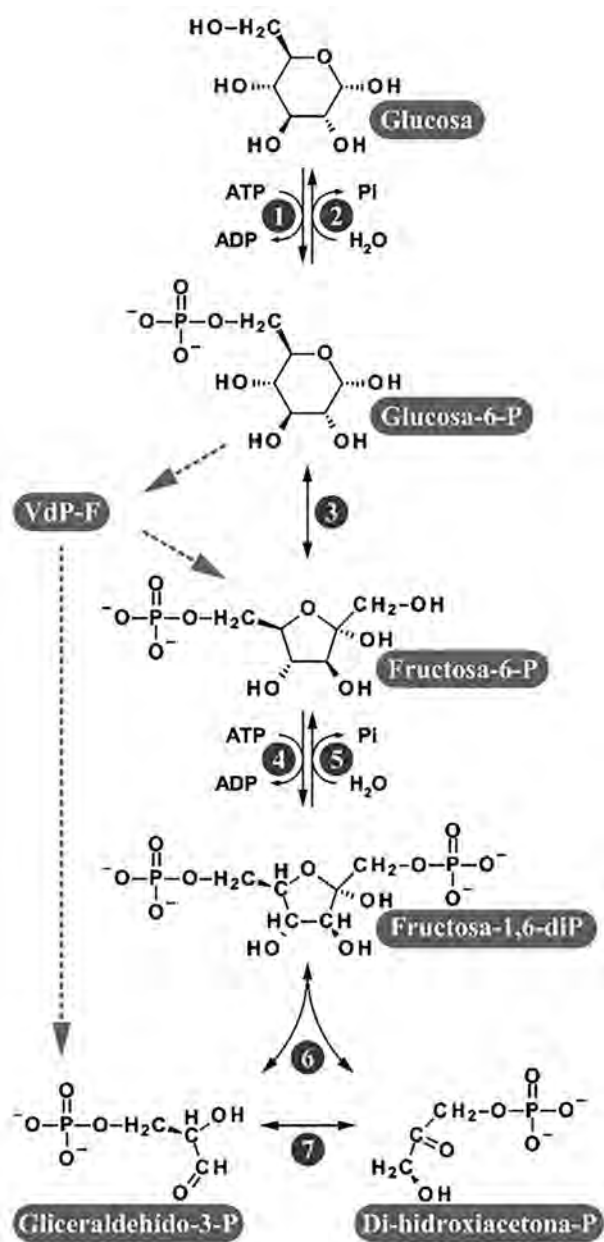


Figura 5.7A. Reacciones de la fase preparatoria de la glucólisis

La ruta glucolítica comprende las etapas 1→3→4→6→7, mientras que la ruta gluconeogénica comprende las etapas 7→6→5→3→2. Las interconexiones con la vía de las pentosas fosfato (VdP-F), que se muestra en la Figura 5-9, están indicadas por flechas punteadas. Las enzimas participantes son: [1] hexoquinasa (glucoquinasa en el hígado), [2] glucosa-6 fosfatasa, [3] fosfoglucoisomerasa, [4] fosfofructoquinasa, [5] difosfofructosa fosfatasa, [6] aldolasa, y [7] triosa fosfato isomerasa.

en los hepatocitos, y tiene especificidad relativa, o sea, puede fosforilar cualquier hexosa, mientras que

la glucoquinasa es exclusiva del hígado y tiene como único sustrato la glucosa (especificidad absoluta). Los ruminantes, que absorben cantidades mínimas de glucosa por vía intestinal, no poseen la glucoquinasa. La diferencia entre hexoquinasa y glucoquinasa está determinada por sus características cinéticas: (a) la constante de Michaelis (K_M) de la hexoquinasa es cien veces menor que la K_M de la glucoquinasa (0,1 y 10 mM, respectivamente); (b) la hexoquinasa es inhibida por el producto de la reacción (glucosa-6-fosfato), mientras que la glucoquinasa no sufre esta inhibición. Esas características hacen que la hexoquinasa no actúe en concentraciones de glucosa superiores a 1 mM y la glucoquinasa solamente se satura con concentraciones de glucosa mayores de 12 mM. La concentración media de glucosa en la sangre periférica está entre 4 y 5 mM. La concentración de glucosa en la sangre portal en estado posprandial puede ser hasta dos veces mayor. La hexoquinasa es una de las enzimas regulatorias de la vía glucolítica, siendo inhibida por su producto, la glucosa-6-fosfato, que actúa como modulador negativo.

Fase oxidativa de la glucólisis

En la fase preparatoria de la glucólisis se forman dos moléculas de gliceraldehído-3-fosfato por cada molécula de glucosa, las cuales entran en la fase oxidativa o fase productora de energía de la glucólisis hasta piruvato (**Figura 5.7B**). En esta fase se produce una molécula de NADH y dos de ATP por cada molécula de gliceraldehído-3-fosfato.

Glucólisis anaeróbica

En condiciones anaeróbicas o en células sin mitocondrias (eritrocitos) el piruvato es reducido a lactato a fin de consumir el NADH producido en la fase oxidativa, para que la ruta no se detenga por acúmulo de esta coenzima reducida, que no puede ser reoxidada en condiciones anaeróbicas (**Figura 5.7B**, paso 13). La enzima que cataliza esta reacción, lactato deshidrogenasa (LDH), existe en cinco formas isoenzimáticas que tienen el mismo peso molecular y están formadas por cuatro subunidades de 33,5 kDa cada una. Las subunidades tienen dos formas posibles: forma H, predominante en músculo cardíaco, y forma M, predominante en músculo esquelético. Así, las cinco isoenzimas pueden ser M_4 , M_3H , M_2H_2 , MH_3 o H_4 . Cada una de ellas se diferencia por la velocidad de reacción y por la K_M . Las isoenzimas con predominancia de forma

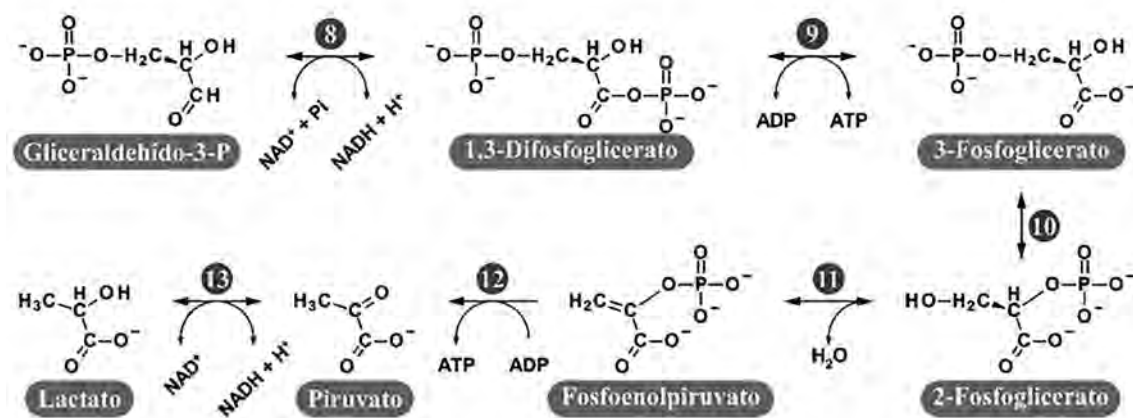


Figura 5.7B. Reacciones de la fase oxidativa de la glucólisis

La ruta glucolítica comprende las etapas 8→9→10→11→12→13, mientras que la ruta gluconeogénica comprende las etapas 11→10→9→8. Las enzimas que intervienen son: [8] gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, [9] fosfoglicerato quinasa, [10] fosfoglicerato mutasa, [11] enolasa, [12] piruvato quinasa y [13] lactato deshidrogenasa. La glucólisis aeróbica termina en el piruvato. La reacción 13 ocurre apenas en situaciones de anaerobiosis.

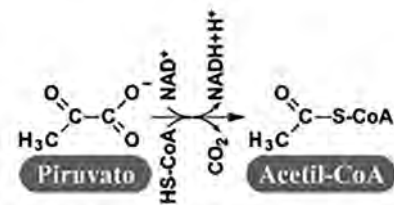
M tienen menor valor de K_M y mayor velocidad de reacción, y las que tienen predominancia de forma H tienen mayor valor de K_M y menor velocidad de reacción. Los niveles sanguíneos de LDH pueden estar aumentados anormalmente en casos de lesión hepática o de músculo cardíaco. Casos de lesiones específicas pueden ser identificados mediante la caracterización de las formas isoenzimáticas de LDH por electroforesis. El lactato no puede ser utilizado por las células en condiciones anaeróbicas y, por tanto, debe seguir para la sangre e ir al hígado, único órgano capaz de utilizarlo, sea para oxidarlo completamente hasta CO_2 y H_2O para producción de energía, sea para utilizarlo como precursor de glucosa en la ruta de la gluconeogénesis. La glucosa nueva producida en el hígado puede retornar al músculo o a los eritrocitos para ser utilizada como combustible. Ese reciclaje del lactato se conoce como ‘ciclo de Cori’.

Destino del piruvato

El producto final de la glucólisis, el piruvato, puede seguir esencialmente tres rutas:

(a) En condiciones aeróbicas, el piruvato es oxidado y descarboxilado en la mitocondria para generar acetil-CoA, que puede ser oxidado completamente en el ciclo de Krebs hasta CO_2 y H_2O , con producción de energía (ATP). La reacción de descarboxilación/

oxidación del piruvato es indispensable para que este ciclo ocurra. Esa reacción es catalizada por la piruvato deshidrogenasa, un complejo con peso molecular total de 7.000 kDa, compuesto por tres enzimas y cinco coenzimas. La reacción ocurre en cinco etapas, pero en general se puede escribir así:



La piruvato deshidrogenasa es una enzima alostérica y tiene como moduladores positivos ADP y Ca^{2+} , y como modulador negativo ATP. Las tres enzimas del complejo son piruvato deshidrogenasa (E_1), di-hidrolipoil-transacetilasa (E_2) y di-hidrolipoil-deshidrogenasa (E_3), esta última una flavoproteína. Las cinco coenzimas son: tiamina pirofosfato (TPP), NAD, FAD, coenzima A y lipoil-lisina.

(b) En células bajo condiciones anaeróbicas o en ciertas células del organismo, el piruvato sufre reducción para producir lactato, utilizando el NADH generado en la fase oxidativa. Esta reacción ocurre obligatoriamente en los eritrocitos, células que, a pesar de tener medio aeróbico, carecen de mitocondrias. También ocurre

eventualmente en el músculo esquelético durante el ejercicio prolongado y en otros tejidos, como la retina, o en situaciones patológicas que causan hipoxia, como en anemia severa o disturbios pulmonares o circulatorios.

(c) En ciertas condiciones metabólicas el piruvato puede servir de precursor de otros compuestos, como aminoácidos y glucosa (gluconeogénesis).

Ruta alternativa de oxidación de la glucosa: vía de las pentosas fosfato

La principal ruta de oxidación de la glucosa es la glucólisis, pero existen rutas alternativas o secundarias que producen metabolitos intermediarios necesarios para la célula. La vía de las pentosas fosfato, también conocida como ruta del fosfogluconato, es una ruta alternativa de oxidación de la glucosa (**Figura 5.8**). Así como la glucólisis, la vía de las pentosas fosfato también se realiza en el citosol, con las siguientes finalidades metabólicas: (a) generar potencial de reducción extramitocondrial en la forma de NADPH, coenzima necesaria para la biosíntesis reductiva de varias biomoléculas, en especial ácidos grasos y esteroides, principalmente en hígado, glándula mamaria y córtex adrenal; en el eritrocito la NADPH participa en la reducción del peróxido de hidrógeno que se forma debido a la presencia de oxígeno; (b) generar ribosa-5-fosfato, necesaria para la biosíntesis de los ácidos nucleicos; (c) metabolizar las pentosas que ingresan en el metabolismo procedentes de sustratos alimenticios, para que puedan entrar en la vía glucolítica como hexosas.

La vía de las pentosas fosfato puede ser visualizada como la oxidación de tres moléculas de glucosa ($3 \times 6 \text{ C} = 18 \text{ C}$) cuyos productos finales son tres moléculas de CO_2 ($3 \times 1 \text{ C} = 3 \text{ C}$) y tres moléculas de la pentosa ribulosa-5-P ($3 \times 5 \text{ C} = 15 \text{ C}$). Estas tres moléculas pueden transformarse, finalmente, en dos moléculas de fructosa-6-P ($2 \times 6 \text{ C} = 12 \text{ C}$) y una molécula de gliceraldehído-3-P ($1 \times 3 \text{ C} = 3 \text{ C}$), las cuales pueden retornar a la ruta glucolítica (**Figura 5.7A**). Bajo algunas condiciones metabólicas la ruta puede terminar aquí, pues están cumplidos los objetivos metabólicos de producir NADPH y ribosa. En otras circunstancias metabólicas, cuando son bajas las necesidades de ribosa o de NADPH, la ruta puede proseguir para una segunda fase constituida por transformaciones reversibles entre aldosas y cetosas.

La ruta del fosfogluconato es bastante activa en el eritrocito, donde tiene como objetivo prevenir la oxidación de los ácidos grasos insaturados de la membrana plasmática, situación debida a la intensa interacción de la membrana con moléculas de O_2 , y para mantener el estado reducido del átomo de hierro de la hemoglobina (estado ferroso, Fe^{2+}). Esas reducciones están garantizadas por la producción de NADPH en la vía de las pentosas-fosfato. La coenzima NADPH es necesaria para la acción de la enzima glutatión reductasa, que reduce el glutatión oxidado (**Figura 5.9**). El glutatión es un tripéptido ($\gamma\text{Glu-Cys-Gly}$) que impide la oxidación de los ácidos grasos de la membrana, causada por el aumento en los niveles de H_2O_2 , a expensas de su propia oxidación. Esta oxidación del glutatión es catalizada por la enzima glutatión peroxidasa, teniendo como cofactor el selenio.

Ruta alternativa de oxidación de la glucosa: ruta del glucuronato

La glucosa puede ser oxidada por otra vía secundaria que lleva a la formación de glucuronato y, eventualmente, a ácido L-ascórbico o vitamina C. El glucuronato es un importante compuesto que participa en la detoxificación y excreción de sustancias orgánicas. Esta vía se inicia con la formación de UDP-glucosa (**Figura 5.6**) que posteriormente es convertida en glucuronato.

El glucuronato puede actuar como agente desintoxicante en el catabolismo, pues puede ser conjugado con diferentes metabolitos a fin de facilitar la excreción de la sustancia mediante el aumento de su polaridad y, por tanto, de su solubilidad, a ejemplo de lo que ocurre en la metabolización de la bilirrubina (**Figura 3.7**). Otra alternativa es actuar como molécula precursora del ácido L-ascórbico o vitamina C. Primates, cobayos, murciélagos y algunos peces y aves, carecen de la gulonolactona oxidasa, una de las enzimas de la síntesis del ácido L-ascórbico (**Figura 5.10**) y dependen de la dieta para suplir sus necesidades de vitamina C.

La oxidación total del acetyl-CoA: ciclo de Krebs

Entre los procesos oxidativos de las moléculas orgánicas destinados a la obtención de energía en las células, existen aquellos que corresponden a la oxidación total,

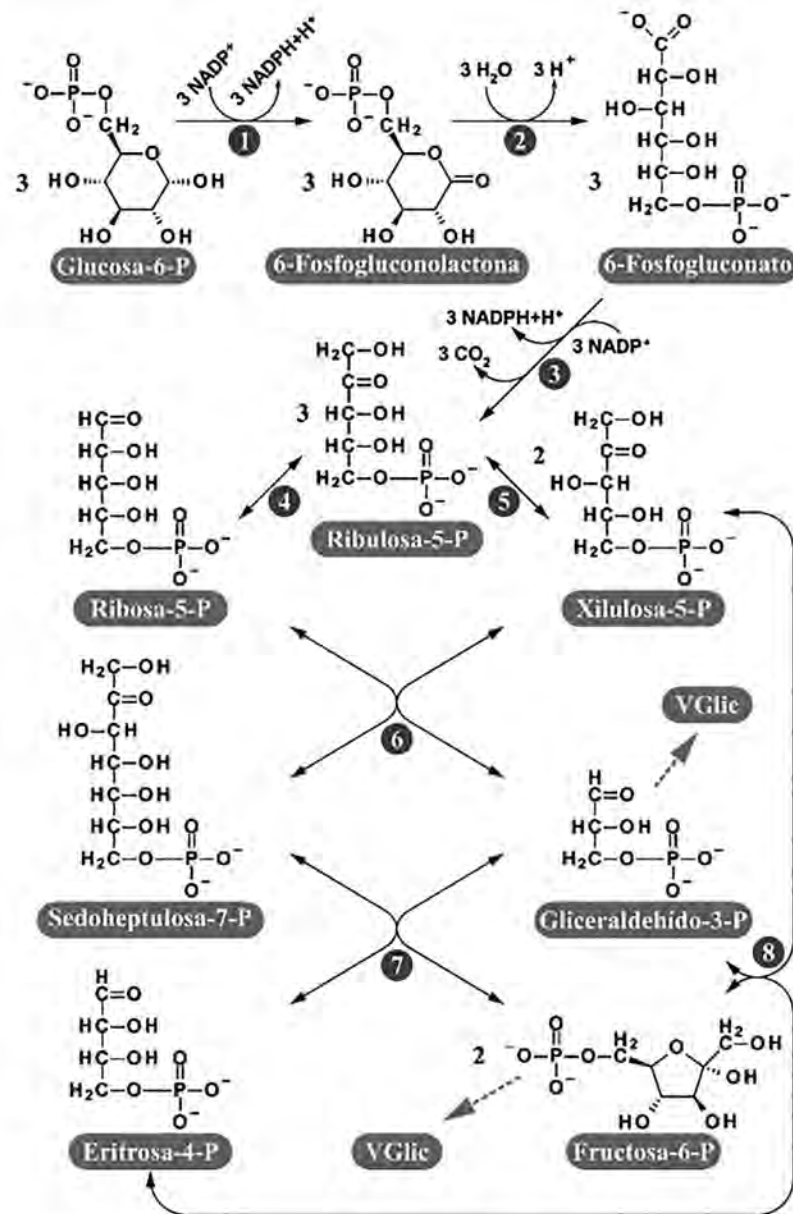


Figura 5.8. Vía de las pentosas fosfato

Además del papel importante en la generación de NADPH + H⁺, esta vía también sirve en la generación de ribosa-5-fosfato para la síntesis *de novo* de nucleótidos de ADN y ARN. Las interconexiones con la vía glicolítica (VGlic), que se muestra en la Figura 5.7A, están indicadas por flechas punteadas. Las enzimas participantes son: [1] glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, [2] 6-fosfogluconolactonasa, [3] 6-fosfogluconato deshidrogenasa, [4] ribulosa-5-fosfato isomerasa, [5] ribulosa-5-fosfato epimerasa, [6] transcetolasa [7] transaldolasa y [8] transcetolasa.

en que ocurre el consumo final del O₂ en el organismo. Tales procesos son conocidos como ‘respiración celular’. En esos procesos el acetil-CoA proveniente de la oxidación de los glúcidos, de los ácidos grasos y de algunos aminoácidos, entra en el ciclo de Krebs para su oxidación total hasta CO₂. Esta vía metabólica, también

conocida como ciclo de los ácidos tricarbóxicos o ciclo del ácido cítrico, fue propuesta por Hans Krebs en 1937. La energía obtenida a partir de la oxidación del acetil-CoA es conservada en la forma de coenzimas reducidas, NADH y FADH₂, las cuales, en procesos secuenciales, ceden sus electrones a varias moléculas

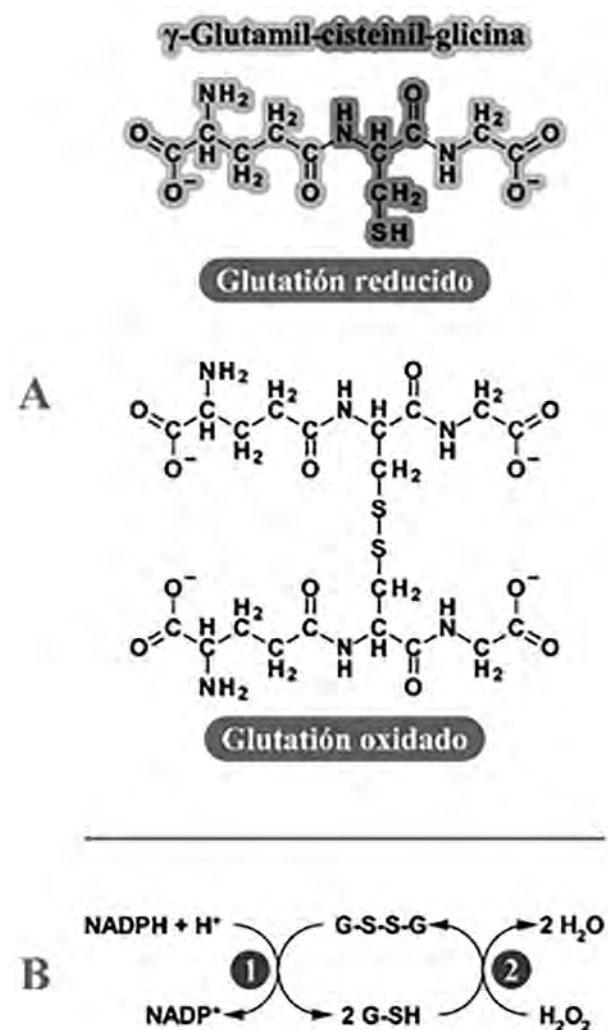


Figura 5.9. Estructura y función del glutatión

El glutatión es un tripéptido compuesto por los aminoácidos glutamato, cisteína y glicina, que presenta actividad antioxidante. En A se muestran las estructuras de la forma reducida y de la forma oxidada; en B, las reacciones en las cuales dos moléculas de glutatión reducido (G-SH) son oxidadas y transfieren dos átomos de hidrógeno para el peróxido de hidrógeno, que es convertido en dos moléculas de agua. Posteriormente, el glutatión oxidado (G-S-S-G) puede ser nuevamente reducido a costa del NADPH + H⁺. Las enzimas mostradas en B son: [1] glutatión reductasa y [2] glutatión peroxidasa.

receptoras en la llamada cadena respiratoria, para reducir el O₂ y producir energía y H₂O. En los procesos de oxidorreducción consecutivos realizados en la cadena respiratoria se libera energía, que es aprovechada en un proceso acoplado llamado fosforilación oxidativa, con producción de ATP. Así, el ciclo de Krebs, junto con la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa, forman parte de la respiración celular, en la cual se

produce la mayor parte del ATP del organismo. El ciclo de Krebs es realizado por un complejo multienzimático localizado en la matriz mitocondrial y en la membrana mitocondrial interna, donde ocurren ocho reacciones enzimáticas (**Figura 5.11A**).

Los compuestos intermediarios del ciclo deben estar en concentraciones adecuadas para que el ciclo pueda ocurrir. En la primera reacción del ciclo el oxalacetato (OAA) se condensa con acetil-CoA para formar ácido cítrico. El OAA constituye uno de los principales compuestos limitantes de la velocidad con que el ciclo se realiza. Todos los compuestos intermediarios pueden eventualmente salir del ciclo y servir como precursores de otras moléculas en determinadas condiciones metabólicas. De las ocho reacciones del ciclo, cuatro son oxidaciones que llevan a la formación de coenzimas reducidas. En cada vuelta del ciclo se puede considerar que, virtualmente, el acetil-CoA es oxidado hasta dos moléculas de CO₂ y una de H₂O, siendo producidas también tres moléculas de NADH + H⁺ y una de FADH₂, además de una molécula de GTP, equivalente a un ATP (**Figura 5.11B**).

Regulación del ciclo de Krebs

La regulación del ciclo de Krebs es bastante compleja y tiene los siguientes puntos de control: (1) complejo piruvato deshidrogenasa, cuya reacción es responsable de la producción de acetil-CoA. Este complejo enzimático es regulado alostéricamente y covalentemente. El control alostérico ocurre debido a la inhibición ejercida por el ATP, a los productos de la reacción (acetil-CoA y NADH) y a los ácidos grasos de cadena larga, así como a la estimulación ejercida por AMP y por NAD⁺. Eso significa que el complejo es inhibido cuando hay oferta de combustibles en la célula, y activado cuando faltan. El control covalente, segundo nivel de regulación del complejo, ocurre mediante fosforilación reversible de la enzima E₁, por una proteína quinasa específica que causa inactivación del complejo enzimático. El complejo piruvato deshidrogenasa es activado mediante desfosforilación por una fosfoproteína fosfatasa específica. La fosforilación (inhibición) del complejo ocurre a expensas del ATP, hecho coherente con la regulación alostérica, pues el ATP es modulador negativo del complejo. (2) Enzima citrato sintetasa y sus dos sustratos, acetil-CoA y oxalacetato. El ATP inhibe la enzima, y el ADP revierte la inhibición. El citrato, producto de la reacción, es un metabolito que

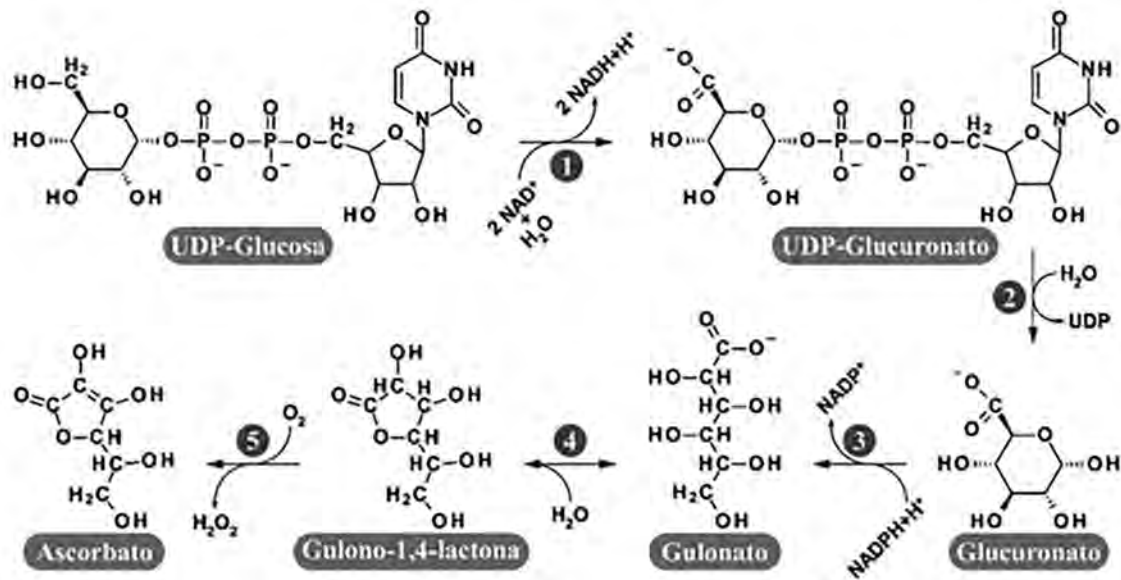


Figura 5.10. Formación del glucuronato y del ácido ascórbico

Las etapas previas a la biosíntesis de la UDP-glucosa se muestran en la Figura 5.6. Los primates, las cobayas (*Cavia porcellus*) y los murciélagos no tienen actividad de la enzima gulonolactona oxidasa, por lo que dependen de la vitamina C de la dieta. Las enzimas participantes son: [1] UDP-glucosa deshidrogenasa, [2] UDP-glucuronidasa, [3] glucuronato reductasa, [4] gulonolactonasa y [5] gulonolactona oxidasa.

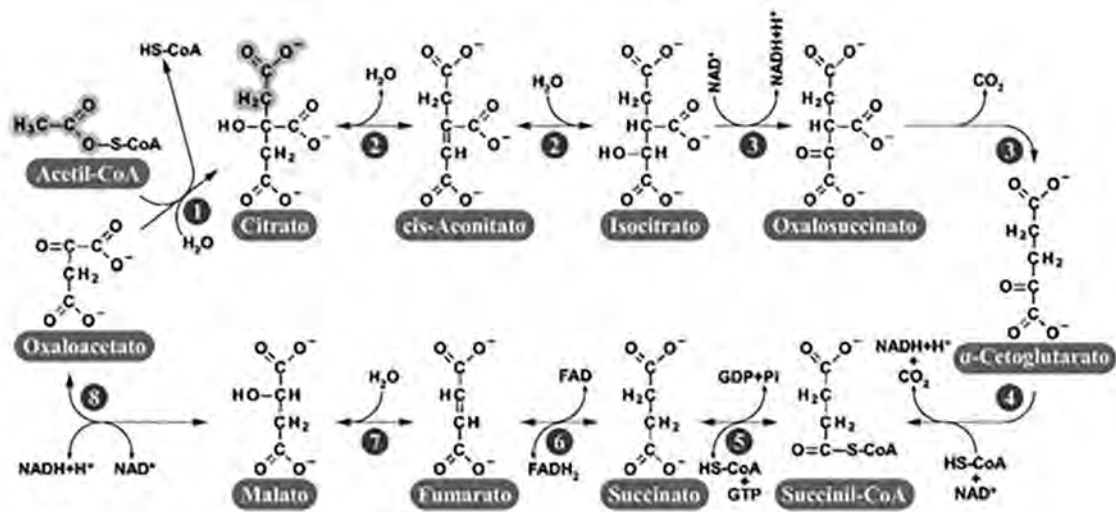


Figura 5.11A. Ciclo de Krebs

GDP, guanosa difosfato; GTP, guanosa trifosfato; Pi, fosfato inorgánico. Las enzimas participantes son: [1] citrato sintetasa, [2] aconitasa, [3] isocitrato deshidrogenasa, [4] α-cetoglutarato deshidrogenasa, [5] succinil-CoA sintetasa, [6] succinato deshidrogenasa, [7] fumarasa, y [8] malato deshidrogenasa.

puede salir para el citosol y funcionar como modulador alostérico negativo de la glucólisis, afectando la actividad de la enzima PFK-1. (3) Enzimas isocitrato deshidrogenasa y cetoglutarato deshidrogenasa. Estas enzimas catalizan reacciones altamente exergónicas

en el ciclo de Krebs, estando comprometidas en reacciones de oxidorreducción. (4) Concentración de los metabolitos intermedios, la cual está en función de las necesidades metabólicas del organismo y la disponibilidad de nutrientes.

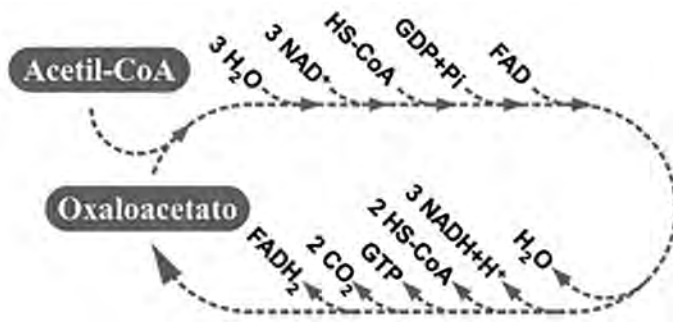
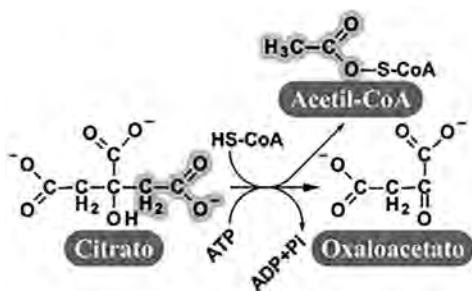


Figura 5.11B. Esquema general del ciclo de Krebs

El ciclo de Krebs consume dos moléculas de agua y una molécula de acetil-CoA (equivalente a dos átomos de carbono). Al mismo tiempo se producen tres moléculas de NADH + H⁺, una molécula de GTP y una de FADH₂. Dos átomos de carbono se eliminan en forma de dos moléculas de CO₂. GDP, guanosina difosfato; GTP, guanosina trifosfato; Pi, fosfato inorgánico.

Carácter anfibólico del ciclo de Krebs

El ciclo de Krebs actúa en el catabolismo oxidando el acetil-CoA, intermediario común en la oxidación de glúcidos, aminoácidos y ácidos grasos, pero también puede actuar en el suministro de precursores de las vías anabólicas, a partir de sus metabolitos intermediarios. Por tener rutas anabólicas que generan compuestos para procesos de biosíntesis y, al mismo tiempo, servir de ruta oxidativa, catabólica, el ciclo de Krebs es una vía anfibólica. Entre ejemplos de compuestos con función anabólica se pueden citar: (a) metabolitos del ciclo de Krebs, como precursores de aminoácidos (Figura 5.12); (b) oxalacetato, como precursor de glucosa, en las reacciones de la vía de la gluconeogénesis; (c) precursores de acetil-CoA para la síntesis de ácidos grasos, como la reacción catalizada por la ATP citrato liasa:



Reposición de los intermediarios del ciclo de Krebs

Cuando los intermediarios del ciclo de Krebs están en baja concentración, pueden ser repuestos mediante reacciones anapleróticas o de 'relleno'. Así, pueden ser

repuestos el oxalacetato y el malato, intermediarios cuyas concentraciones son limitantes para el funcionamiento del ciclo (Figura 5.13).

Balance energético del ciclo de Krebs

Con relación a la producción de energía en el ciclo de Krebs, puede hacerse un balance energético considerando que, por cada molécula de acetil-CoA que entra, se obtienen como productos finales 2 CO₂, 3 NADH, 3 H⁺, 1 FADH₂ y 1 GTP. El CO₂ es eliminado en la respiración y energéticamente no tiene valor, aunque tenga importancia en el equilibrio ácido-básico.

Las coenzimas reducidas van a la cadena de transporte de electrones para producir energía en una serie de transferencias electrónicas y generar, finalmente, ATP en las reacciones acopladas de la fosforilación oxidativa. En esos procesos, por cada NADH es posible obtener tres ATP, y por cada FADH₂ se obtienen dos ATP. Así, por cada dos moléculas de acetil-CoA (originadas de una molécula de glucosa) que se oxidan en el ciclo de Krebs, se producen veinticuatro ATP:

$$\begin{aligned}
 6 \text{ NADH} &= 18 \text{ ATP} \\
 2 \text{ FADH}_2 &= 4 \text{ ATP} \\
 2 \text{ GTP} &= 2 \text{ ATP} \\
 \text{Total} &= 24 \text{ ATP}
 \end{aligned}$$

Considerando la oxidación total de un mol de glucosa, a través de la glucólisis aeróbica, más la oxidación del piruvato y la del acetil-CoA en el ciclo

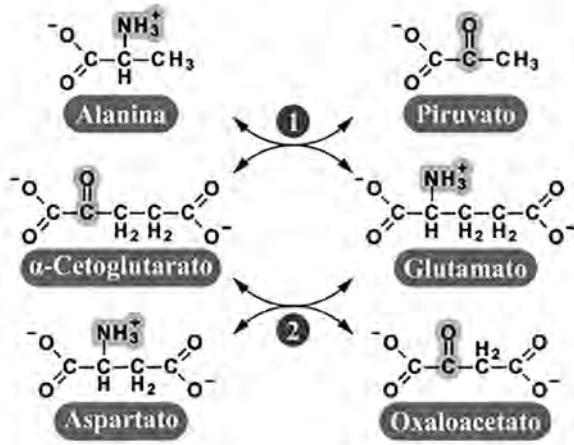


Figura 5.12. Interconversión de intermediarios del ciclo de Krebs y del piruvato en aminoácidos

Los grupos amino (de los aminoácidos) y ceto (de los α-cetoácidos) que son interconvertidos están resaltados en fondo gris. Es importante señalar que las dos reacciones son independientes, presentadas en conjunto para resaltar el papel central del α-cetoglutarato y del glutamato. Las enzimas participantes son: [1] alanina aminotransferasa (ALT) y [2] aspartato aminotransferasa (AST).

de Krebs, la producción total de ATP obtenida en los tres procesos es la siguiente:

$$2 \text{ ATP} + 2 \text{ NADH} = 8 \text{ ATP (glucólisis aeróbica, 1 glucosa)}$$

$$2 \text{ NADH} = 6 \text{ ATP (oxidación del piruvato, 2 piruvatos)}$$

$$24 \text{ ATP (ciclo de Krebs, 2 acetil CoA)}$$

$$\text{Total} = 38 \text{ ATP}$$

Haciendo el balance energético de la oxidación total de la glucosa en las células, se tiene que la generación de 38 ATP consume: $38 \times 30,5 \text{ kJ/mol} = 1.159 \text{ kJ/mol}$. Considerando que la energía de combustión total de la glucosa liberada en un calorímetro es de 2.840 kJ/mol , significa que el proceso de oxidación de la glucosa en las células representa una eficiencia de conservación de la energía de $\approx 41 \%$ ($1.159/2.840$).

Cadena respiratoria: la síntesis de ATP

La fosforilación oxidativa es la síntesis de ATP realizada en la mitocondria, gracias a la energía proveniente del

transporte de electrones entre moléculas receptoras y donadoras, en reacciones de oxidorreducción. Tales electrones, a su vez, provienen de los procesos oxidativos de las vías catabólicas de glúcidos, ácidos grasos y aminoácidos. Los procesos de fosforilación oxidativa y transporte de electrones ocurren simultáneamente y de forma acoplada, o sea, el flujo de electrones presiona para que la fosforilación ocurra. Esta constituye la fuente de ATP más importante en el organismo animal (**Figura 5.14**). Existe otra forma de producción de ATP que se realiza en otras vías en el citosol o en la mitocondria que, comparativamente con la cadena respiratoria, contribuye con poco ATP. Esta forma de fosforilación utiliza la energía de hidrólisis de los compuestos fosfatados o sulfatados de alta energía, o sea, aquellos en que la energía de hidrólisis de los grupos fosfato o sulfato es mayor que la energía de hidrólisis del ATP (mayor de 30 kJ/mol). Los principales compuestos son el 1,3-difosfoglicerato, el fosfoenolpiruvato y el succinil-CoA.

La cadena respiratoria (cadena de transporte de electrones + fosforilación oxidativa) envuelve la reducción del O_2 a H_2O utilizando los electrones donados por NADH y FADH_2 . En estos procesos se realiza la utilización final del oxígeno (respiración celular). Las enzimas de la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa se localizan en la membrana interna de la mitocondria, la cual es impermeable a moléculas pequeñas y a la mayoría de los iones, incluyendo H^+ . Las coenzimas reducidas (NADH, NADPH, FMNH_2 y FADH_2) producidas en los procesos oxidativos del citosol y la mitocondria (glucólisis, oxidación del piruvato, ciclo de Krebs, oxidación de los ácidos grasos y oxidación de los aminoácidos) ceden los electrones a una serie de compuestos transportadores que son reducidos y oxidados de forma secuencial, hasta entregar los electrones a su receptor final, el oxígeno, para la producción de agua.

La mayoría de los transportadores son proteínas integradas a la membrana interna mitocondrial con grupos prostéticos capaces de recibir y donar electrones. Cada componente de la cadena recibe electrones de un transportador precedente y los entrega al transportador que le sigue, en una serie de reacciones con secuencia específica (**Figura 5.14**). En los sistemas biológicos existen cuatro tipos de transferencia de electrones: (a) transferencia directa de electrones (ejemplo, reducción de Fe^{3+} en Fe^{2+}); (b) transferencia de un



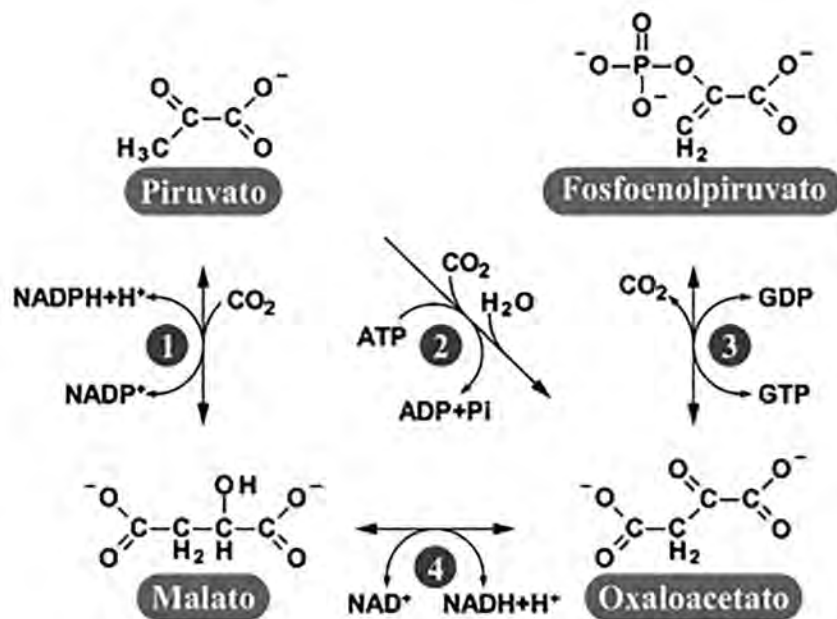


Figura 5.13. Reposición de los intermediarios del ciclo de Krebs

El piruvato y el fosfoenolpiruvato, originados por la vía glucolítica (Figura 5.7B), se pueden utilizar para restablecer el oxalacetato y el malato del ciclo de Krebs. Las enzimas participantes son: [1] enzima málica, [2] piruvato carboxilasa (usando Mn^{2+} como cofactor y biotina como coenzima), [3] fosfoenolpiruvato (PEP) carboxiquinasa, y [4] malato deshidrogenasa.

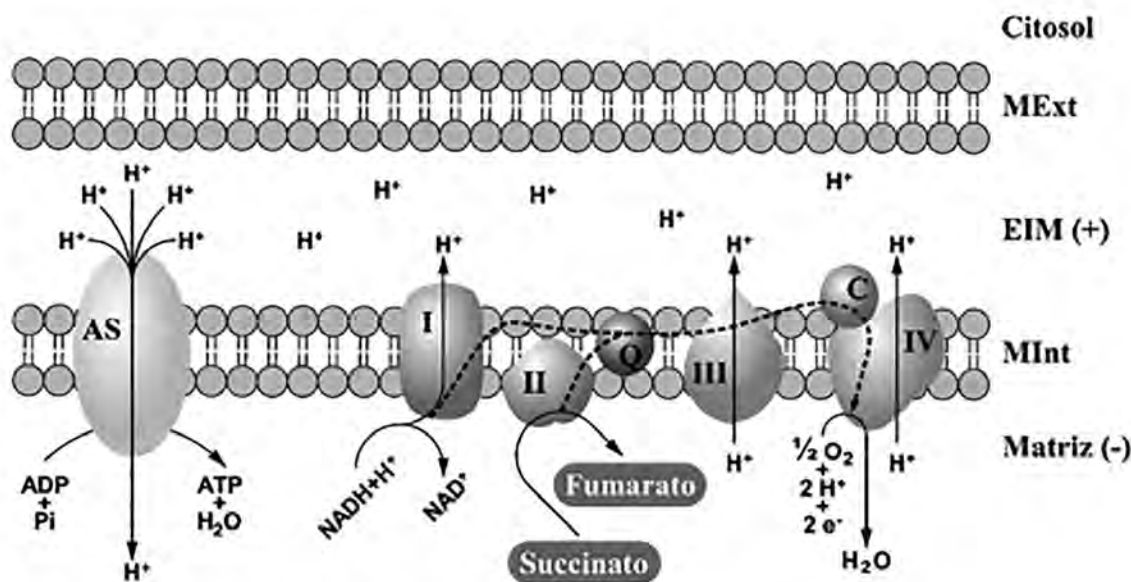


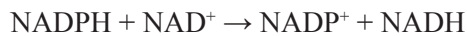
Figura 5.14. Teoría quimiosmótica de la fosforilación oxidativa

Los protones H^+ provenientes de $\text{NADH} + \text{H}^+$ y de FADH_2 (generados en el ciclo de Krebs) se trasladan al espacio intermembranal de la mitocondria (EIM), generando simultáneamente un potencial eléctrico (donde la matriz mitocondrial acumula carga negativa) y un gradiente de pH (con la matriz mitocondrial alcalina). Los protones H^+ acumulados retornan a la matriz mitocondrial a través de la ATP sintetasa (AS), siendo la energía de este flujo de protones H^+ utilizada para la fosforilación del ADP por un fosfato inorgánico (P_i), generando ATP. Esencialmente la ATP sintetasa funciona como una turbina movida a protones H^+ . Los electrones siguen a través de los diferentes complejos proteicos (I a IV) de la ubiquinona (coenzima Q) y de los citocromos (C), colectivamente llamados cadena transportadora de electrones, presentes en la membrana interna de la mitocondria (MIInt), hasta que se transfieren a una molécula de agua (línea punteada). Es este flujo de electrones el que proporciona la energía necesaria para el bombeo de los protones H^+ . Mext, membrana externa de la mitocondria; Q, ubiquinona (coenzima Q); C, citocromo.

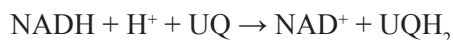
átomo de H ($H^+ + e^-$); (c) transferencia de un ion hidruro (H^-) que contiene H^+ y $2e^-$; y (d) combinación directa de un reductor orgánico con O_2 . De estos tipos de transferencia los tres primeros ocurren en la cadena respiratoria.

Secuencia de la cadena respiratoria

La coenzima reducida NADH es el primer compuesto de la cadena, pues ella concentra los electrones de muchos sustratos de procesos oxidativos celulares. El NADPH transfiere los electrones para NAD^+ , formando $NADH + H^+$, en una reacción catalizada por la enzima piridina nucleótido transhidrogenasa:

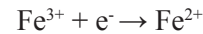


Los electrones (transportados como H) del NADH son recibidos por la ubiquinona o coenzima Q (UQ), una benzoquinona liposoluble presente en todos los animales, cuyo grupo quinona puede estar oxidado o reducido. Como la ubiquinona es una molécula pequeña que puede difundirse fácilmente a través de las membranas, es un eficiente transportador de electrones. La ubiquinona oxidada puede aceptar un electrón y convertirse en una semiquinona radical (UQH^\cdot) o aceptar dos electrones y formar la ubiquinona completamente reducida o ubiquinol (UQH_2). La transferencia de electrones del NADH para la ubiquinona requiere la enzima NADH deshidrogenasa, una flavoproteína ferrosulfurada que posee un grupo prostético de FMN (flavina mononucleótido) (complejo I). El FMN recibe los electrones del NADH y los transfiere para los átomos de Fe-S, que los entregan finalmente a la ubiquinona. La reacción catalizada por la NADH deshidrogenasa es la siguiente:

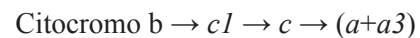


Las coenzimas flavínicas reducidas ($FADH_2$, $FMNH_2$) producidas en algunos procesos de oxidorreducción transfieren sus electrones directamente a la ubiquinona, que solo acepta electrones de grupos flavínicos. La enzima que transfiere los electrones de esos grupos flavínicos a la ubiquinona es la succinato deshidrogenasa (complejo II), única enzima del ciclo de Krebs que se encuentra integrada a la membrana interna de la mitocondria. Esta enzima posee un grupo prostético FAD y cuatro centros Fe-S. En las etapas siguientes de la cadena la ubiquinona cede

los electrones a una serie de citocromos, proteínas integradas a la membrana interna de la mitocondria, que transfieren electrones a través de sus grupos prostéticos de ferroprotoporfirina IX (grupo hemo), los cuales forman parte de sus estructuras, siendo similares a los núcleos prostéticos de la hemoglobina. Existen tres clases de citocromos (a, b, c), pero en todos ellos el proceso de oxidorreducción se realiza por cambios en la valencia de hierro del grupo hemo:



Los tres tipos de citocromos se diferencian por sus espectros de absorción de luz en la forma reducida (Fe^{2+}). La absorción es mayor a 600 nm en los citocromos a, a 560 nm en los citocromos b y a 550 nm en los citocromos c. La secuencia de transferencia de los electrones en los citocromos en la cadena respiratoria es la siguiente:

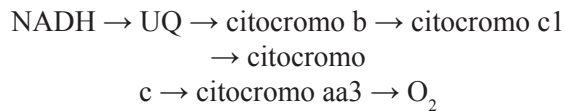


El paso de los electrones desde la ubiquinona hasta el citocromo c se conoce como complejo citocromo bc, o ubiquinona citocromo c oxidorreductasa (complejo III), conteniendo los citocromos b_{562} , b_{566} , c_1 , una proteína ferrosulfurada, y por lo menos seis subunidades de otra proteína. Las proteínas están asimétricamente instaladas en la membrana mitocondrial interna. La transferencia de electrones de la ubiquinona a los citocromos deja de ser en pares de H, pasando a ser en electrones simples (e^-). Los protones (H^+) restantes son bombeados para el espacio intermembranal utilizando la energía de la reacción de oxidorreducción y produciendo un gradiente de protones (potencial electroquímico transmembranal) (Figura 5.14). El núcleo de hierro de los citocromos no puede ligar el oxígeno, excepto el último citocromo de la cadena (citocromo $a + a_3$), que constituye el receptor biológico del oxígeno al final de la cadena respiratoria. Este citocromo recibe también el nombre de citocromo oxidasa (complejo IV) y consiste de una proteína oligomérica con peso molecular de 200 kDa, cuyo núcleo contiene, además del grupo hemo, dos átomos de Cu^+ , responsables de transferir los electrones al O_2 . El complejo citocromo oxidasa puede transportar grupos de cuatro electrones que reducen el O_2 . El flujo de esos electrones causa un movimiento de protones de la matriz para el espacio intermembranal, contribuyendo para el potencial electroquímico de protones:





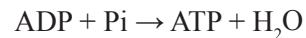
El paso de protones de la matriz mitocondrial al espacio intermembranal presiona el flujo de más electrones en la cadena y, por tanto, el bombeo de más protones para el espacio intermembranal. El ion cianuro (CN^{-}) inhibe la reoxidación de la citocromo oxidasa, bloquea la cadena respiratoria y causa anoxia tisular y muerte rápida. El sulfuro de hidrógeno (H_2S) ejerce una acción similar. La secuencia total de la transferencia electrónica desde NADH hasta O_2 es la siguiente:



Fosforilación oxidativa

Existen tres puntos de la cadena respiratoria en los cuales se genera suficiente cantidad de energía libre para fosforilar un mol de ADP, ocurriendo también, en esos puntos, formación de gradiente de protones: (a) entre NADH y ubiquinona (complejo I); (b) entre ubiquinona y citocromo c (complejo III); y (c) entre citocromo oxidasa y oxígeno (complejo IV). Los sustratos en los cuales participan flavoenzimas para su oxidación (complejo II) entregan los electrones directamente a la ubiquinona sin producir fosforilación, generando, en el proceso de transferencia hasta el oxígeno, solo dos ATP. El complejo enzimático ATP sintetasa está localizado en la membrana interna de la mitocondria y consta de dos partes denominadas factores F_1 y F_0 (**Figura 5.14**). El F_1 fue el primer factor descubierto (por Racker, en la década de 1960), mientras que el F_0 sufre inhibición por la oligomicina. El factor F_1 consta de seis subunidades mayores y de tres subunidades menores, localizadas en la periferia de la membrana interna, dirigidas hacia la matriz mitocondrial. La fracción F_0 está más integrada a la membrana del lado del espacio intermembranal y es la encargada de transportar los protones envueltos en el gradiente electroquímico del espacio intermembranal al interior de la matriz, transportador necesario pues la membrana interna es impermeable a los protones. La fracción F_0 forma un canal a través del cual fluyen pasivamente los protones a favor del gradiente, lo cual genera una fuerza que garantiza la fosforilación del ADP en la matriz de la mitocondria. El modelo actualmente aceptado para la fosforilación oxidativa es el del acoplamiento quimiosmótico, introducido por Mitchell en 1961.

Esta teoría señala que el acoplamiento sería realizado por un estado intermediario de aumento de energía, obtenido por un gradiente electroquímico (diferencia eléctrica debida al aumento de H^{+} y diferencia química debida a la disminución del pH) que se produce por el bombeo de iones de H^{+} al espacio intermembranal a través de la membrana interna de la mitocondria. Los iones H^{+} provienen de la cadena respiratoria cuando la ubiquinona entrega los electrones a los citocromos y deja los H^{+} libres para ser bombeados. La energía para el bombeo proviene de las variaciones de energía libre en las etapas de la cadena respiratoria. La matriz mitocondrial se vuelve alcalina con relación al espacio intermembranal. El gradiente electroquímico lleva a un estado energizado que impulsa la fosforilación del ADP con participación de la enzima ATP sintetasa F_1F_0 , en la membrana interna mitocondrial:



Desacopladores e inhibidores de la fosforilación oxidativa

Los agentes desacopladores de la fosforilación oxidativa son sustancias tóxicas que, aunque permiten el transporte de electrones en la cadena respiratoria, desacoplan la transmisión de energía de la cadena electrónica para la fosforilación oxidativa, impidiendo la formación de ATP. Los desacopladores estimulan la actividad de la cadena respiratoria y, por tanto, el consumo de oxígeno. Ejemplos de tales agentes son el 2,4-dinitrofenol, el dicumarol y el CCCP (carbonilcianeto-m-clorofenilhidrazona). En general, son sustancias liposolubles, con grupo ácido y anillo aromático, que pueden entrar en la matriz mitocondrial e impiden, mediante la disociación de H^{+} , la formación del gradiente electroquímico. Otro tipo de agentes desacopladores son las sustancias ionóforas, como valinomicina, que causan la degradación del estado de alta energía generado en el gradiente electroquímico, pues permiten el paso de cationes monovalentes como K^{+} a través de la membrana interna mitocondrial. Así, la energía generada por la cadena respiratoria debe ser gastada en bombear tales cationes de regreso al interior de la matriz mitocondrial, en vez de facilitar la fosforilación. Esos agentes no detienen la cadena respiratoria y, por tanto, no reducen el consumo de oxígeno.

Los agentes inhibidores de la fosforilación oxidativa son tóxicos que no solo impiden la fosforilación, sino

que también detienen la cadena respiratoria mediante la alteración de sus compuestos intermediarios. De esa forma no puede ser consumido el oxígeno, pues los electrones no llegan a su destinatario final y tampoco se produce ATP. Ejemplos de agentes inhibidores son la oligomicina, la rotenona, la actinomicina A, el cianuro, el ácido sulfhídrico y el monóxido de carbono.

Regulación de la fosforilación oxidativa

La velocidad con que el O₂ es consumido en la respiración celular está en función de la relación ATP/ADP. Cuando el ATP se gasta en los procesos biológicos que demandan energía esta relación disminuye porque aumenta la disponibilidad de ADP, lo cual hace que sea promovida la síntesis de ATP, esto lleva a un aumento en la respiración celular para mantener estable la relación, impidiendo que ocurran grandes fluctuaciones, aun en situaciones de extrema demanda energética. Los niveles de ADP y ATP no solamente controlan la velocidad de la respiración celular, sino también las vías de producción de coenzimas reducidas, como la glucólisis, la oxidación del piruvato y el ciclo de Krebs, actuando como moduladores alostéricos de varias enzimas en esas vías metabólicas.

Gluconeogénesis: biosíntesis de nueva glucosa

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

Gluconeogénesis a partir de piruvato

La conversión de piruvato en glucosa es la vía central de la gluconeogénesis. Esta vía comparte, en sentido inverso, siete de las diez reacciones de la glucólisis. Las tres reacciones restantes, no comunes a la glucólisis, son

irreversibles debido a su alta variación de energía libre. Son ellas: (a) conversión de fosfoenolpiruvato (PEP) en piruvato (**Figura 5.7B**, paso 12), (b) conversión de fructosa-6-fosfato en fructosa-1,6-difosfato (**Figura 5.7A**, paso 4) y (c) conversión de glucosa en glucosa-6-fosfato (**Figura 5.7A**, paso 1). Para que esas tres reacciones ocurran en sentido inverso, o sea, en el sentido de la gluconeogénesis, deben ser catalizadas por enzimas diferentes de las que actúan en la glucólisis o mediante diversas vías. Esas tres reacciones hacen que las vías de la gluconeogénesis y de la glucólisis sean irreversibles en la célula, siendo reguladas independientemente por enzimas específicas propias para cada ruta. El sentido inverso de las reacciones anteriores se consigue en las células mediante los mecanismos descritos a seguir.

Conversión de piruvato a PEP

Ocurre mediante un bypass (desvío) a través de la mitocondria (**Figura 5.15**). El piruvato entra en la mitocondria, donde es convertido en oxalacetato (OAA), en una reacción de carboxilación que consume ATP, catalizada por la enzima piruvato carboxilasa, que requiere Mn²⁺ como cofactor. Esta enzima es alostérica y estimulada por acetil-CoA y glucocorticoides. El OAA debe ser convertido en malato para poder pasar al citosol. Esa reacción interconvertible es catalizada por la enzima malato deshidrogenasa, que usa NAD⁺ como coenzima y se encuentra tanto en la mitocondria como en el citosol. El malato en el citosol sufre la reacción inversa para regenerar OAA + NADH, reacción necesaria para extraer NADH de la mitocondria y llevarlo al citosol, donde esta coenzima reducida es escasa, siendo necesaria durante la gluconeogénesis en la etapa de reducción de 1,3-difosfoglicerato a gliceraldehído-3-fosfato. Finalmente, el OAA en el citosol puede ser descarboxilado a PEP por acción de la enzima PEP carboxiquinasa, con gasto de un GTP. Esta última enzima también es estimulada por los glucocorticoides.

Conversión de fructosa 1,6-difosfato en fructosa-6-fosfato

Es realizada por la fructosa-1,6-difosfatasa, enzima alostérica que es modulada positivamente por el 3-fosfoglicerato y el citrato, y negativamente por el AMP (**Figura 5.7A**, paso 5).



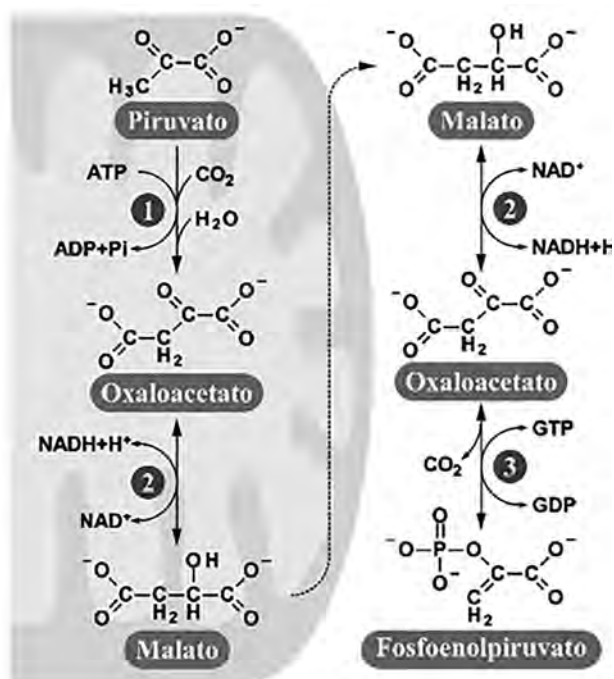


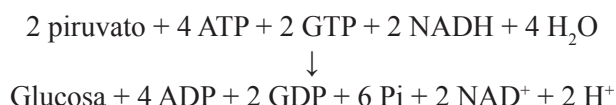
Figura 5.15. Conversión del piruvato en fosfoenilpiruvato (PEP)

Las enzimas participantes son: [1] piruvato carboxilasa, [2] malato deshidrogenasa, [3] fosfoenilpiruvato carboxiquinasa.

Conversión de glucosa-6-fosfato en glucosa libre

Es realizada por la glucosa-6-fosfatasa, enzima presente únicamente en el hígado, el riñón y el epitelio intestinal, que requiere Mg^{2+} como cofactor (**Figura 5.7A**, paso 2). Dado que esta enzima no existe en el cerebro y el músculo, estos tejidos no pueden realizar gluconeogénesis y dependen de la glucosa sanguínea como fuente de energía.

En el proceso de gluconeogénesis se gastan seis grupos fosfato de alta energía, dos ATP y dos GTP, en la conversión de dos moléculas de piruvato hasta PEP y otros dos ATP en la conversión de dos moléculas de 3-fosfoglicerato a dos moléculas de 1,3-difosfoglicerato. También se gastan dos coenzimas reducidas NADH. Cabe recordar que en el proceso inverso de esta vía, o sea la glucólisis, solo se producen dos ATP. La suma de las reacciones desde piruvato hasta glucosa es:



Gluconeogénesis a partir de propionato

Aunque esta ruta ocurre tanto en los monogástricos como en los rumiantes, es de especial importancia en estos últimos animales, pues es utilizada como la más importante fuente de glucosa (**Figura 5.16**).

El propionato, un ácido graso volátil producido por la fermentación ruminal microbiana de los glúcidos, es absorbido en el epitelio ruminal, pasando al hígado, donde ingresa en la ruta gluconeogénica. La ruta del propionato a la glucosa envuelve su ingreso en el ciclo de Krebs hasta formar OAA, precursor gluconeogénico que puede ser convertido en PEP, como fue explicado. Inicialmente el propionato debe ser activado a propionil-CoA por acción de la enzima propionil-CoA sintetasa, la cual tiene Mg^{2+} como cofactor. Después, el propionil-CoA es carboxilado en D-metilmaloni-CoA, por acción de la enzima propionil-CoA carboxilasa, que requiere biotina como cofactor. En esta reacción se consume otro ATP. El producto de la reacción anterior es convertido en su isómero L por una racemasa. El L-metilmaloni-CoA es convertido en otro isómero, el succinil-CoA, intermediario del ciclo de Krebs. Esta reacción es catalizada por la enzima L-metilmaloni-CoA mutasa, que requiere coenzima B_{12} como cofactor. Esta coenzima tiene como precursor la vitamina B_{12} , la cual es sintetizada por los microorganismos del rumen, siendo requerido cobalto, mineral que puede ser limitante en ciertas circunstancias, afectando el metabolismo energético del animal. El succinil-CoA sigue el ciclo de Krebs hasta generar malato, que sale para el citosol y es convertido en OAA, continuando la gluconeogénesis de la misma forma que el proceso a partir de piruvato.

Gluconeogénesis a partir de glicerol

El glicerol se produce a partir de la lipólisis de los triglicéridos en el tejido adiposo, donde no puede ser metabolizado. Debe ser llevado, vía sanguínea, al hígado, donde puede ingresar a la vía gluconeogénica a través de la dihidroxiacetona fosfato, mediante las reacciones que se muestran en la **Figura 5.17**.

Gluconeogénesis a partir de lactato

El lactato se produce en el eritrocito y en el músculo esquelético, como producto final de la glucólisis anaeróbica. Debido a que no puede ser metabolizado

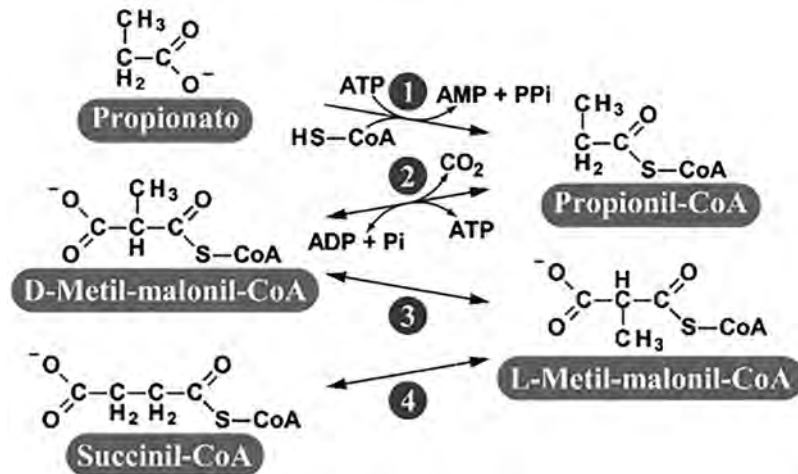


Figura 5.16. Gluconeogénesis a partir del propionato

Esta ruta es de especial importancia en el metabolismo de rumiantes, que utilizan el propionato ruminal como fuente de succinil-CoA, y este a su vez puede ser utilizado para la gluconeogénesis. Las enzimas participantes son: [1] propionil-CoA sintetasa, [2] propionil-CoA carboxilasa, [3] metil-malonil-CoA racemasa, y [4] metil-malonil-CoA mutasa. Esta última enzima utiliza la coenzima B₁₂, la cual puede ser limitante en rumiantes en los casos de deficiencia de cobalto.

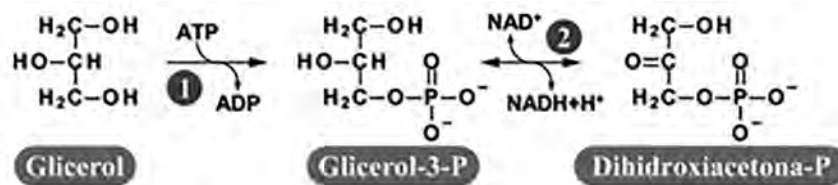


Figura 5.17. Gluconeogénesis a partir del glicerol

En la primera etapa el glicerol sufre fosforilación. Luego, el glicerol-3-fosfato es oxidado generando dihidroxiacetona fosfato, compuesto intermediario de la vía glucolítica/gluconeogénica. Las enzimas participantes son: [1] glicerol quinasa y [2] glicerol-3-fosfato deshidrogenasa.

en esos tejidos, debe seguir por la corriente circulatoria hasta el hígado, donde se oxida a piruvato por acción de la enzima lactato deshidrogenasa (**Figura 5.7B**). El piruvato entra en la mitocondria y allí se convierte en OAA, continuando la gluconeogénesis.

Gluconeogénesis a partir de aminoácidos

La mayoría de los aminoácidos puede seguir la vía gluconeogénica a través de intermediarios del ciclo de Krebs o a través del piruvato. Esos aminoácidos son llamados glucogénicos y tienen cinco posibles sitios de entrada: (a) vía piruvato (Ala, Ser, Cys, Gly), (b) vía α-cetoglutarato (Glu, Pro, Arg, His), (c) vía succinil-CoA (Val, Thr, Met, Ile), (d) vía fumarato

(Phe, Tyr), y (e) vía OAA (Asp). Los aminoácidos Trp, Ile, Phe y Tyr pueden generar glucosa o acetil-CoA, dependiendo de la ruta metabólica, constituyéndose en aminoácidos glucogénicos o cetogénicos. De todos los aminoácidos, solamente la leucina no puede generar glucosa, siendo, por tanto, un aminoácido cetogénico obligatorio.

La ruta de la gluconeogénesis a partir de aminoácidos opera en todas las especies, pero cobra especial importancia en situaciones de balance energético negativo, en que las proteínas de reserva (albúmina y músculo) garantizan la manutención de la glucemia. En los animales carnívoros la glucemia se garantiza mediante esta vía utilizando los aminoácidos de la proteína de la dieta.

Regulación de la glucólisis y de la gluconeogénesis

La glucólisis y la gluconeogénesis están reguladas de forma separada y recíproca. El principal punto de control está relacionado con las reacciones que envuelven el piruvato, en ambos casos. En la glucólisis está envuelto el complejo piruvato deshidrogenasa y en la gluconeogénesis la enzima piruvato carboxilasa. En la **Figura 5.18** se muestran los principales puntos de control de las dos vías. Las referencias a las enzimas en el siguiente apartado se refieren a esta figura.

Cuando ocurre glucólisis anaeróbica el gasto de glucosa es mucho mayor que cuando ocurre glucólisis aeróbica, debido a que en la primera la producción de energía es mucho menor (2 ATP) que en la segunda, considerando la oxidación total de la glucosa hasta CO_2 y H_2O (38 ATP). Este hecho se denomina ‘efecto Pasteur’ y ocurre porque el flujo de glucosa para la glucólisis está regulado por los niveles de ATP, que actúan como moduladores sobre la actividad de algunas enzimas alostéricas, especialmente la fosfofructoquinasa-1 (PFK-1) y la piruvato quinasa (enzimas 3 y 5). Produciendo menos ATP, la glucólisis anaeróbica ‘presiona’ más glucosa para que ocurra glucólisis. La glucosa-6-fosfato puede ir a otras vías secundarias de oxidación, siendo la enzima PFK-1 la que dirige la glucosa para la ruta glucolítica. La PFK-1 es una enzima alostérica inhibida por el ATP, el cual se une al sitio alostérico de la enzima, disminuyendo su afinidad por la fructosa-6-fosfato, su sustrato natural. El ADP y el AMP pueden revertir la inhibición causada por el ATP, lo que los vuelve moduladores estimuladores de la PFK-1. El citrato, primer metabolito intermediario del ciclo de Krebs, incrementa el efecto inhibitorio del ATP sobre la PFK-1, pues su presencia es indicativa de que las necesidades de energía de la célula están cubiertas. No obstante, el regulador alostérico más significativo de la PFK-1 es la fructosa-2,6-difosfato, metabolito que activa fuertemente la enzima. Este metabolito es producido por la enzima PFK-2 a partir de fructosa-6-fosfato (mismo sustrato de la PFK-1). Así, cuando los niveles de fructosa-6-fosfato aumentan, la vía glucolítica incrementa su velocidad debido a la acción de la fructosa-2,6-difosfato. Este metabolito también inhibe la enzima fructosa-1,6-difosfatasa, que participa en la gluconeogénesis, inhibiendo este proceso biosintético cuando está ocurriendo la glucólisis. La fructosa-2,6-difosfato es desfosforilada

por la enzima fructosa-difosfatasa-2 (FBP-2), que está regulada por la hormona glucagón, vía cAMP. Esta hormona estimula la gluconeogénesis. Por tanto, cuando disminuye el nivel de fructosa-2,6-difosfato se inhibe la glucólisis y se estimula la gluconeogénesis. La piruvato quinasa, segunda enzima reguladora de la glucólisis, es inhibida por altos niveles de ATP en forma alostérica, disminuyendo la afinidad de la enzima por su sustrato (PEP). También es inhibida por acetil-CoA y por ácidos grasos de cadena larga, los cuales asimismo constituyen combustibles del ciclo de Krebs.

La enzima piruvato carboxilasa tiene como activador alostérico el acetil-CoA (enzima 7), de modo que la biosíntesis de glucosa se ve favorecida cuando hay altos niveles de acetil-CoA. Por otro lado, cuando las necesidades energéticas de la célula están satisfechas (alto valor de la relación ATP/ADP), ocurre disminución de la fosforilación oxidativa, siendo aumentados los niveles de NADH con inhibición del ciclo de Krebs. Por consecuencia, el acetil-CoA se acumula, causando inhibición de la enzima piruvato deshidrogenasa (enzima 6), con disminución de la glucólisis y acumulación de piruvato. El piruvato acumulado activa la enzima piruvato carboxilasa, direccionando el piruvato en el sentido de la gluconeogénesis (enzima 7).

Otro punto de control de la gluconeogénesis es ejercido sobre la enzima fructosa 1,6-difosfatasa (enzima 4), la cual es inhibida por AMP. La enzima que cataliza la reacción inversa en la glucólisis (enzima 3) es la fosfofructoquinasa-1 (PFK-1), la cual es estimulada por AMP y ADP e inhibida por citrato y ATP. Cuando hay suficiente concentración de ATP y citrato ocurre el favorecimiento de la gluconeogénesis y de la síntesis de glucógeno. La gluconeogénesis puede ser activada hormonalmente por el glucagón, mediante la activación de la enzima fructosa 1,6-difosfatasa y la inhibición de la enzima fosfofructoquinasa-2 (PFK-2), isoenzima de la PFK-1. El efecto del glucagón lleva a la conversión de la fructosa-1,6-difosfato en fructosa-6-fosfato, favoreciendo la gluconeogénesis e inhibiendo la glucólisis.

Biosíntesis de lactosa

La lactosa es un disacárido formado por glucosa y galactosa en unión $\alpha(1\rightarrow4)$ que es sintetizado

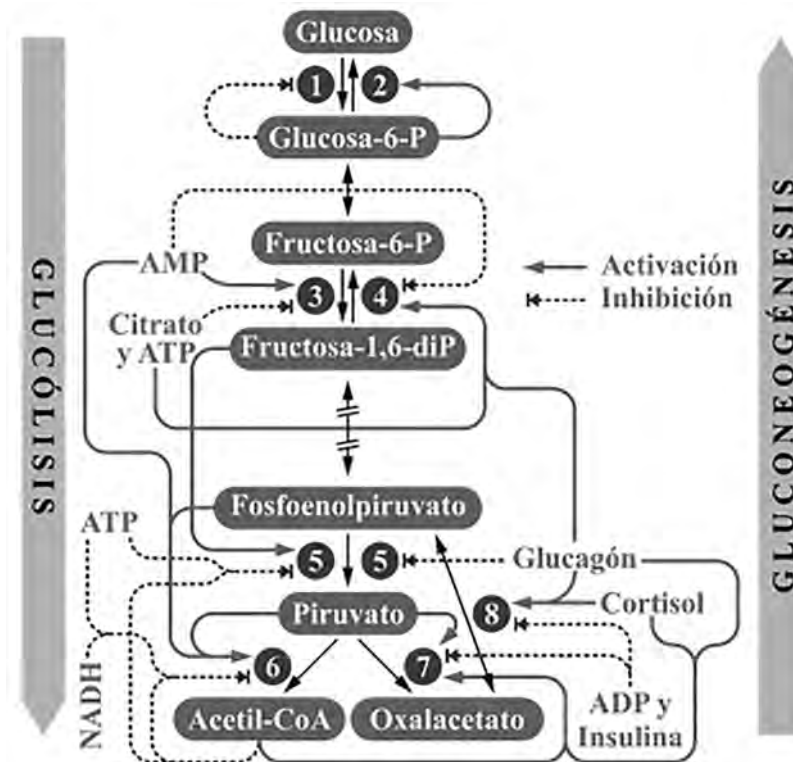


Figura 5.18. Control alostérico y hormonal de la glucólisis y de la gluconeogénesis

El producto final de la glicólisis es el piruvato, el cual puede ser convertido en acetil-CoA, que seguirá para el ciclo de Krebs (generación de energía). A través de la gluconeogénesis diversos metabolitos pueden ser usados para generar oxalacetato y este, en última instancia, para generar glucosa. Varios metabolitos y hormonas que regulan la glucólisis y la gluconeogénesis lo hacen de modo recíproco. Así, la glucosa-6-P simultáneamente estimula la gluconeogénesis (paso 2), inhibiendo la glucólisis (paso 1). El AMP estimula la glucólisis (en los pasos 3 y 6) e inhibe la gluconeogénesis (en el paso 4). En contraste con el AMP, el citrato y el ATP estimulan la gluconeogénesis (en el paso 4) e inhiben la glucólisis (en el paso 3). Además, el ATP ejerce efecto inhibitorio sobre la glucólisis en las etapas 5 y 6. El acetil-CoA ejerce acción inhibitoria sobre la glucólisis (pasos 5 y 6), estimulando la gluconeogénesis (paso 7). El glucagón y el cortisol, hormonas de efecto hipergluceante, estimulan la gluconeogénesis (pasos 7 y 8). El glucagón, también, inhibe la glucólisis (paso 5) y estimula la gluconeogénesis (paso 4). Como cabría esperar, el ATP y el NADH inhiben la glucólisis, así como el ADP y la insulina inhiben la gluconeogénesis. Las enzimas participantes son: [1] hexoquinasa (glucoquinasa en el hígado), [2] glucosa-6 fosfatasa, [3] fosfofrutoquinasa, [4] fructosa-1,6-difosfatasa, [5] piruvato quinasa, [6] piruvato deshidrogenasa, [7] piruvato carboxilasa y [8] fosfoenolpiruvato carboxiquinasa.

exclusivamente por la glándula mamaria activa. La síntesis es realizada en el aparato de Golgi de las células del epitelio mamario. Las moléculas precursoras, glucosa y galactosa, provienen principalmente de la glucosa sanguínea o de sustancias rápidamente convertibles en glucosa, a través de la vía gluconeogénica, tales como propionato, piruvato, oxalacetato y aminoácidos. Mitad de la glucosa que llega a la glándula mamaria es enviada para síntesis de lactosa, y la otra mitad a la formación de glicerol, necesario para la síntesis de los triglicéridos de la leche. El glicerol se obtiene de la dihidroxiacetona-P (vía glucolítica). La galactosa

necesaria para la síntesis de lactosa puede provenir de la propia glucosa o también del glicerol. La galactosa es sintetizada a partir de la UDP-glucosa, que es convertida en UDP-galactosa por una epimerasa (**Figura 5.19**).

Una vez que la secreción de lactosa en el alvéolo mamario determina la cantidad de agua en la leche, por ósmosis, la síntesis de lactosa es uno de los factores determinantes en la producción total de leche. Por tanto, la disponibilidad de glucosa sanguínea y, consecuentemente, de glucosa en la glándula mamaria, constituye un factor limitante para la producción de

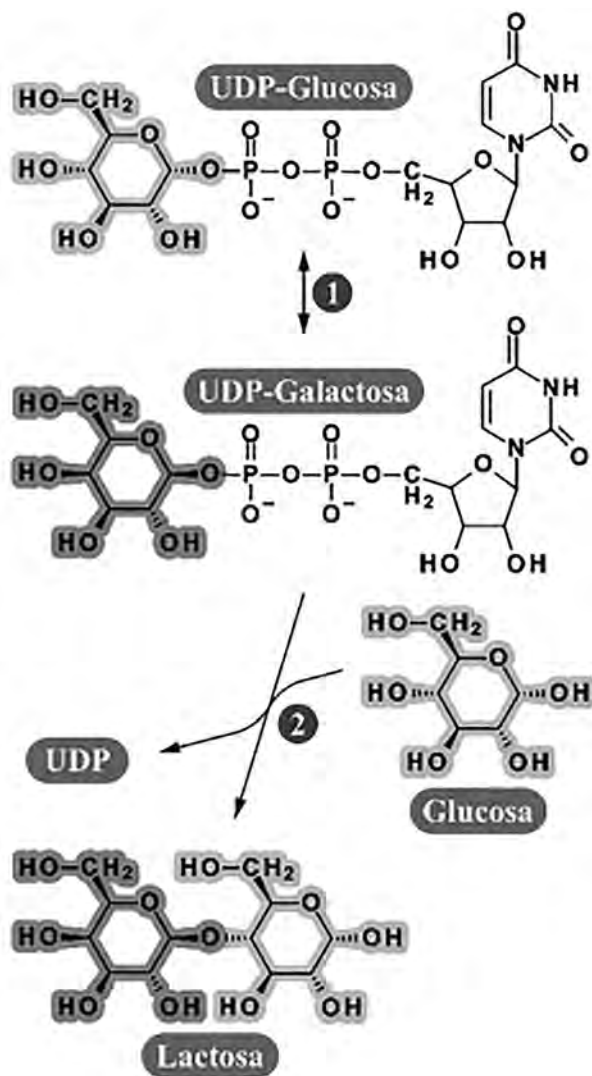


Figura 5.19. Biosíntesis de la lactosa

La lactosa se sintetiza a partir de dos moléculas de glucosa, una de ellas en forma de UDP-glucosa (consultar la Figura 5.6 para la formación de la UDP-glucosa). El UDP (uridina difosfato) resultante puede ser fosforilado nuevamente a la UTP (con gasto de ATP) y usado para generar más UDP-glucosa. Las enzimas participantes son: [1] UDP-glucosa-4-epimerasa y [2] lactosa sintetasa (galactosiltransferasa y α -lactalbúmina).

leche, considerado el potencial genético del animal. La enzima que sintetiza la lactosa es un complejo llamado lactosa sintetasa (**Figura 5.19**), compuesto de dos proteínas: (a) galactosiltransferasa, presente en el aparato de Golgi de la célula epitelial mamaria y de otros tejidos, y (b) α -lactalbúmina, proteína presente en altas concentraciones en la leche. Actuando de forma aislada la galactosiltransferasa cataliza enlaces entre

UDP galactosa y N-acetilglucosamina para sintetizar oligosacáridos. En presencia de la lactalbúmina en las células mamarias, esta enzima transfiere la UDP galactosa a la glucosa formando lactosa. El complejo lactosa sintetasa requiere Mn^{2+} como cofactor, a pesar de que la concentración de este catión en la glándula mamaria es baja (50-100 μ moles/L). La síntesis de la lactalbúmina es inhibida por la progesterona durante la gestación en la glándula mamaria inactiva, de forma que la galactosiltransferasa no puede formar lactosa, pero contribuye a la formación de oligosacáridos de membrana.

Fructosa como fuente de energía

La glucosa puede producir fructosa a fin de servir como fuente de energía exclusiva en los espermatozoides, donde es necesaria para sus movimientos. Esta exclusividad en el uso de la fructosa sirve, aparentemente, para que otras células no puedan usarla como fuente de energía. En la síntesis de fructosa es producido sorbitol como compuesto intermediario, el cual es un alcohol derivado de la glucosa, cuyo grupo C-1 aldehído es reducido a alcohol (-CHO \rightarrow -CH₂OH). La fructosa, monosacárido también abundante en las frutas, puede ser oxidada, en el proceso conocido como fructólisis, hasta lactato, para producir energía en ciertos tejidos.

5.4 El metabolismo de los glúcidos y las hormonas del páncreas

El páncreas es una glándula con funciones exocrinas y endocrinas. La función exocrina del páncreas está representada por las enzimas digestivas, producidas en la mayor parte del tejido. La función endocrina es realizada por los islotes de Langerhans, los cuales están difusamente distribuidos en el tejido pancreático, representando solo 2% del peso del páncreas. Los islotes son cordones y aglomerados irregulares de células y capilares que secretan hormonas relacionadas con el control del metabolismo energético: insulina, glucagón y somatostatina. Cada hormona es secretada por grupos diferentes de células. Las células A (α), que constituyen 25% de los islotes, secretan glucagón. Las células B (β), que componen 60% de los islotes, secretan insulina, y las células D (δ), las cuales corresponden al 10% de los islotes, secretan somatostatina. Una hormona adicional, cuya función parece ser la regulación de la secreción de las enzimas pancreáticas, es conocida como péptido

pancreático, y es secretada por células poco numerosas llamadas células F (5% de los islotes). La insulina y el glucagón mantienen la concentración de glucosa en la sangre. La insulina facilita el ingreso y la utilización de glucosa en las células, reduciendo la cantidad de glucosa sanguínea (acción hipoglucemiante). El glucagón, por el contrario, aumenta la concentración de glucosa en la sangre mediante el estímulo de la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepáticas. La somatostatina inhibe la liberación de insulina y glucagón.

Insulina

La insulina es una proteína globular relativamente pequeña (5,7 kDa). La insulina bovina posee 51 residuos de aminoácidos y tiene dos cadenas polipeptídicas, A y B, con 21 y 30 residuos, respectivamente. Estas cadenas están unidas mediante puentes disulfuro. Existen diferencias entre las insulinas de diferentes especies, generalmente en los aminoácidos 8, 9 y 10 de la cadena A y en el aminoácido 30 de la cadena B. Las insulinas canina y porcina tienen la misma estructura. El producto de la traducción del mRNA para la insulina es un polipéptido de 11,5 kDa llamado preproinsulina. Esta presenta 23 residuos de aminoácidos extras en la extremidad N-terminal, correspondiendo al péptido señalizador. La preproinsulina secretada en el retículo endoplasmático rugoso pasa de la cisterna del retículo al aparato de Golgi, donde es realizado el clivaje del péptido señalizador, liberando la proinsulina. Esta última tiene 81 aminoácidos, 51 en las cadenas A y B y 30 aminoácidos en el péptido de conexión o péptido C, el cual sufre proteólisis parcial en los gránulos de secreción de las células β para liberar las cadenas A y B, sin afectar los puentes disulfuro intracatenarios. Cuando son comparadas diferentes especies, existe mayor variación en la secuencia de aminoácidos del péptido de conexión que en las cadenas activas. La vida media de la insulina es de cinco a diez minutos, siendo degradada por proteasas específicas después de su unión con los receptores en las células blanco.

Funciones de la insulina

Los órganos blanco primarios de la insulina son el hígado, el músculo y las células adiposas. Actúa, también, de forma sinérgica con la prolactina, sobre la glándula mamaria. La insulina tiene acciones anabólicas, esto es, favorece la síntesis de proteínas,

glucógeno y triglicéridos. Su efecto es opuesto al de las hormonas catabólicas (glucagón, catecolaminas, glucocorticoides, GH). Además tiene efecto sobre el transporte a través de membranas, facilitando el ingreso y la utilización intracelular de la glucosa, los aminoácidos y el ion potasio. La administración de insulina con fines terapéuticos puede causar, además de hipoglucemia, una hipocalemia. Este efecto es ocasionado por estimulación de la bomba Na-K-ATPasa, aumentando el ingreso de potasio en las células, lo cual puede causar trastornos cardiovasculares. Algunas células no requieren la presencia de insulina para la entrada de glucosa, entre ellas: las células del cerebro, del tracto gastrointestinal, los eritrocitos, los leucocitos, las células de los islotes pancreáticos, de los túbulos renales y los hepatocitos.

La insulina aumenta la actividad de las enzimas envueltas en la glucólisis, especialmente la glucoquinasa, la fosfofructoquinasa y la piruvato quinasa. Efecto opuesto, o sea, disminución de actividad, es ejercido sobre las enzimas de la gluconeogénesis, como la glucosa-6-fosfatasa, la fructosa 1,6-difosfatasa, la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa y la piruvato carboxilasa. Algunas enzimas tienen su actividad modificada por la insulina a través de procesos que envuelven desfosforilación. Así, la glucógeno sintetasa, enzima encargada de sintetizar el glucógeno, pasa de su forma inactiva, fosforilada, a su forma activa, desfosforilada. El efecto final de la acción de la insulina sobre el metabolismo de los glúcidos es aumentar la síntesis de glucógeno en presencia de glucosa-6-fosfato e inhibir la glucogenólisis. La combinación de las acciones anteriores hace que la insulina tenga efecto hipoglucemiante. Otra enzima activada mediante desfosforilación mediada por la insulina es la piruvato deshidrogenasa, la cual oxida el piruvato a acetil-CoA. Este metabolito puede, después, servir de precursor para la síntesis de ácidos grasos, o de fuente energética mediante su oxidación en el ciclo de Krebs. Por tanto, la insulina promueve la lipogénesis e inhibe la lipólisis. La insulina también promueve la desfosforilación de la enzima acetil-CoA carboxilasa, que convierte el acetil-CoA en malonil-CoA, activando su acción y estimulando la síntesis de ácidos grasos. Simultáneamente, la desfosforilación de la lipasa, mediada por la insulina, inhibe la degradación de los triglicéridos. La insulina también estimula la síntesis de lipoproteínas LDL y de la lipoproteína-lipasa de membrana para facilitar la disponibilidad de ácidos grasos en el tejido adiposo



para la lipogénesis. La síntesis de proteínas en el hígado es estimulada por la insulina al aumentar la captación de aminoácidos y la capacidad ribosomal para traducir mRNA, también acelerando la transcripción y la replicación del DNA, y llevando a la proliferación celular, actividad importante en la promoción del crecimiento y la diferenciación celular.

Mecanismo de acción de la insulina

Los receptores insulínicos, en número de 10^3 a 10^5 por célula, son glucoproteínas localizadas en la membrana plasmática. Su número está regulado por la concentración de insulina en un mecanismo llamado *down-regulation*, esto es, al aumentar el nivel de insulina en la sangre decae el número de receptores de la hormona. La insulina se une al receptor en la membrana y el complejo insulina-receptor es internalizado, generando dos tipos de acción: (a) en la membrana plasmática, estimula los sistemas de transporte de glucosa (GLUT 4), aminoácidos y algunos iones, por difusión facilitada, aparentemente mediante cambios conformacionales en los transportadores; y (b) en el medio intracelular afecta las enzimas envueltas en el metabolismo de los glúcidos, los lípidos y las proteínas. Fue propuesto que el receptor de la insulina sería un polipéptido con dos subunidades. La primera subunidad actuaría como una proteína quinasa fosforilando la segunda subunidad, la cual actuaría como segundo mensajero, estimulando la movilización de proteínas transportadoras de glucosa. La acción de la insulina sobre la actividad de las enzimas es básicamente por desfosforilación y por inhibición de los efectos del cAMP, a través de la disminución de los niveles de la adenilciclase (enzima que cataliza la formación de cAMP) y la estimulación de la fosfodiesterasa (enzima que cataliza la degradación de cAMP).

Control de la secreción de insulina

El control de la secreción de insulina es mediado por los niveles sanguíneos de glucosa. Las células β de los islotes pancreáticos responden positivamente al estímulo de la glucosa, los aminoácidos (en especial arginina, lisina y leucina), los ácidos grasos y los cuerpos cetónicos. En los ruminantes los ácidos grasos volátiles también son estimuladores de la secreción de insulina. Las hormonas gastrointestinales (VIP, GIP, gastrina, secretina y colecistoquinina) y el glucagón estimulan asimismo la liberación de insulina. La

insulina es secretada sobre todo después de las refecciones para prevenir la hiperglucemia posprandial, evento ligado a las señales entéricas que estimulan la secreción de las hormonas gastrointestinales. El estímulo para la secreción de insulina por la glucosa, su más potente estimulador, envuelve el aumento en la captación de Ca^{2+} y el incremento de cAMP en las células β pancreáticas. La hipercalcemia o la administración de calcio favorecen la liberación de insulina. El nervio vago estimula la secreción de insulina vía receptores colinérgicos (muscarínicos). La estimulación adrenérgica inhibe la liberación de insulina a través de receptores α_2 adrenérgicos. El estrés y el ejercicio provocan inhibición de la liberación de insulina. Una regulación paracrina indica que la insulina inhibe la secreción de glucagón y, tal vez, la de somatostatina. El glucagón estimula la secreción de insulina y somatostatina, y la somatostatina inhibe la secreción de insulina y glucagón. El efecto mediador para esta regulación paracrina es desconocido.

Glucagón

El glucagón está compuesto por una cadena polipeptídica simple con veintinueve residuos de aminoácidos y peso molecular de 3,5 kDa. Esta hormona exhibe similaridad estructural con algunas hormonas gastrointestinales, como secretina, VIP y GIP. Es secretado como proglucagón, con peso molecular de 18 kDa, precursor formado por las células α pancreáticas, el cual sufre modificaciones postraducción. También existen sitios de síntesis de glucagón en el intestino y en las glándulas salivares. El glucagón sale de las células pancreáticas por exocitosis a partir de gránulos secretores.

Los principales efectos del glucagón son opuestos a los de la insulina. De esa forma, estimula la degradación de las reservas de glucógeno, lípidos y proteínas, elevando el nivel de glucosa sanguínea durante períodos de déficit energético. El glucagón tiene efecto hiperglucemiante por estimular tanto la gluconeólisis como la gluconeogénesis, a través de la estimulación de cAMP, activación de quinasa y fosforilación de enzimas. Así, tiene efecto activador sobre la glucógeno fosforilasa e inactivador sobre la glucógeno sintetasa. También inactiva la piruvato quinasa y activa la fructosa-1,6-difosfatasa, promoviendo la gluconeogénesis. El efecto glucogenolítico del glucagón es idéntico al de la adrenalina, aunque actúa en bajas concentraciones y sin causar la elevación de la presión sanguínea que las catecolaminas provocan.

El glucagón acelera la proteólisis hepática, aumentando el *pool* de aminoácidos y de la formación de urea. Los aminoácidos suministran los esqueletos carbonados precursores para la gluconeogénesis. También inhibe la síntesis de ácidos grasos y colesterol a partir de acetil-CoA; sin embargo, como el glucagón aumenta la actividad de la lipasa, ocurre incremento en la concentración de ácidos grasos y de cuerpos cetónicos en la sangre. La activación de la lipasa es mediada por el aumento en el nivel de cAMP intracelular. En el riñón el glucagón favorece la filtración glomerular y la excreción de sodio, potasio, cloro, fósforo inorgánico y ácido úrico.

El glucagón es una hormona catabólica, mientras que la insulina es una hormona anabólica, y la acción articulada de las dos constituye el principal punto de control sobre la homeostasis de la glucosa. Durante el período posprandial, la insulina mejora la utilización y el almacenamiento de glucosa, causando disminución de la glucemia. Por otro lado, en períodos de alta demanda metabólica el glucagón aumenta la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepáticas a fin de aumentar los niveles de glucosa sanguínea. El estímulo para la secreción de glucagón es la hipoglucemia, mediado por el aumento de calcio intracelular, aunque los detalles de los mecanismos son desconocidos. El estímulo colinérgico provoca secreción de glucagón. Igual efecto tiene el sistema simpático, vía receptores β -adrenérgicos, lo cual implica que el glucagón es secretado en condiciones de estrés. Los aminoácidos son también estimuladores tanto de la secreción de glucagón como de insulina, esto se evidencia después de una alimentación rica en proteínas. La elevación en la concentración de ácidos grasos inhibe la secreción de glucagón. Las hormonas tiroideas aumentan el número de receptores para glucagón, sugiriendo que tales hormonas ejercen efecto permisivo sobre la acción del glucagón. Los péptidos gastrointestinales, tales como CCK y gastrina, así como las catecolaminas, la GH y los glucocorticoides, estimulan la liberación de glucagón.

Somatostatina

La somatostatina es un péptido con catorce residuos de aminoácidos y peso molecular de 1,638 kDa. Previamente descrita como una hormona hipotalámica

inhibitoria de la secreción hipofisaria de GH, fue luego evidenciada su secreción por células gástricas, intestinales y pancreáticas. La somatostatina es inhibidora de la secreción de insulina y glucagón, así como de secretina y gastrina. También inhibe los movimientos gástricos, la contracción de la vesícula biliar, la motilidad duodenal, la secreción exocrina pancreática y la absorción de glucosa del intestino. Su secreción es estimulada por niveles elevados de glucosa y aminoácidos, y por la CCK. Su mecanismo de acción inhibitorio parece ser por bloqueo de la entrada de calcio en las células blanco, teniendo más un papel de control paracrino.

5.5 Trastornos del metabolismo de los glúcidos

La glucosa es el metabolito que representa la mayor parte de los mecanismos energéticos en los mamíferos superiores, siendo designada como glucemia su concentración en la sangre. Bajos valores de glucosa en la sangre no constituyen un trastorno único, sino un signo clínico asociado a eventos fisiológicos, como la lactación, o patológicos como la cetosis de los rumiantes o el hipoadrenocorticismos. Existen dos aspectos que diferencian el mecanismo energético entre monogástricos y rumiantes. La digestión en los monogástricos tiene alcances limitados, pues apenas el almidón y los glúcidos simples pueden ser digeridos, teniendo la glucosa como producto final. Del intestino la glucosa se absorbe y en el hígado es fosforilada para entrar en diferentes vías metabólicas y ser distribuida a los diversos tejidos. En los rumiantes la situación es muy distinta, pues los animales poligástricos prácticamente no absorben glucosa del intestino, su adaptación digestiva les permite utilizar la celulosa y otros glúcidos estructurales de las paredes celulares de los vegetales, utilizando una relación simbiótica entre microorganismos y medio ambiente ruminal. Los productos finales de la fermentación anaeróbica no incluyen la glucosa, sino ácidos grasos volátiles de cadena corta (AGV), especialmente acético, propiónico y butírico, los cuales son absorbidos directamente en la pared del rumen y transportados al hígado. Apenas el ácido propiónico puede ser transformado en glucosa en el hígado, mientras que los ácidos acético y butírico sirven como sustratos para la síntesis de ácidos grasos de cadena larga (AGL).



Hipoglucemia

La hipoglucemia se configura cuando la concentración de glucosa plasmática alcanza menos de 60 mg/dL (monogástricos) o menos de 40 mg/dL (rumiantes). La causa principal de la hipoglucemia está en la ausencia de reservas (ayuno prolongado), gasto exagerado de glucosa por tejidos periféricos (lactación, gestación, hiperinsulinismo, sepsis), o pobre capacidad metabólica del hígado, como ocurre en animales recién nacidos, en los que la gluconeogénesis hepática solo es posible a partir del quinto día de vida (tiempo necesario para que las mitocondrias asuman totalmente sus funciones oxidativas), o en casos de insuficiencia o lesión hepática de variados orígenes.

Etiología

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

La gluconeogénesis también está comprometida en la deficiencia de las llamadas hormonas diabetogénicas o hiperglucemiantes (cortisol, GH, glucagón, adrenalina), como en el hipoadrenocorticismo. Hipoglucemia iatrogénica puede ser observada en tratamiento inadecuado de la diabetes mellitus (dosis de insulina en exceso). La edad y la condición general del paciente auxilian bastante en conocer la causa de la hipoglucemia. Animales viejos tienden a presentar hipoglucemia frente a insulinoma o hipoadrenocorticismo. En la primera, una secreción exagerada y autónoma de insulina por un tumor mantiene la glucemia persistentemente baja, mientras que en la segunda la deficiencia de glucocorticoides inhibe la gluconeogénesis y el paciente se torna hipoglucémico frente al ayuno. No obstante, otras enfermedades pueden provocar hipoglucemia

en animales de edad, como enfermedades hepáticas, condiciones debilitantes o sepsis. Frente a sepsis se demostró que ocurre un reajuste del glucoestado hipotalámico, muchas veces ajustando el intervalo que sería ideal para valores bajos, manteniendo al paciente hipoglucémico. Sin embargo, cuadros sépticos tienden a causar resistencia a la insulina, lo cual aumentaría la glucosa en el plasma. Este aumento de la glucemia está destinado a las células inflamatorias que están plenamente activas enfrentando los agresores, y de esta forma también pueden predisponer a hipoglucemia durante la sepsis.

Animales muy jóvenes pueden presentar hipoglucemia si se mantienen en ayuno prolongado, una vez que ellos aún no presentan una gluconeogénesis eficiente. Esto es particularmente importante en cachorros de gatos, que pueden tornarse hipoglucémicos, hipotensos y con hipotermia frente a desnutrición, o en lechones recién nacidos que no ingieren calostro. En estos casos el estupor puede aparecer como síntoma inicial de hipoglucemia. Sin embargo, verminosis severas, desnutrición crónica, enfermedades hepáticas hereditarias, sepsis, o alteraciones vasculares (*shunt* portosistémico) también son causas comunes de hipoglucemia en animales jóvenes. Pacientes diabéticos en terapia con insulina o hipoglucemiantes orales pueden experimentar signos de hipoglucemia si el tratamiento no es adecuado. La severidad de la manifestación de hipoglucemia será derivada de la intensidad y el tiempo de duración de la crisis hipoglucémica. Otras causas de hipoglucemia son las siguientes: policitemia severa, hipoglucemia en perros de caza y de razas toy, intoxicación por propanolol, hipopituitarismo, neoplasia extrapancreática, enfermedades cardíacas, intoxicación por salicilatos, uremia y uso de drogas hipoglucemiantes orales.

Algunos factores relacionados con la recogida de la muestra o con el método de análisis pueden causar falsas alteraciones en la glucemia. Si la muestra de sangre queda mucho tiempo sin separar el plasma/suero, y no se usa anticoagulante inhibidor de la glucólisis (fluoruro de sodio), la concentración de glucosa puede bajar a una tasa aproximada de 10 mg/dL/hora. Muestras hemolizadas pueden ser causa de falso aumento de glucosa. Los métodos de análisis de glucosa mediante tiras de química seca (glucometría portátil) tienen alta correlación con aquellos medidos por métodos de química húmeda (kits).

Implicaciones metabólicas de la hipoglucemia

En situaciones de hipoglucemia aumenta la secreción de glucagón y disminuye la secreción de insulina en el páncreas endocrino. Receptores en el hipotálamo son estimulados para activar la médula adrenal y secretar adrenalina. El mecanismo resultante es combinado y produce tres efectos metabólicos: aumenta la glucogenólisis hepática (degradación de glucógeno) para liberar glucosa a la sangre, moviliza triglicéridos del tejido adiposo para utilizar glicerol en la gluconeogénesis y ácidos grasos libres como combustible alternativo en la oxidación respiratoria y, finalmente, estimula la liberación de aminoácidos de la proteína muscular para que puedan ser direccionados como precursores de glucosa. Los efectos del glucagón y la adrenalina son rápidos, aunque cortos. En caso de que persista la falta de glucosa es necesaria una respuesta de largo plazo que se inicia en el lóbulo anterior de la hipófisis secretando las hormonas adrenocorticotropina (ACTH) y somatotropina (GH). La ACTH estimula la formación de glucocorticoides en el córtex adrenal. El efecto final consiste en aumentar la disponibilidad de glicerol y ácidos grasos libres procedentes de la lipólisis, y promover la proteólisis endógena muscular para liberar aminoácidos destinados a la gluconeogénesis hepática. Los glucocorticoides resultan especialmente efectivos porque estimulan el suministro de glucosa en la sangre a fin de atender las demandas metabólicas. Esta situación se caracteriza por la elevación sanguínea de AGL provenientes de la lipomovilización, en proporción que varía según la severidad de la hipoglucemia. En algunas situaciones puede haber infiltración de grasa en el hígado (lipidosis hepática) por disminución de la síntesis de lipoproteínas de transporte y aumento de los niveles sanguíneos de triglicéridos y colesterol. El hígado graso representa una gran limitación metabólica y es de pronóstico desfavorable para la vida productiva del animal. Los AGL entran en la ruta de la beta-oxidación para producir acetil-CoA y cuerpos cetónicos como mecanismo secundario que eventualmente puede provocar cetosis. En esa situación es común la elevación de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina.

Signos clínicos de la hipoglucemia

Los signos clínicos de la hipoglucemia se hacen evidentes cuando la glucemia cae a menos de 45 mg/dL (perro, gato) o menos de 30 mg/dL (rumiantes).

De forma general, la hipoglucemia cursa con signos neuroglucopénicos (baja concentración de glucosa en el SNC), tales como temblores, convulsiones, debilidad, incoordinación, letargo, desorientación, alucinaciones, nerviosismo, comportamientos extraños, andar tambaleante, vocalización excesiva, ataxia, estupor y coma. Otros signos clínicos son derivados del déficit energético muscular (intolerancia al ejercicio) o son signos clínicos adrenérgicos (hipotermia, bradicardia, dilatación pupilar, ausencia de tono muscular). Los efectos de la hipoglucemia sobre la fertilidad han sido ampliamente documentados, habiendo una estrecha relación inversa debido al efecto negativo de la hipoglucemia sobre la liberación de FSH y LH. Animales que sufren hipoglucemia durante la gestación tendrán descendencia con bajo peso y escasas probabilidades de sobrevivencia.

Abordaje del paciente hipoglucémico

Después de determinarse la existencia de hipoglucemia, que puede ser confirmada a través de medidas repetidas de la glucemia, es fundamental conocer la causa para un manejo adecuado del paciente. La evaluación del estado del paciente, anamnesis detallada y examen clínico, pueden dar buenas pistas sobre la causa del problema. Por ejemplo, un cachorro extremadamente apático e hipoglucémico, con abdomen distendido y encontrado en la calle, es sugestivo de hipoglucemia secundaria a desnutrición y verminosis. Hipoglucemia recurrente en perros de edad media a avanzada y sobrepeso es bastante sugestivo de insulinoma. La presencia de deshidratación, hipotensión y una condición corporal flaca, especialmente sumado a histórico de falta de apetito, vómitos y diarrea ocasional, pueden ser signos sugestivos de hipoadrenocorticismos. Se puede esperar ocurrencia de hipoglucemia en animales que vienen de tratamiento prolongado con glucocorticoides y que tuvieron la administración interrumpida de forma abrupta, lo que caracteriza una forma clásica de hipoadrenocorticismos iatrogénico.

Mientras más severos sean los signos clínicos, probablemente la hipoglucemia sea más severa o está ocurriendo hace más tiempo. Un fenómeno interesante es la hipoglucemia inconsciente, donde a pesar de valores bajos de glucosa plasmática el paciente no presenta ninguna alteración clínica. Esto puede ocurrir muchas veces en pacientes diabéticos con terapia insulínica y que se presentan normales



frente a glucemias de 30-40 mg/dL, por ejemplo. Este fenómeno se deriva de una habituación del SNC a la baja glucemia, sin desencadenar déficit neurológico o respuesta contrarreguladora de forma eficiente. No obstante, cuando se manifiestan signos clínicos, estos tienden a ser más severos. A pesar de que los signos más comunes de hipoglucemia son apatía, postración, debilidad, temblores musculares y déficit locomotor, no es raro que la hipoglucemia se manifieste a través de agitación excesiva, como jadeo intenso, nerviosismo y desorientación. El examen clínico puede dejar clara la existencia de un cuadro patológico asociado como causante de la hipoglucemia, como en los casos de sepsis (hipertermia, deshidratación, taquicardia) o enfermedades hepáticas (con ictericia o ascitis). La activación simpática frente a la hipoglucemia también es bastante nítida a través de la taquicardia y de pupilas dilatadas.

Los exámenes complementarios de estos pacientes son bastante importantes para determinar la causa del problema, ya que la detección de la hipoglucemia simplemente explica los signos clínicos observados, que podrían estar siendo causados por otras anormalidades como hipocalcemia, azotemia, encefalopatía hepática e incluso enfermedades primarias del SNC. Perfiles hematológicos, bioquímicos y urinarios podrán elucidar la causa de la hipoglucemia. Un paciente con elevada actividad de las enzimas hepáticas, hipoalbuminemia, hipocolesterolemia, baja uremia e hipoglucemia puede ser indicativo de insuficiencia hepática. Un paciente con hipercalemia, hiponatremia (en especial si la relación Na:K es inferior a 27:1) es bastante sugestivo de hipoadrenocorticismo, a pesar de que enfermedades hepáticas, renales o del tracto digestivo también pueden causar relación Na:K reducidas. Sin embargo, mientras menor sea esta relación, mayor es la probabilidad de tratarse de hipoadrenocorticismo.

Las imágenes de ultrasonido son bastante explicativas en diversos aspectos, como en la evaluación de la imagen hepática, que puede evidenciar desde metástasis de un eventual insulinoma, hasta alteraciones en el parénquima sugestivas de insuficiencia hepática, como las observadas en la cirrosis. Masas pancreáticas son sugestivas de insulinoma, y frecuentemente metástasis pueden ser identificadas durante el examen. Otros tests específicos, como los ácidos biliares para función hepática, o test de estimulación con ACTH para diagnóstico de hipoadrenocorticismo, o aun la

medición sérica de insulina frente a hipoglucemia para diagnóstico definitivo de insulinoma, pueden hacerse necesarios.

Tratamiento de la hipoglucemia

En una crisis de hipoglucemia en pequeños animales se debe administrar azúcar por vía oral o un alimento dulce antes de llevar al veterinario. La administración de comidas frecuentes puede minimizar la aparición de los signos clínicos. En un ambiente hospitalario la administración de bolos de glucosa por vía intravenosa es la forma más rápida de revertir una hipoglucemia. Lo ideal es evitar la administración de la glucosa pura por vía endovenosa, dado el riesgo de flebitis, debiéndose diluir al menos dos veces la glucosa a ser administrada. La dosis preconizada de glucosa en bolo es de 1 mL/kg de una solución de glucosa al 50% diluida en una solución isotónica, como cloruro de sodio al 0,9%. Esto puede ser suficiente para revertir la hipoglucemia, pero dependiendo de la causa, podría no serlo. En estos casos la repetición de dicho protocolo algunas veces puede ser útil. Se debe mantener a los pacientes en fluido glucosado (2,5% a 5%) durante algunas horas después de la resolución de los signos clínicos, con el objetivo de mantener al paciente normoglucémico. Se debe suspender el uso de solución glucosada si una hiperglucemia es evidente, sobre todo con el objetivo de evitar trastornos neurológicos y glucosuria. En rumiantes se utilizan soluciones endovenosas de dextrosa 5% o *drench* oral por sonda esofágica con propilenoglicol.

Dependiendo de la intensidad, la hipoglucemia puede ser fatal, en especial si existe compromiso de áreas importantes del SNC. Esto puede acarrear la permanencia de secuelas como sordera, ceguera, coma, incoordinación o cambios conductuales después de la resolución de la hipoglucemia. En estos casos se recomienda la aplicación de un tratamiento para reducir el edema cerebral, a través de la administración endovenosa de fosfato sódico de dexametasona (1-2 mg/kg), manitol (0,5-1 g/kg) y furosemida (1-2 mg/kg). El manejo de la hipoglucemia a largo plazo dependerá de la causa. Para evitar la recidiva de hipoglucemia debe resolverse el problema inicial, como, por ejemplo, la alimentación frecuente y el tratamiento adecuado de las enfermedades asociadas a los cachorros, o la reducción de la dosis de insulina de un paciente diabético, o la retirada de un tumor secretor de insulina.

Hipoglucemia de los lechones

El lechón recién nacido es particularmente susceptible de sufrir hipoglucemia si no se alimenta en las primeras horas de vida. La glucosa sanguínea en los lechones, que después del nacimiento presentan niveles elevados (130 mg/dL), puede caer a menos de 40 mg/dL en 24 a 36 horas. El lechón acometido por hipoglucemia presenta apatía y debilidad, y en la evolución del cuadro convulsiones, coma y muerte. Las reservas de glucógeno hepático en estos animales, a pesar de ser bastante altas al nacimiento, pues corresponden a 15% del peso del hígado, se agotan rápido. En este aspecto difieren de terneros, potros y corderos, que pueden sufrir ayuno hasta por una semana sin presentar hipoglucemia que comprometa la vida. Con la depleción de las reservas de glucógeno hepático los neonatos se tornan más dependientes de la gluconeogénesis para obtener glucosa. El problema en los lechones parece ocurrir porque las enzimas de la vía gluconeogénica, especialmente la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEP-CK), no están plenamente activas después del nacimiento, debiendo ser estimuladas o inducidas por la alimentación inicial. La falta de alimentación inicial en el lechón puede ser debida a problemas que acometan a la madre, como agalactia, metritis y mastitis, o del lechón, como anemia o infecciones. Algunos días después del nacimiento y con adecuada alimentación el lechón adquiere progresivamente la capacidad para soportar la falta de alimento; así, con diez días de edad difícilmente sufrirá de hipoglucemia si enfrenta ayuno.

Insulinoma

El insulinoma es un tumor secretor de insulina de forma autónoma e independiente de la concentración de glucosa plasmática, principal regulador de la secreción de insulina. La localización de estos tumores es pancreática, a partir de células beta, pese a que tumores extrapancreáticos rara vez presentan secreción autónoma de insulina. Puede ocurrir hipoglucemia secundaria a síndromes paraneoplásicos asociados a tumores como carcinoma hepatocelular, hepatomas, leiomiomas, leiomioma, hemangiosarcoma, melanoma o leucemia. La gran mayoría de los insulinomas es maligno, ocurriendo una elevada tasa de metástasis. Cerca del 50% de los casos presentan metástasis al momento del diagnóstico inicial y los locales más comunes de metástasis son hígado, linfonodos regionales y omento.

Presentación de insulinoma

El insulinoma ha sido observado en humanos, perros y rumiantes jóvenes. De forma general, es bastante rara la ocurrencia de insulinomas en perros, y más rara todavía la ocurrencia en gatos, con apenas algunos relatos en el mundo respecto a esta especie. En los perros la enfermedad es observada en animales de media a avanzada edad, a pesar de haber relatos de insulinoma en perros con 3,5 años. Algunas razas parecen más predispuestas, como Pastor Alemán, Boxer, Poodle Standard, Collie, Fox y Setter. El motivo de la consulta de un perro con insulinoma son signos de neuroglucopenia y activación adrenérgica secundaria a hipoglucemia. Las convulsiones son el signo clínico más común debido a la dependencia del SNC por glucosa como fuente de energía. A pesar de esto, muchas veces la queja de los propietarios se refiere a dificultades ambulatorias o simplemente a temblores musculares y desmayos. Los signos clínicos suelen ser episódicos y asociados a valores muy bajos de glucemia. Estos pacientes pasan el día entero con glucemias inferiores a 60 mg/dL, aunque los signos clínicos irán a surgir solo cuando la glucemia baja a valores críticos, que varían según el paciente. Además, puede haber modulación en la magnitud de la hipoglucemia necesaria para provocar signos clínicos. Algunas situaciones pueden exacerbar o provocar signos clínicos de hipoglucemia, como ayuno prolongado, ejercicios, estrés o por más antagónico que parezca, la ingestión de alimentos. Esto ocurre por razones distintas. Por ejemplo, un paciente en ayuno prolongado depende de la gluconeogénesis para mantener la glucemia. La insulina inhibe esta vía y estimula la continua captación y metabolización de glucosa por las células, culminando en hipoglucemia clínica frente a un ayuno prolongado. La práctica de ejercicios presenta un efecto hipoglucemiante típico, al estimular la translocación de transportadores GLUT-4 para la membrana celular en el tejido muscular. Este fenómeno asociado a la hiperinsulinemia provoca signos clínicos en pacientes con insulinoma. Situaciones de estrés (baños en estéticas caninas, ausencia del dueño en casos de ansiedad por separación, visitas, contacto con otros animales), que en general son difíciles de evaluar, provocan hipoglucemia porque durante el estrés ocurre liberación de hormonas hiperglucemiantes como adrenalina y cortisol. Este aumento en la concentración de glucosa acaba siendo un estímulo para mayor secreción de insulina por el tumor, desencadenando signos de hipoglucemia



secundariamente. Una situación similar ocurre en el período posprandial, especialmente si la dieta es rica en glúcidos simples y administrada en gran cantidad, lo que resulta en un aumento significativo de la glucemia, con consecuente rebote hipoglucémico posterior.

La severidad y duración de los signos clínicos dependen principalmente de tres factores: el valor más bajo de glucemia, la tasa de reducción de la glucemia y la duración de la hipoglucemia. Es común la presentación de los pacientes después de meses de evolución de los síntomas, y muchas veces después de pasar por varios veterinarios sin que haya sido hecho un diagnóstico definitivo, lo que acaba haciendo que un elevado grado de metástasis esté presente al momento del diagnóstico. Es importante, a través de la completa evaluación del paciente, incluso con exámenes complementarios, descartar otras causas de hipoglucemia. Perros con insulinooma por lo común son obesos o presentan sobrepeso, efecto que es secundario a los efectos de la insulina, potente hormona anabólica y lipogénica.

Diagnóstico de insulinooma

Es relativamente simple el diagnóstico de un insulinooma. Basta demostrar la existencia de hiperinsulinemia frente a una hipoglucemia. Fisiológicamente la secreción de insulina es abolida frente a glucemias menores de 30 mg/dL. De esta forma, para un adecuado diagnóstico se recoge una muestra de sangre para determinación de insulina (referencia: 5 a 20 μ U/mL) con el paciente presentando glucemia inferior a 50 mg/dL. Entre más baja la glucemia, mayor la probabilidad del diagnóstico por la determinación de una hiperinsulinemia, de acuerdo a la **Tabla 5.3**.

Tabla 5.3 Probabilidad de insulinooma en pacientes con glucemia inferior a 50 mg/dL

Concentración sérica de insulina (μ U/mL)	Probabilidad de insulinooma
> 20	Elevada
10 a 20	Posible
5 a 10	Pequeña
< 5	Descartada

Esta guía sirve solamente para evaluación de pacientes cuyas muestras de sangre con la finalidad de determinar la insulina fueron recogidas frente a glucemias inferiores a 50 mg/dL. La evaluación de insulinemia frente a glucemias superiores a 60 mg/dL no es confiable para diagnosticar un insulinooma. La detección de hipoinsulinemia frente a hipoglucemia descarta la posibilidad de tratarse de un insulinooma, pues esta es la respuesta fisiológica normal. No obstante, muestras hemolizadas pueden provocar resultados falsamente reducidos de insulina, una vez que la lisis de los eritrocitos libera una insulinasa capaz de degradar la insulina sérica. La determinación sérica de fructosamina asociada a la albúmina puede auxiliar en un diagnóstico presuntivo, e imágenes ecográficas pueden muchas veces evidenciar masas pancreáticas compatibles con tumoración. Exámenes de imágenes más rebuscados, como tomografía computadorizada y resonancia magnética, pueden presentar ventajas comparadas con la ecografía.

Tratamiento de insulinooma

El tratamiento médico de un insulinooma puede ser eficaz y simple en un primer momento, así como ser frustrante, dependiendo de la malignidad del tumor y la capacidad de secreción de insulina. El objetivo de los diversos tratamientos no es normalizar la glucemia del paciente, ya que esto es bastante improbable, sino controlar los signos clínicos del trastorno. Esta meta se alcanza con glucemias consideradas bajas (inferiores a 60 mg/dL). Ante una crisis de hipoglucemia la administración de bolos de glucosa debe ser hecha de forma lenta y gradual a lo largo de cinco-diez minutos. La administración de una gran cantidad de glucosa, de forma rápida, puede exacerbar los signos de hipoglucemia, ya que ocurrirá mayor secreción de insulina. Se debe administrar azúcar en solución en la boca del animal. En caso de que el animal esté inconsciente no se debe intentar que degluta. Cuando el paciente recupere la conciencia, o se restablezca de los signos clínicos, una pequeña alimentación debe ser administrada, mientras se contacta al veterinario. En un ambiente hospitalario se administran de 1 a 5 mL de una solución de glucosa 50 % lentamente, durante diez minutos, y cuando el paciente se normalice se administra una pequeña refección.

Las crisis convulsivas que no responden a las medidas descritas representan un pésimo pronóstico

e indican que se trata de un tumor bastante agresivo y con alta tasa de secreción de insulina. En estos casos se puede intentar estabilizar al paciente con administración de glucosa de 2,5% a 5% por vía intravenosa manteniendo fluido constante y adicionando 0,5 a 1 mg/kg de dexametasona al fluido administrado a lo largo de seis horas. Cada doce o veinticuatro horas este procedimiento puede ser repetido si hay necesidad. Si no hay éxito, se puede administrar glucagón en infusión continua en dosis de 5 a 10 ng/kg/min. Análogos de la somatostatina, como octreotida, pueden ser administrados en la dosis de 10 a 50 µg por vía subcutánea cada ocho a doce horas. Si no hay respuesta a estas terapias, y si una cirugía no es posible para remover el tumor, es improbable evitar la evolución para óbito.

Después del diagnóstico el tratamiento inicial de un paciente con insulinoma tiene por objetivo reducir las fluctuaciones de la glucemia, para evitar que aumentos en la glucosa sanguínea provoquen hipoglucemia debido a la mayor secreción de insulina por el tumor. En este sentido, la administración de refecciones frecuentes con dietas ricas en glúcidos complejos promueve un control adecuado y temporal de pacientes con insulinomas poco activos. La recomendación dietética es la misma que para perros con diabetes mellitus, ya que en este caso el objetivo también es limitar la hiperglucemia posprandial y así evitar las crisis inducidas por la alimentación, pues la hiperglucemia posprandial puede provocar picos de secreción de insulina. Se deben administrar mínimo cuatro pequeñas refecciones por día, siendo a veces recomendable la administración de hasta ocho refecciones diarias, sin sobrepasar las necesidades energéticas del paciente. Si alimentaciones frecuentes de dietas ricas en fibras no son suficientes para controlar o reducir los signos clínicos del paciente luego de algunos días de tratamiento, es necesaria la aplicación de drogas hiperglucemiantes. La principal y más común droga utilizada para el tratamiento de insulinoma a largo plazo es la prednisona/prednisolona. Además de promover antagonismo a los efectos de la insulina, los glucocorticoides estimulan la gluconeogénesis por efecto directo sobre enzimas gluconeogénicas como la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, por ejemplo. La dosis inicial varía de 0,2 a 0,5 mg/kg cada doce horas, y la mejora en la calidad de vida de los pacientes y la remisión de los signos clínicos es fácilmente detectada después de algunos días de medicación. Cuando sea


necesario, es posible la administración de dosis mayores, pero los efectos colaterales (hiperadrenocorticismio iatrogénico) son limitantes, volviendo el pronóstico sombrío. De esta forma, es interesante el inicio del tratamiento con la menor dosis eficaz posible. Además de estas conductas, es aconsejable que se evite exponer al paciente a situaciones de estrés o ejercicios, ya que estas situaciones pueden provocar hipoglucemia. Cuando este manejo no da resultados existen opciones clínicas para el tratamiento; sin embargo, el costo es bastante oneroso por la necesidad de importar ciertas drogas útiles para obtener un mejor control del paciente. El diazóxido, un benzotiazídico antihipertensivo no diurético, es una droga que auxilia en el tratamiento de pacientes cuyo tratamiento con dieta y corticoides no está siendo efectivo. El principal efecto de esta medicación es impedir el flujo de calcio intracelular que precede a la secreción de insulina, de esa forma se inhibe la secreción de esta hormona. Sin embargo, el diazóxido no inhibe la síntesis de insulina, a pesar de presentar otros efectos deseables como estimular la gluconeogénesis y la glucogenólisis, e inhibir la captación periférica de glucosa. La dosis preconizada inicialmente es de 10 mg/kg/día, pero puede ir hasta 60 mg/kg/día. Sin embargo, entre mayor sea la dosis, mayor es la probabilidad de ocurrencia de efectos indeseables como vómitos, anorexia, y otros efectos tóxicos (aplasia de médula, anemia aplásica, retención de sodio, diarrea, taquicardia y, eventualmente, hiperglucemia y cataratas). Estos efectos tóxicos y el costo elevado pueden tornar dicha opción cuestionable. La administración concomitante de hidroclorotiazida en la dosis de 2 a 4 mg/kg/día dividido en dos administraciones por día aumenta la efectividad del diazóxido. La octreotida, un análogo sintético de somatostatina (STT), presenta buenos resultados en el tratamiento de perros con insulinoma. La medicación es inyectable y debe ser aplicada por vía subcutánea cada ocho-doce horas en dosis de 10 a 50 µg/kg. El costo de la medicación es elevado. La única premisa para la eficacia de la octreotida es que el tumor secretor de insulina haya mantenido receptores de membrana para STT. Algunos tumores sufren alteraciones moleculares y pueden no presentar más receptores para esta hormona. Interactuando con sus receptores, la octreotida actúa como un agonista de la STT, estimulando la fosforilación de proteínas inhibitorias que resultan en un efecto final de supresión tanto de la síntesis como de la secreción de insulina. Después de administrada esta droga tiene un efecto



cerca de dos horas después, con pico en cuatro horas y acción máxima de ocho horas.

Otra opción en el ámbito de los tratamientos médicos es la quimioterapia con estreptozotocina (STZ). La STZ es un agente alquilante usado para inducir diabetes en modelos experimentales, ya que promueve necrosis de las células beta pancreáticas. El uso de esta medicación para tratamiento de insulinooma en humanos ya fue descrito en la literatura, así como en perros. No obstante, la medicación es extremadamente tóxica por causar necrosis tubular renal y ser fatal en la mayoría de los perros (modelos de diabetes o tratados para insulinooma). Sin embargo, recientemente un protocolo de diuresis salina agresivo, asociado a múltiples pequeñas dosis de STZ, ha sido preconizado con éxito en perros con insulinooma sin ocurrencia de falencia renal u óbito.

Tratamiento quirúrgico de insulinooma



El tratamiento inicial de elección para el manejo de insulinooma en perros y gatos es quirúrgico. Antes de someter al paciente a la cirugía, un adecuado control de los signos clínicos es necesario. La descripción de las técnicas quirúrgicas aplicables sale del enfoque de esta obra. El objetivo general del tratamiento quirúrgico es remover lo máximo de tejido alterado, sea una masa única en el páncreas, o sitios de metástasis en órganos distintos. Cerca del 90 % de los casos presentan masas únicas fácilmente visibles en una laparotomía exploratoria. En algunos casos no es posible identificar anomalía durante un abordaje quirúrgico, aun en presencia de hipoglucemia e hiperinsulinemia. En estos casos, a veces después de meses o años surge alguna alteración (masa pancreática) visible o palpable. Estos pacientes suelen vivir relativamente bien por meses, a veces años, apenas con tratamiento médico. Por esta razón no se recomienda eutanasia en los casos en que en el abordaje quirúrgico se detectan diversas metástasis o tumores no operables, pues todavía existen posibilidades terapéuticas para estos pacientes.

La pancreatitis es la principal complicación del tratamiento quirúrgico, y algunas medidas, además de la manipulación suave del páncreas, son recomendables con el objetivo de reducir la ocurrencia de pancreatitis, observada en cerca de 15 % de los animales operados. La administración de fluidos con glucosa entre 2,5 % a 5 % (60 a 100 mL/kg por día) y nada por vía oral

antes, durante y después de 24 a 48 horas de la cirugía, seguido de administración de dietas pobres en grasa durante la siguiente semana, minimizan bastante la probabilidad de ocurrencia de pancreatitis. La reintroducción de alimentos por vía oral debe iniciarse lentamente 24 a 48 horas después de la cirugía a través de administrar pequeñas cantidades de agua, y según la respuesta clínica del paciente. Otras complicaciones de la retirada de un tumor pancreático son: diabetes mellitus (por la atrofia de las demás células beta pancreáticas, lo cual es temporal) e hipoglucemia persistente (resultado de la actividad de metástasis no identificadas durante la cirugía). La respuesta clínica frente a un tratamiento quirúrgico realizado con éxito es excelente y recupera plenamente la calidad de vida del paciente, promoviendo la cura del problema. Sin embargo, debido al elevado grado de malignidad de estos tumores, y las metástasis comúnmente presentes al momento del diagnóstico por la demora observada en llegar a un diagnóstico definitivo, la cura es temporal en la mayoría de los casos. Pacientes que tuvieron su problema resuelto con cirugía deben permanecer persistentemente con glucemias superiores a 70 mg/dL. La fructosamina sérica es otra herramienta útil para el control del tratamiento. No obstante, cerca de 10 % a 15 % de los casos sufren eutanasia o mueren después de la cirugía en razón de una severa enfermedad metastásica, y 20 % a 25 % de los casos mueren o sufren eutanasia en hasta seis meses por los mismos motivos. El porcentaje restante (60 % a 70 % de los casos) vive sin signos clínicos por más de seis meses, a veces más de un año, antes de la recidiva de los signos clínicos. De forma general, la supervivencia promedio postcirugía varía de seis a dieciocho meses según el estado del tumor y la detección de metástasis durante la cirugía.

Síndrome de la vaca caída

Este trastorno, también denominado paresia idiopática de la vaca parida, está caracterizado porque el animal al final de la gestación o en el posparto temprano es incapaz de levantarse espontáneamente.

Etiología

No se conoce la etiología de este padecimiento, aunque hay predisposición en animales con deficiencia de energía, con gestaciones gemelares, en edad avanzada, en animales de alta producción, en vacas con exagerado intervalo entre partos, o con excesiva condición

corporal al parto (mayor que 4,0), en casos de lesiones traumáticas peripélvicas en el parto, en lesiones de los nervios isquiático y obturador y en necrosis isquémica de grandes masas musculares por traumatismos. Una reciente hipótesis señala que estados de hipocalcemia aumentan la permeabilidad de la membrana celular de las fibras musculares, permitiendo la pérdida de potasio de la célula y causando miotonía, base celular del síndrome de la ‘vaca caída’. Esa opinión es respaldada por los altos niveles séricos y bajos niveles musculares de potasio observados en animales en decúbito.

Signos clínicos del síndrome de la vaca caída

Los animales afectados pueden no presentar signos clínicos evidentes, como fiebre, falta de apetito o pérdida de la conciencia, y conservar los reflejos podal y caudal. En algunos animales puede haber elevación de la frecuencia cardíaca o incluso arritmia y taquicardia. La función renal puede presentar proteinuria por causa de la severa lesión muscular. En otros animales los signos clínicos son más severos, con decúbito lateral y la cabeza volteada para atrás, que con el tiempo puede terminar en leve tetania y pérdida de la conciencia por daño cerebral. La sintomatología clásica de la paresia idiopática con actividad sensorial se manifiesta por caída intempestiva del animal pocos días antes del parto o hasta cinco días después. Al inicio la producción de leche no sufre disminución considerable. El curso del trastorno es agudo con el cuadro complicándose rápidamente, de forma que si el animal no se levanta en las primeras 72 horas es poco probable que lo logre después, debido a la deficiencia energética por falta de consumo de alimento y el daño muscular por decúbito. El diagnóstico está basado en la caída del animal con presencia de actividad sensorial y por la presentación del cuadro en el periparto, con pronóstico desfavorable. A la necropsia se puede observar lesión traumática de músculos y nervios de las extremidades, miocarditis e infiltración y degeneración grasa del hígado. El decúbito, en bovinos, puede tener diversas causas no siempre posibles de identificar, pudiendo agruparse de acuerdo con su naturaleza en metabólicas, sépticas, reproductivas y traumáticas, para citar algunas. Entre las causas metabólicas están hipocalcemia, cetosis, hipomagnesemia, hemoglobinuria puerperal, coma hepático y desnutrición. Entre 80% y 90% de las vacas que permanecen en decúbito al parto ocurre un cuadro de hipocalcemia, del 70% al 80% de ellas responden al tratamiento con soluciones de calcio,

y 10% a 20% no responden al primer tratamiento por complicaciones secundarias. El diagnóstico diferencial envuelve otras enfermedades que causan decúbito, tales como leucemia, traumas, tetania, coma hepático, cetosis, caquexia y enfermedades consuntivas (paratuberculosis, salmonelosis, hemoparásitos). En la bioquímica sanguínea se observan valores normales de calcio, fósforo, magnesio y glucosa. Los niveles de creatina quinasa (CK), aspartato transaminasa (AST) y potasio pueden estar muy elevados, sobre todo en las primeras veinticuatro horas del decúbito, y continuar aumentando en los días siguientes por cuenta del daño muscular continuo.

Tratamiento del síndrome de la vaca caída

El tratamiento es paliativo, suministrando cantidades considerables de soluciones multiminerales, procurando mantener altos niveles de calcio y fósforo. Debe ser administrada una fuente energética, como propilenglicol, y evaluado el pronóstico mediante perfiles bioquímicos (enzimas) para justificar o no la eutanasia. La detección y el tratamiento oportunos deben reducir la incidencia y gravedad del síndrome. En condiciones ideales las vacas deben ser tratadas durante la primera etapa de la paresia puerperal antes que el decúbito lateral ocurra. Si los animales están alertas, y el caso tiene menos de veinticuatro horas, es urgente el tratamiento inmediato y procurar dejar al animal en cama o en una superficie blanda y seca, además de provocar movimiento continuo mediante lazos. Son frecuentes secuelas como mastitis y retención de placenta, con severas consecuencias sobre la reproducción posterior.

Laminitis

Este trastorno metabólico también se conoce como pododermatitis puerperal tóxica. Hasta hace poco era considerada una patología de los equinos, pero actualmente se considera en bovinos como una respuesta alérgica a situaciones de acidosis metabólica, retención de placenta o metritis. La laminitis es la inflamación de la lámina propia del corion con curso agudo, la cual ocasiona lesiones en el casco, dolor marcado y lesión podal, dejando al animal en decúbito, inapetente y con fiebre continua. La enfermedad es más frecuente alrededor del parto o hasta 72 horas después de la indigestión con granos (acidosis). Estas afecciones podales están presentes en todo tipo de producción, sea pastoril o confinada. Se puede afirmar que, después



de los problemas reproductivos, de la mastitis y de los problemas en la calidad de la leche, la laminitis es una de las causas que más afectan la productividad de las vacas lecheras, provocando importantes pérdidas económicas.

En bovinos, el trastorno es más común en animales jóvenes, pero se observa también en adultos. Ocurre principalmente en animales que pasan a recibir dietas con granos sin adaptación previa a este tipo de alimento y en vacas lecheras que ingieren cantidades excesivas de alimentos concentrados. También ocurre esporádicamente en bovinos de corte preparados para exposiciones y en toros de centrales de reproducción, los cuales presentan la forma crónica de la enfermedad, que afecta la marcha y puede causar lesiones permanentes en los cascos. La prevalencia a menudo está asociada a brotes de acidosis, mas no siempre se observan signos clínicos. Es una enfermedad endémica en algunos rebaños lecheros de alta producción y en animales de engorde, asociada a acidosis ruminal clínica o subclínica.

Los casos de laminitis subclínica, que predisponen al desarrollo de otras enfermedades del casco, ocurren también en terneros y novillas de primera cría. La ocurrencia de laminitis condicionada por la herencia de un gen recesivo autosómico en novillas de la raza Jersey es citada en la bibliografía, pero en la rutina clínica el diagnóstico es difícil de realizar. Por otro lado, la conformación corporal de los individuos que pueden tener conexión a la genética: dígitos pequeños con relación al peso corporal, poca angulación del casco, además del sobrepeso, pueden favorecer la ocurrencia de laminitis.

En general, entre los bovinos lecheros las novillas son las más acometidas y la enfermedad se presenta comúnmente poco después de la parición (hasta los tres primeros meses posparto), ocurriendo en más del 50 % en los primeros treinta días después de este. Puede haber relación entre la introducción de un animal nuevo en el rebaño, a menudo molestado por las vacas dominantes. Los sistemas tipo *free-stall* o *tiestall* en suelo de hormigón, sobre todo si es abrasivo o deteriorado, así como la falta de ejercicio de la vaca sometida al confinamiento en estos sistemas, alta carga animal, cama de mala calidad, acumulación de humedad, heces, barro y estrés calórico, son condiciones que pueden causar incomodidad a la vaca, predisponiendo a cuadros clínicos de laminitis.

Etiología de la laminitis

La etiología de la laminitis es tan variada como incierta: desde causas infecciosas, genéticas, traumáticas, de manejo, topográficas o ambientales, hasta nutricionales (exceso de proteína y de glúcidos), por cambios bruscos en la dieta, o por deficiencia de aminoácidos esenciales, de selenio, cobre y vitamina E, entre otros. El origen de este trastorno vascular puede ser por una coagulación intravascular, producto de las toxinas bacterianas cuando el caso es infeccioso, o por acúmulo de lactato y lesión distal en los miembros afectados. Las causas nutricionales sobre la patología podal de la vaca lechera pueden ser divididas en dos grandes grupos: (a) errores en la alimentación o contaminación de los alimentos, que producen disturbios en el metabolismo del tejido podal; y (b) deficiencias nutricionales específicas que pueden disminuir la capacidad de defensa física o inmunológica de los tejidos podales. Esas causas reconocen dos orígenes: (1) sustancias producidas por alteración en la fermentación ruminal (ácido láctico, amonio, histamina, endotoxinas bacterianas), o (2) sustancias tóxicas presentes en alimentos mal conservados (subproductos de destilería, cama de pollo y micotoxinas, entre otros).

Los principales factores de riesgo que favorecen el desencadenamiento de la laminitis son:

- Consumo exagerado de alimentos concentrados, con altos niveles de glúcidos y proteína, por encima del 60 % de la materia seca, en especial cuando ocurre un cambio brusco de la ración de mantenimiento para ración de producción o suministro de pienso a animales no adaptados, como es el caso de las novillas recién paridas. Estas condiciones de dieta, que favorecen la alta fermentación en el rumen, pueden llevar a una acidosis ruminal. Cuando la acidosis ruminal tiene una evolución crónica y persistente ocurre como consecuencia la laminitis, con discretos signos clínicos, debido a la producción y absorción de toxinas bacterianas y otras sustancias vasoactivas que, actuando en la microcirculación podal, causan isquemia en las láminas dérmicas de los dígitos.
- Los granos de la ración muy molidos (partículas con longitud menor de 2,5 cm), condición que reduce la rumia y, en consecuencia, la producción

de la saliva, que es un importante tamponante del contenido ruminal, lleva a riesgo de acidosis ruminal.

- Reducido suministro de voluminosos y de calidad con relación al concentrado.
- Presencia de micotoxinas en la ración.
- Infecciones sistémicas como metritis, reticulopericarditis e inflamación de los estómagos.
- Mala formación en los cascos y defectos de aplomo.

Signos clínicos de la laminitis

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

La lesión de la laminitis es la separación de las láminas epidérmicas del casco de las láminas sensitivas (láminas dérmicas y corion laminar) de la tercera falange. Las alteraciones hemodinámicas ocurren en los capilares digitales presentes en las láminas dérmicas y en el corion laminar del casco. Estas estructuras son las últimas que reciben suministro sanguíneo y tienen mínima circulación colateral, siendo las porciones más sensibles a la isquemia, que resulta por aporte insuficiente de nutrientes e inadecuada formación de las láminas epidérmicas. Esas lesiones resultan en separación y pérdida del estuche córneo, especialmente en la forma aguda de la enfermedad. Debajo del tejido córneo existe una red completa de vasos sanguíneos que pueden sufrir daños serios, incapacitando los tejidos responsables de la producción de tejido córneo de la uña. Con esto, el tejido córneo se deteriora, volviéndose muy vulnerable. Ocurre salida de líquido de los vasos sanguíneos y la parte blanda del casco aumenta de volumen, causando mucho dolor y desasosiego para el animal. En la forma crónica ocurre una respuesta proliferativa de los queratinocitos, que lleva a la hiperplasia de las láminas

epidérmicas y, en consecuencia, al crecimiento anormal y deformación de los cascos. Se debe sospechar de laminitis subclínica cuando: (a) más del 10% de las vacas adultas muestran claudicación en el período de un año por causas que no sean flegmón interdigital o dermatitis digital papilomatosa; (b) más de 50% de todos los casos de claudicación ocurren en los primeros sesenta días de posparto; (c) más del 5% de las vacas presenta úlcera de la suela; (d) más del 25% de las vacas en lactación tienen hemorragia de la suela, y (e) hay alta prevalencia de erosión de los talones, doble suela o fisuras del estuche córneo.

Tratamiento de la laminitis

El tratamiento se basa en la eliminación del agente etiológico, por lo general supresión de granos y uso de antihistamínicos y/o corticosteroides durante dos a tres días y de antibióticos en el caso de infección. Se recomienda el uso de metionina, aminoácido esencial para la formación del colágeno, ducha fría en los miembros afectados, terapia líquida y analgésicos, laxantes o diuréticos.

El porcentaje de curación y la rápida recuperación de las lesiones puede ser alto si se efectúan intervenciones correctas. El tratamiento debe iniciarse lo más rápido posible, buscando eliminar la causa o factor predisponente y el alivio del dolor. La primera medida después de la constatación del problema es la remoción del animal a un piquete con forraje y agua de buena calidad, sin oferta de concentrado. Cuando la causa está asociada al trastorno del sistema digestivo hay que combatir la toxemia, el individuo debe ser mantenido hidratado y en equilibrio ácido-básico. Por lo tanto, la causa primaria (metritis, acidosis ruminal, entre otras) requiere ser tratada intensivamente.

El control del dolor se debe hacer a base de analgésico y antiinflamatorios no esteroides (AINE): ácido acetilsalicílico (15 a 100 mg/kg, vía oral, dos veces al día), flunixin meglumine (1,1 a 2,2 mg/kg/día, endovenoso, durante tres días) o fenilbutazona (4,5 a 9,0 mg/kg, endovenoso o intramuscular, cada 48 horas, o 10 mg/kg vía oral cada 48 horas, repitiendo dos o tres veces).

Puede ser utilizada en la laminitis aguda, en las primeras 48 horas del cuadro clínico, terapia con aplicación de agua helada en los miembros afectados.



Este procedimiento ha de realizarse colocando al animal en un lugar que permita sumergir los miembros hasta la altura del carpo/tarso, manteniéndolo por seis horas de tratamiento, con una hora de reposo.

En los casos más graves los procedimientos son quirúrgicos y requieren anestesia local. La técnica anestésica más utilizada es la inyección endovenosa de un anestésico local (alrededor de 10 a 20 mL de lidocaína al 2%), aplicado en la vena digital dorsal plantar (o palmar) después de la colocación de torniquete (manguito de goma) en la región metacarpiana (o metatarsiana). Los casos de procesos purulentos, independientemente de la ubicación, deben ser tratados mediante resección de la lesión y drenaje del exudado con eliminación de los tejidos necrosados. Cuando existe tejido de granulación, es necesario extraerlo. Muchas veces es aconsejable el uso de antibioticoterapia parenteral durante tres días, y amputación de la falange si el proceso es grave y profundo. El corte de la uña lesionada es a menudo recomendado, ya que permite el descanso y el alivio del peso. Su retirada total debe realizarse siempre con una legra afilada, procurando provocar el mínimo de hemorragia, pero promoviendo una limpieza profunda de los tejidos necrosados, solo así se podrá esperar una cicatrización rápida y adecuada. En los casos de úlceras de la suela es necesario reducir al máximo la presión, haciendo un recorte adecuado y resección del tejido de granulación. En caso de que el clínico resuelva usar vendajes, estos deben ser renovados periódicamente para mantenerse secos, lo cual puede ser un buen recurso terapéutico. La tasa de recuperación con el uso de vendajes es mayor sobre todo en las dos primeras semanas de tratamiento. Algunos clínicos, sin embargo, optan por no utilizar vendajes debido a la presión sobre la lesión y la humedad en el lugar, lo que podría propiciar infección secundaria y retraso de la cicatrización.

La erosión del talón ha de ser tratada por remoción de los tejidos córneos necrosados, retirada de las fisuras (si están presentes), aplicación de astringentes o antibióticos en spray y alojamiento del animal en un lugar limpio y seco.

Para las úlceras de pinza no existen referencias consistentes de tratamiento. Eliminar el apoyo del casco enfermo es a menudo la clave del tratamiento de las lesiones podales. La curación puede ser obtenida por la

colocación de tacos en las uñas sanas y, con ello, aliviar el dolor y la presión sobre la uña enferma. Esta conducta debe realizarse después de haber hecho la nivelación de las uñas sanas, a fin de mejorar su apoyo, con lima manual o disco de lija adaptado a taladro eléctrico. El taco de 11 a 13 cm de longitud por 2,5 cm de espesor debe fijarse con cola o clavos de herradura.

En la laminitis crónica en bovinos, así como en todos los tipos de laminitis en equinos, la recuperación del animal es bastante larga y el pronóstico, muchas veces, incierto, dependiendo del origen del problema (alimentario o infeccioso). En bovinos el pronóstico es favorable. Las claudicaciones ceden hasta en 72 horas, a menos que sufran procesos necrosantes.

Control de la laminitis

Se deben tomar en consideración los siguientes aspectos para el control de la laminitis: (1) el mantenimiento de los cascos; (2) alimentación con raciones adecuadas; (3) contenido de fibra detergente ácido (FDA) de al menos 21% de la materia seca, y fibra detergente neutro (FDN) de al menos 28% de la materia seca; (4) como máximo, el 40% de la composición de la ración debe ser de glúcidos no estructurales (granos).

Para evitar la aparición de la enfermedad, la alimentación de los animales con granos debe ser controlada, asociándose forraje verde a la dieta. Uno de los mejores métodos para prevenir es la adopción de medidas que eviten la acidosis láctica ruminal, lo que puede hacerse mediante un adecuado esquema de adaptación para animales que reciben dietas altamente concentradas y el uso de productos alcalinizantes (bicarbonato o carbonato de calcio) en la ración.

Evitar el confinamiento de animales muy jóvenes también puede ser indicado para disminuir la incidencia de la enfermedad, debido al efecto deletéreo sobre la salud de los cascos en bovinos de corte menores de 14 meses de edad.

Una protección contra la laminitis en bovinos bajo manejo intensivo es obtenida adoptando medidas de cuidado con los cascos, como el recorte periódico, así como la planificación cuidadosa del piso de los establos y locales donde los animales son mantenidos o manejados, haciéndolos más cómodos y menos perjudiciales para los cascos.

La suplementación en la dieta con biotina (20 mg/animal/día) o con minerales puede disminuir la incidencia de daños en los cascotes en vacas lecheras, pero estas alternativas deben ser consideradas para cada propiedad, de acuerdo con la severidad de la ocurrencia, a fin de evaluar la eficacia como estrategia profiláctica, al igual que considerar costos y beneficios.

Desplazamiento de abomaso

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

Etiología del desplazamiento de abomaso

La torsión de abomaso está asociada a problemas en el manejo alimentario, tales como exceso de granos en el período de transición (periparto), pobre calidad del alimento, estrés medioambiental o social, hipocalcemia, retención de placenta, metritis, cetosis, condición corporal por encima de 4,0 al parto con rápida pérdida de condición corporal en el posparto inicial, mezclas inadecuadas en el tamaño físico de la partícula en RTM y bajo contenido de fibra (menor que 21 % de FDN). El desplazamiento de abomaso es un síndrome multifactorial en que la atonía abomasal es un prerrequisito absoluto para su ocurrencia. El gas producido por la fermentación microbiana distiende el abomaso y provoca el desplazamiento. Entre los muchos factores asociados a la torsión de abomaso el tipo de dieta es de los principales causantes. Altos niveles

de concentrado o glúcidos fermentables disminuyen las contracciones del abomaso y aumentan la producción de ácidos grasos volátiles que se acumulan en este órgano, llevando a la distensión por acúmulo de gas. La patogenia del desorden digestivo se asocia con disminución de la contracción del músculo liso, razón por la cual la hipocalcemia puede ser una de las causas.

Factores predisponentes del desplazamiento de abomaso

Existe una relación directa entre el balance energético negativo en el preparto, reflejado por aumento en la concentración de ácidos grasos no esterificados, y la ocurrencia de desplazamiento de abomaso hacia la izquierda. Vacas alimentadas con dietas altamente energéticas (mayor que 1,65 Mcal de energía líquida/kg de materia seca) durante el período seco se vuelven obesas, lo que puede ocasionar descenso en el consumo de materia seca después del parto. La cetosis diagnosticada antes del desplazamiento de abomaso también está bastante asociada a la ocurrencia de este trastorno, toda vez que ocasiona reducción en el consumo de materia seca, lo cual reduce el relleno ruminal, disminuyendo la motilidad de los demás estómagos y, potencialmente, la motilidad del abomaso. Un volumen ruminal pequeño ofrece menos resistencia para el desplazamiento de abomaso. El suministro de altos niveles de concentrado (granos) aumenta la tasa de pasaje ruminal, lo que causa aumento en la concentración de ácidos grasos volátiles y puede inhibir la motilidad del abomaso. El gran volumen de metano y dióxido de carbono encontrado en el abomaso luego de la ingestión de granos puede quedar retenido en esta cavidad del estómago, causando su distensión y desplazamiento. Una concentración de fibra bruta en la dieta menos que 16 % - 17 % es considerada un factor predisponente al desplazamiento de abomaso. En el desarrollo del trastorno está el hecho de que, después del parto, con la salida del ternero y de los fluidos, existe una predisposición anatómica para que el abomaso se desplace al espacio vacío. Existen enfermedades asociadas que predisponen al desplazamiento de abomaso, resultando en anorexia e inapetencia, con disminución del volumen ruminal. Úlceras abomasales, cetosis y lipodosis hepática son enfermedades asociadas con desplazamiento de abomaso. La cetosis es el trastorno que más comúnmente se asocia al desplazamiento de abomaso. Factores estresantes, como altas temperaturas o humedad, pueden



predisponer al desplazamiento de abomaso, una vez que en los meses de verano se compromete la ingestión de materia seca. El estrés también perjudica el sistema inmune, disminuyendo la respuesta a infecciones, como mastitis y metritis. La heredabilidad de esta patología ha sido estimada en 28%.

Signos clínicos en el desplazamiento de abomaso

El desplazamiento de abomaso para la izquierda ocurre generalmente en el período de dos a ocho semanas del posparto. Animales con esta patología presentan reducción del apetito acompañada por una disminución progresiva en la producción de leche, y pese a una fuerte baja en el consumo de granos, continúan consumiendo forrajes. Puede ocurrir cetosis en diversos niveles de gravedad. Las heces son blandas y disminuidas, con períodos de diarrea. El abdomen se muestra colapsado en la pared lateral izquierda, pues el rumen se encuentra desplazado medialmente. La temperatura rectal y las frecuencias cardíaca y respiratoria se encuentran normales en la mayoría de los casos. Puede ocurrir una arritmia cardíaca provocada por la alcalosis metabólica, mas tan pronto se realiza la corrección del desplazamiento la frecuencia cardíaca vuelve a los parámetros fisiológicos. Los movimientos ruminales se ven disminuidos en frecuencia e intensidad. Al examen de palpación rectal puede sentirse un vacío de la porción superior derecha del abdomen. Animales con un cuadro agudo de vólvulo se echan por 24 horas después del episodio, y la muerte ocurre entre 48-96 horas después debido al *shock* y la deshidratación. La ruptura del abomaso puede ocurrir y ocasionar muerte súbita.

En el desplazamiento de abomaso para la derecha la sintomatología es casi siempre más aguda, con alteración grave del estado general debido a la ocurrencia de torsión del órgano. Las heces pueden estar líquidas o ausentes. El flanco derecho podría presentarse aumentado de volumen, siendo que en algunos casos el abomaso desplazado puede ser palpado a través del examen rectal. Estos animales se encuentran muy deprimidos, con graves alteraciones del equilibrio ácido-básico, hipotermia y disfunción cardíaca. Es común la asociación del desplazamiento de abomaso con enfermedades como metritis, mastitis, retención placentaria e hipocalcemia. Así, además de la evaluación del sistema digestivo, deben ser diagnosticadas posibles alteraciones asociadas, las

cuales pueden estar actuando como factor predisponente. El desplazamiento de abomaso para la izquierda o para la derecha no complicado, no representa un riesgo inmediato de vida para el animal, excepto cuando se acompaña de torsión del órgano. La torsión del abomaso cuando es completa provoca supresión de la irrigación del órgano, con riesgo de necrosis y producción de toxinas, de manera que el animal presenta grave alteración de estado general.

Patología clínica en el desplazamiento de abomaso

En el hemograma de animales con desplazamiento de abomaso a la izquierda no existe una alteración drástica de los valores normales. Puede haber una leve hemoconcentración con elevación de los valores de hemoglobina y albúmina. En animales con desplazamiento de abomaso a la derecha o vólvulo, ocurre hemoconcentración, así como alcalosis metabólica, con hipocloremia e hipocalemia. En el hemograma pueden ser encontradas, en el estadio inicial, estructuras compatibles con estrés en la diferenciación de leucocitos (neutrofilia y leucopenia). En estadios más prolongados de vólvulos puede haber leucopenia con neutropenia debido a la necrosis isquémica del abomaso y comienzo de peritonitis. La evaluación de la frecuencia cardíaca, estado de deshidratación, período de inapetencia y actividad sérica de la fosfatasa alcalina son buenos indicadores del pronóstico prequirúrgico. Valores de AST por encima de 180 U/L y valores de β -hidroxibutirato entre 1,0-1,6 mmol/L pueden estar asociados con ocurrencia de desplazamiento de abomaso. La hipocalcemia también es una patología predisponente al desplazamiento de abomaso. Los niveles sanguíneos de calcio afectan directamente la motilidad del abomaso. La motilidad abomasal puede estar comprometida con niveles sanguíneos de Ca total inferiores a 5,0 mg/dL. La hiperglucemia es observada debido a la liberación de glucocorticoides, pero también puede aparecer disminuida o normal, sin que esto sea importante para el diagnóstico de desplazamiento de abomaso. Si la glucosa se encuentra aumentada puede haber glucosuria (que ocurre con alguna frecuencia en el desplazamiento a la derecha). Una hiperbilirrubinemia puede ser observada en vacas con desplazamiento de abomaso. En casos de desplazamiento a la izquierda, esta alteración parece ser debido al cambio en la posición anatómica del abomaso y el omento, mientras que en el desplazamiento a la

derecha, esta parece ser debido al reflujo duodeno-abomasal. La cetonuria está presente con relativa frecuencia, revelando la presencia de una cetonemia. Posteriormente, si se mantiene esta situación, puede desarrollarse una acidosis metabólica grave.

Diagnóstico del desplazamiento de abomaso

En los casos de desplazamiento de abomaso hacia la izquierda el diagnóstico puede ser realizado mediante la auscultación y percusión del flanco izquierdo, localizándose el sonido metálico característico de ping. La mayoría de los desplazamientos se encuentra en el medio de una línea imaginaria establecida entre la tuberosidad coxal izquierda y el codo izquierdo. El tamaño y la localización del ping varían de acuerdo a la cantidad de gas contenido, la presión ejercida sobre el abomaso por el rumen y el tamaño del animal. El ping puede estar localizado desde la novena costilla hasta la fosa paralumbar izquierda. En caso de duda sobre el origen del ping entre rumen, cavidad abdominal o abomaso, se puede realizar una aspiración del líquido presente en la región del gas y verificar el pH que debe diferenciar entre rumen (pH 6-7) y abomaso (pH 2-3). En los casos de desplazamiento de abomaso para la derecha las técnicas de diagnóstico son las mismas. Se debe tener el cuidado de diferenciar de otras patologías que puedan provocar el ping en el flanco derecho. La más común es la dilatación y/o torsión de ciego que, por medio de la palpación rectal, puede ser diferenciada. Como auxiliar en el diagnóstico de desplazamiento de abomaso puede ser realizado examen de ultrasonido. En la cavidad abdominal derecha, se observa ventralmente el abomaso, en una porción media el intestino delgado y dorsalmente el hígado. En animales con desplazamiento abomasal a la derecha, el hígado se desplaza de la pared abdominal y no puede ser visualizado, debido a la presencia del abomaso en una posición dorsal. En el desplazamiento a la izquierda se puede percibir un distanciamiento entre la pared abdominal y el rumen, debido a la localización del abomaso entre estas estructuras, cuando se realiza ultrasonografía entre los últimos espacios intercostales del lado izquierdo de la cavidad abdominal.

Tratamiento del desplazamiento de abomaso

Los objetivos del tratamiento del desplazamiento de abomaso son: (1) devolver el abomaso a su posición

original o aproximada, (2) crear una ligación permanente en esta posición, (3) corregir el balance electrolítico del animal y la deshidratación, y (4) proveer tratamiento para enfermedades asociadas. El método quirúrgico parece ser la metodología más benéfica. En la técnica de cirugía cerrada el animal es colocado en decúbito dorsal, y el abomaso identificado por auscultación y percusión. Las suturas son colocadas a través de la pared abdominal con agujas curvas en "C". Ninguna de las técnicas permite la identificación exacta del local de fijación del abomaso, y existe la posibilidad de escape de líquido abomasal en el abdomen. Todos los animales con desplazamiento de abomaso o vólvulo presentan algún déficit electrolítico. Potasio y calcio son importantes para la manutención de la función muscular y deben ser mantenidos en niveles normales. Se puede prever que algún grado de hipocloremia y de alcalosis metabólica va a estar presente. La composición del fluido administrado puede ser ajustada de acuerdo al perfil bioquímico. Soluciones isotónicas salinas y Ringer son comúnmente utilizadas y funcionan muy bien. El volumen de líquido a ser administrado va a depender del grado de deshidratación del animal. La hidratación oral puede ser utilizada después del procedimiento quirúrgico, pero no sustituye la administración endovenosa cuando el animal presenta un grado de deshidratación igual o mayor de 8%. Combinaciones de NaCl y KCl pueden ofrecerse en líquidos por vía oral de forma libre. La utilización de antimicrobiano queda a criterio del médico veterinario, que debe tener en cuenta el tiempo del procedimiento, la asepsia del tratamiento quirúrgico y la manipulación realizada en el procedimiento. La técnica de acupuntura también puede ser utilizada en la corrección del desplazamiento de abomaso para la izquierda. La metodología de electroacupuntura mostró ser capaz de solucionar diez de doce casos de desplazamiento de abomaso, por lo cual se considera una técnica segura, barata y práctica para la corrección de esta patología en bovinos lecheros (Kwang-ho, 2003).

Control del desplazamiento de abomaso

Como se trata de un trastorno multifactorial, la prevención requiere ser hecha a través de la identificación, cuando es posible, de los factores predisponentes. El factor principal a ser considerado es el manejo nutricional del rebaño. Hay que evitar animales obesos en el estadio final de gestación y garantizar un manejo efectivo del comedero en ese período. Deben



ser evitados los animales con balance energético negativo y proporcionárseles dieta adecuada. Es necesario garantizar a los animales una fuente de fibra efectiva para que el rumen pueda estar siempre lleno, tornándose, por tanto, una barrera física para el desplazamiento de abomaso. La dieta en el período final de gestación ha de contener mínimo 17% de fibra bruta, evitando también una acidosis ruminal por el incremento en la ingestión de granos en ese período. Las dietas de transición deben ser adecuadas, reduciendo la probabilidad de indigestión. Todas las enfermedades que ocurren en el período posparto deben ser inmediatamente solucionadas (metritis,

mastitis, retención de placenta, cetosis). Cualquier factor que esté llevando a problemas de hipocalcemia precisa ser corregido.

Diabetes mellitus

El nombre de diabetes fue dado originalmente por los griegos y significa “pasar a través de un sifón”, en referencia al síntoma de poliuria. Atribuían al páncreas funciones de soporte, según se desprende del nombre que le dieron al órgano (*pan*: todo, *kreas*: carne). En el **Cuadro 5.1** se presenta un resumen de los hechos históricos relacionados al páncreas endocrino.

Cuadro 5.1. Principales eventos históricos relacionados al páncreas endocrino.

Siglo I	La diabetes es descrita por Areteu, creyendo que el problema radicaba en los riñones. Los chinos la llamaron “enfermedad de la sed”, y los hindúes, “orina de miel”. Charaka y Susruta, en la India, describen aspectos de la enfermedad, como su carácter hereditario y su relación con la obesidad.
1650	Sylvius y De Graaf reconocen la función digestiva del páncreas. Sin embargo, inicialmente, no le dan importancia fisiológica.
1682	Bruner verifica que la retirada del páncreas en perros provoca poliuria y polidipsia, pero no encuentra relación entre los dos hechos.
1774	Cullen propone el nombre “diabetes mellitus” para diferenciarla de la diabetes insípida.
1788	Cawley sugiere la relación del páncreas con la diabetes.
1815	Chevreul identifica a la glucosa como el azúcar en la orina de diabéticos.
1836	Ambrosiani descubre que la glucosa sanguínea se encuentra elevada en los pacientes diabéticos.
1841	Trommer desarrolla un método rápido de análisis de glucosa en la sangre.
1848	Fehling desarrolla otro método rápido de análisis de glucosa en la sangre.
1851	Peters encuentra acetona en la orina de diabéticos.
1862	Pavy establece la relación entre hiperglucemia y glucosuria.
1883	Stadelhman identifica la presencia de ácido beta-hidroxibutírico en la sangre de diabéticos, lo que permite a Naunyn establecer una explicación para el cuadro de acidosis encontrado en la diabetes.

- 1869 Von Mering y Minkowski demuestran que la pancreatectomía provoca diabetes en el perro.
- 1869 Paul Langerhans describe los islotes pancreáticos, aunque sin sugerir su función.
- 1889 Diamare sugiere que los islotes pancreáticos están relacionados con el metabolismo de los glúcidos.
- 1893 Laquesse propone para los islotes pancreáticos el nombre de “islotes de Langerhans”, postulando que ellos producían alguna secreción interna.
- 1900 a 1920 Diversos grupos prepararon extractos pancreáticos, que obtuvieron éxito en la reducción de la glucemia y la glucosuria de perros en los que fue inducida diabetes por pancreatectomía. Sin embargo, los innumerables efectos colaterales como sepsis, fiebre, abscesos e intenso dolor debido a impurezas, reacciones tóxicas y proteasas presentes en los extractos, inviabilizaron el uso de esos extractos en pacientes humanos.
- 1909 Meyer llama a una supuesta hormona del páncreas “insulina”, por ser producto de los islotes (del latín: *insula* = isla).
- 1921 Paulesco demuestra el efecto hipoglucemiante de extractos de páncreas, sugiriendo la existencia de una hormona pancreática, aunque esta no se hubiera identificado.
- 1921 Banting y sus colaboradores Best y MacLeod obtienen los primeros resultados del uso de extracto de páncreas en perros diabéticos.
- 1922 Banting y Collip consiguen la purificación del extracto pancreático y obtienen el primer tratamiento exitoso en un niño de 14 años.
- 1923 Banting y McLeod reciben el Premio Nobel de Fisiología como descubridores de la insulina, aunque ese descubrimiento sea atribuido a Paulesco. La academia sueca esclareció que el premio fue otorgado por la utilización práctica de los extractos de páncreas en el tratamiento de la diabetes mellitus. Banting dividió su parte del premio con Best y McLeod hizo lo propio con Collip.
- 1923 Murlin descubre el glucagón.
- 1924 Kimball y Murlin proponen la existencia de un factor glucogenolítico hiperglucemiante en el páncreas al cual denominaron “glucagón”.
- 1949 Gracias a los estudios de Burger y Kramer, fue reconocida la categoría de hormona peptídica al glucagón y su producción por las células α del páncreas.
- 1965 La síntesis química de la insulina es obtenida en la República Popular China.



Tipos de diabetes mellitus

Bajo el nombre de diabetes mellitus (DM) se agrupan una serie de trastornos metabólicos caracterizados por hiperglucemia y glucosuria. La diabetes mellitus ha sido observada en casi todos los animales de laboratorio, así como en caballos, vacas, ovejas y cerdos, pero la incidencia es mayor en perros y gatos. Se estima una prevalencia de un caso en cada sesenta perros y cada doscientos cincuenta gatos. La prevalencia en esos animales viene creciendo año a año, sobre todo en los gatos, probablemente a consecuencia de los sistemas de alimentación, que utilizan glúcidos en animales carnívoros, desafiando al páncreas a producir más insulina.

Se reconocen al menos dos tipos de diabetes mellitus en perros y gatos, diferenciados por el tipo de respuesta a la insulina ante una administración de glucosa: diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID), equivalente a la diabetes mellitus tipo I o juvenil de los humanos. En este tipo de diabetes se observan bajos niveles de insulina sanguínea (menor que 36 pmol/L), con falta de respuesta de insulina a la administración de glucosa. En animales esta parece ser la forma más común, observada en perros viejos, mayores de 7 años, siendo las hembras obesas las más susceptibles (aproximadamente el doble de los casos) de presentar el problema. En los gatos es más común en machos viejos (mayores de 9 años) y castrados. La pérdida de función de las células beta-pancreáticas es irreversible y los animales con DMID necesitan de terapia insulínica para sobrevivir. Prácticamente todos los perros y la mayoría de los gatos están en ese estadio de diabetes al momento del diagnóstico.

El segundo tipo es la diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID), equivalente a la diabetes mellitus tipo II o adulta de los humanos, en que son observados niveles de insulina normales (36 a 143 pmol/L), o incluso superiores al valor de referencia, aunque sin respuesta de insulina a la administración de glucosa. Alrededor del 30% de los casos de diabetes mellitus felina corresponde a esta forma. Los animales con DMNID pueden ser tratados con dietas adecuadas o drogas hipoglucemiantes orales que estimulan las células beta-pancreáticas. Sin embargo, estos animales deben ser mantenidos en observación, por ser probable que la DMNID (deficiencia relativa de insulina) preceda a la DMID (deficiencia absoluta de insulina). En la DMNID ocurre resistencia periférica a la insulina

asociada a veces a la disfunción de las células β . En humanos se cree que estos defectos sean de origen genético y son evidentes por hasta más de una década antes del inicio de la enfermedad clínica. Factores como obesidad pueden acentuar el problema. La resistencia hepática a la insulina es potencialmente inducida por aumento en las concentraciones séricas de ácidos grasos libres en la circulación portal, resultando en exceso de producción de glucosa hepática e hiperglucemia posprandial persistente. La resistencia muscular a la insulina lleva a disminución de la captación muscular de glucosa después de las refecciones. Muchas alteraciones en los receptores a la insulina y en las vías de señalización posreceptor contribuyen para la resistencia a la hormona. Además, la secreción de insulina se reduce, lo cual es uno de los principales puntos de la patogénesis de intolerancia a glucosa en la DMNID. La terapia con insulina puede ser necesaria frente a severa resistencia a esta hormona y disfunción de las células β . Algunos perros y gatos obesos son identificados con resistencia a la insulina asociada a reducida secreción de la hormona en forma semejante a la DM tipo II humana. Personas con este tipo de trastorno son adultos mayores y obesos, motivo por el cual esta presentación también es reconocida como diabetes senil, aunque dicha nomenclatura ha sido abandonada, una vez que cerca del 30% de los nuevos casos en humanos son en niños y jóvenes adultos.

Etiopatogenia de la diabetes mellitus

Prácticamente todos los perros presentan DMID al momento del diagnóstico. En caninos este tipo de DM se caracteriza por hipoinsulinemia acompañada con falta de respuesta de insulina luego de administrarse un secretagogo como la glucosa, total falla en el control glucémico salvo con dietas apropiadas y agentes hipoglucemiantes orales, y total necesidad de insulina para el mantenimiento de la glucemia. Diversos factores se conjugan en la etiopatogenia de la DM en perros, entre ellos, la predisposición genética ha sido sugerida por asociaciones familiares y análisis de pedigrí. Algunas razas caninas tienen más predisposición a sufrir el trastorno (Samoyedo, Lhasa Apso, Poodle, Schnauzer miniatura, Pinscher) que otras (Pastor Alemán, Pastor Inglés, Pastor Australiano, Pastor Collie, Golden Retriever, Cocker Spaniel, Labrador, Rottweiler). Otros factores potenciales son la insulinitis inmunomediada, pancreatitis, obesidad, antagonismos hormonales (hiperadrenocorticism, diestro, acromegalia), fármacos

(glucocorticoides, estreptozotocina), infecciones, enfermedades intercurrentes (insuficiencia renal, enfermedad cardíaca), hiperlipidemia y amiloidosis de los islotes. El descubrimiento reciente de que cerca del 50% de los perros diabéticos presentan anticuerpos contra células β soporta la existencia de autoinmunidad humoral.

Las lesiones patológicas más comunes en perros con DM son reducción en el número y tamaño de los islotes de Langerhans, número reducido de células β y degeneración hidrópica de los islotes. También, ausencia absoluta congénita de células β y aplasia o hipoplasia de islotes pancreáticos ya fueron descritas en perros con DM. Alteraciones menos severas en las células β y los islotes pueden predisponer al animal adulto a DM frente a la exposición a factores ambientales de riesgo; estos factores pueden inducir a degeneración de células β secundariamente a la resistencia crónica a insulina o causar liberación de proteínas celulares provenientes de células β que se vuelven blancos de la destrucción inmunomediada de los islotes de Langerhans. La infiltración linfocitaria es un hallazgo raro en perros, diferente de lo que ocurre en la DM tipo I de humanos y bóvidos. Es probable que ocurran infiltrados leucocitarios en los islotes pancreáticos al inicio del proceso autoinmune, y que estos no estén más presentes al momento de la muerte de la mayoría de los perros diabéticos. Después de episodios de pancreatitis, por ejemplo, cerca del 30 % de los casos presentan destrucción de islotes, los cuales son reemplazados por tejido fibroso, en otros casos ocurre degeneración de islotes o no se halla ningún islote.

La intolerancia a glúcidos inducida por obesidad y la presencia de amiloide en islotes ya fueron encontradas en algunos perros diabéticos, aunque el reconocimiento clínico de DMNID sea bastante raro en caninos. Un pequeño porcentaje de perros diabéticos presenta aumento de los niveles de péptido C en pruebas de liberación de insulina, lo cual sugiere la presencia de algunas células β funcionales. Estos animales necesitan de terapia con insulina para disminuir la hiperglucemia.

Recientemente fue propuesta la clasificación de la DM canina en diabetes insulino-deficiente (DID) y diabetes insulino-resistente (DIR). La DID primaria sería caracterizada por pérdida progresiva de células β pancreáticas causada por enfermedades como hipoplasia congénita de células β , pérdida de células β secundaria

a enfermedad pancreática exocrina, destrucción inmunomediada o idiopática de células β . La DIR primaria resultaría básicamente de cuatro situaciones: (1) antagonismos a la función de la insulina por otras hormonas (diestro/diabetes gestacional); (2) secundaria a otros disturbios endocrinos (hiperadrenocorticismos y acromegalia); (3) iatrogénica (uso de glucocorticoides y progestinas sintéticas); o (4) intolerancia a glucosa asociada a obesidad, aunque no como causa primaria de DM en perros. La DIR puede ocasionar un estado diabético reversible, extremadamente raro en perros. El reconocimiento precoz de la resistencia a insulina en estos casos, y/o el tratamiento adecuado de la endocrinopatía concomitante en los estadios iniciales, puede resolver la DIR, retornando el paciente a un estado euglucémico sin el uso continuo de insulina. En la DIR, a pesar de haber adecuada masa de células β funcionales, estas no consiguen secretar insulina suficiente para mantener la euglucemia en presencia de un antagonismo a los efectos de la insulina. Fallas en corregir rápido estos antagonismos resultan en pérdida de células β y eventual desarrollo de DMID secundaria. Una hiperglucemia crónica (glucosa mayor que 250 mg/dL) por cerca de dos semanas es suficiente para causar pérdida de células β y DM permanente, debido a resistencia periférica a la insulina y supresión de la secreción de esta hormona (glucotoxicidad). La hiperglucemia persistente después de pancreatitis es otra forma de DM secundaria. La activación de enzimas pancreáticas dentro de los acinos y ductos pancreáticos inicia la pancreatitis y el involucramiento de los islotes puede ocurrir por extensión de la necrosis e inflamación de los tejidos vecinos.

La gran mayoría de los perros recientemente diagnosticados con DM presentan bajas concentraciones de insulina (menor que 12 μ U/mL), muchas veces indetectables. Concentraciones mayores de 18 μ U/mL sugieren la existencia de células β funcionales y la posibilidad de DM secundaria con eventual reversión del cuadro a un estado no dependiente de insulina si los antagonismos hormonales presentes son eliminados; aun así, la terapia con insulina se recomienda en estas situaciones para corregir la hiperglucemia y reducir el estrés a las células β mientras se resuelve el antagonismo.

Aunque la obesidad cause resistencia a la insulina en caninos, no existen trabajos bien documentados demostrando que la DM tiene relación significativa en esta especie, diferente de lo observado en gatos y



humanos. Ningún trabajo epidemiológico fue publicado evaluando la relación entre obesidad y DM en perros desde 1960, cuando fue observado por Krook y colaboradores que la prevalencia de DM era mayor en perros obesos. El estudio clásico de Mattheeuws y colaboradores (1984), que correlacionó diabetes con obesidad, utilizó hembras caninas no castradas, sin poderse descartar la posibilidad de que en estas pacientes pudo haber ocurrido resistencia a insulina mediada por el diestro. Los efectos de la obesidad son particularmente pronunciados cuando son resultado de una dieta rica en grasa saturada. Perros alimentados con dieta rica en grasa desarrollan resistencia insulínica no compensada por aumento en la secreción de insulina, resultando en intolerancia a la glucosa más severa, además de sufrir una reducción en el transporte de insulina para el SNC. Un estudio epidemiológico realizado en Porto Alegre (Brasil) evidenció que 69 % de los propietarios de perros diabéticos consideraban a sus mascotas con sobrepeso u obesas antes del diagnóstico de DM. El mismo estudio documentó que 50 % de los pacientes con DM recibían comida casera más ración en cada refección, y que otros 28 % de ellos recibían solo comida casera como dieta al momento del diagnóstico. En esta población de pacientes diabéticos estudiada, 78 % de ellos recibían golosinas como panes, galletas, dulces y chocolates fuera de los horarios de las refecciones, lo que corrobora la hipótesis de obesidad y desequilibrio nutricional como factores de riesgo para el desarrollo de la DM canina (Pöppl y Gonzalez, 2005). El mismo comportamiento fue observado en un estudio de control realizado en Suecia, en el cual se observó mayor ocurrencia de obesidad y alimentación desequilibrada (comida casera sola o asociada a ración y golosinas) en los pacientes diabéticos comparados con los controles (Kaiyala et al., 2000). Además, evidencias en otros modelos muestran los efectos deletéreos de la obesidad sobre la sensibilidad a la insulina y predisposición a la DM.

Adicional a diversas adipocitocinas liberadas por los adipocitos, los ácidos grasos libres (AGL) reducen la captación de glucosa muscular y la secreción de insulina, al tiempo que aumenta la producción hepática de glucosa. Los AGL también están asociados a la reducida fosforilación de mensajeros intracelulares, resultando en menor respuesta a la insulina. La reducción en la secreción de adiponectina en la obesidad (adipocitocina con efectos proinsulina) es otro factor importante en la interacción obesidad-homeostasis de la glucosa.

La DM en perras es con frecuencia asociada a la fase del ciclo estral donde predomina la progesterona (diestro), y se asemeja a la DM gestacional (DMG) en humanos. Cerca de 70 % de las perras que desarrollan DM se encuentran en el diestro cuando comienzan los signos clínicos de la enfermedad. En el Reino Unido la reducción en el uso de progestágenos sintéticos y la práctica de esterilización viene reduciendo la DM derivada del diestro en perras. En los caninos la progesterona, así como los progestágenos sintéticos, pueden aumentar la liberación de GH por el tejido mamario, siendo un importante factor en la resistencia a la insulina, y también asociado a tumores mamaros y al complejo hiperplasia endometrial cística-piómetra. Puede ocurrir reducción en la sensibilidad a la insulina en perras preñadas sanas entre los días 30 a 35 de la gestación, siendo más grave al final de la gestación. El diestro en la perra dura aproximadamente el mismo tiempo de una gestación (cerca de nueve semanas) y se considera el perfil hormonal del diestro y de las gestantes prácticamente idéntico. Perras con DM transitoria causado por diestro presentan grandes posibilidades de desarrollar DMID en la próxima fase progestágena del ciclo estral. Por este motivo se recomienda la castración después del diagnóstico de DM. Cerca de 5 % de las pacientes con diagnóstico inicial de DM durante el diestro pueden revertir a un estado euglucémico después de la castración. La ovariectomía promueve aumento significativo en la respuesta insulínica frente a la administración de glucosa, siendo posible incluso observar hipertrofia de islotes de Langerhans y mayor desgranulación de las células β . Si la DM persiste después del diestro se debe reclasificar el trastorno como DMID y no más DMG.

El aumento en la concentración sérica de progesterona durante el diestro puede causar DM en perras por promover un efecto antagónico a la insulina, directamente por reducir la unión de insulina y el transporte de glucosa en los tejidos blanco, y secundariamente debido al promover la liberación de GH por la glándula mamaria. La GH ejerce efecto antagónico a la insulina por reducir la concentración de receptores a la insulina, reduciendo la captación de glucosa. No obstante, se considera la reducción en la concentración de receptores de insulina en la membrana celular de las células blanco como una *down-regulation* derivada de la hiperinsulinemia promovida por la resistencia insulínica generada por la GH. Los efectos lipolíticos de la GH también son antagónicos a los efectos de la

insulina. Las hormonas FSH y LH ya fueron asociadas a la resistencia tecidual a los efectos hipoglucemiantes, lipogénicos y antilipolíticos de la insulina en caninos. El reconocimiento de la contrarregulación de la GH sobre los efectos de la insulina es de casi siete décadas, aunque solo hace poco tiempo se conocieron los mecanismos moleculares involucrados en la resistencia insulínica promovida por la GH. Evidencias acumuladas sugieren que la GH modula la sensibilidad a la insulina mediante múltiples mecanismos. Esto ocurre debido a que ambas vías de señalización intracelular de la GH y de su principal efector, el factor de crecimiento semejante a insulina I (IGF-I), convergen con las vías de señalización intracelular de la insulina. Recién fue verificada menor fosforilación del receptor de insulina en perras durante el estro y el diestro, así como menor afinidad de los receptores de insulina durante estas fases del ciclo estral. Este ambiente hormonal del estro y el diestro puede modular negativamente la sensibilidad a la insulina y predisponer al desarrollo de DM, especialmente cuando otros factores de riesgo están presentes, como autoinmunidad contra células β , obesidad, alimentación desequilibrada o uso de drogas diabetogénicas.

Implicaciones metabólicas de la diabetes mellitus

Los principales efectos metabólicos que ocurren en la DM se pueden resumir en los siguientes puntos: (1) disminución/inhibición del ingreso y de la utilización de glucosa por los tejidos periféricos, resultando en hiperglucemia; (2) aumento de la degradación de proteínas musculares y de lípidos en el tejido adiposo, con consecuente aumento en la concentración sanguínea de aminoácidos y ácidos grasos libres; (3) incremento en la síntesis hepática de urea, que lleva a azotemia, como resultado del mayor catabolismo de los aminoácidos; (4) aumento de la gluconeogénesis, por incremento de la actividad de las enzimas piruvato carboxilasa, fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, fructosa-1,6-difosfatasa y glucosa-6-fosfatasa, aumentando aún más la hiperglucemia; (5) inhibición de la lipogénesis; (6) mayor producción de acetil-CoA con el consecuente incremento en la producción y concentración sanguínea de cuerpos cetónicos y colesterol; (7) cetoacidosis.

La falta absoluta o relativa de insulina en la diabetes mellitus es la causa primaria de la hiperglucemia, debido al bloqueo de la entrada y la utilización de glucosa en

las células dependientes de insulina para el transporte de glucosa. En el caso de la DMID (**Figura 5.20**), la disminución en la utilización de glucosa por parte de las células provoca aumento del catabolismo de los lípidos de reserva como fuente de energía, siendo observada una hiperlipidemia. Además, ocurre aumento de la glucogenólisis y la gluconeogénesis, lo que exacerba la hiperglucemia. La movilización de triglicéridos incrementa progresivamente en la medida en que la insulina se vuelve más deficiente, debido al aumento de actividad de la lipasa hormonosensible. La elevada liberación de ácidos grasos, como consecuencia de la lipólisis, y su posterior beta-oxidación en el hígado, lleva al aumento de acetil-CoA, agravado por dos factores: (a) acción inhibitoria de los ácidos grasos sobre la citrato sintetasa, primera enzima del ciclo de Krebs, la cual es fundamental para la completa oxidación del acetil-CoA; (b) poca disponibilidad de oxalacetato. Así, el acetil-CoA debe seguir otras rutas metabólicas, como son, síntesis de colesterol y/o de cuerpos cetónicos. El acúmulo de acetil-CoA provoca aumento en la formación de cuerpos cetónicos (cetosis). Los cuerpos cetónicos (acetoacetato, betahidroxibutirato y acetona) se acumulan en la sangre, provocando acidosis de tipo metabólica. Estos cuerpos cetónicos, en especial el acetoacetato y la acetona, son excretados por la orina y los pulmones, dando un olor característico a la orina y al hálito del animal diabético, ya que la acetona es volátil a la temperatura corporal.

La exagerada movilización de grasa periférica con liberación de ácidos grasos en circulación ocasiona la acumulación de grasa en el hígado, produciendo hepatomegalia y lesión hepática (lipidosis), principalmente en gatos. La hiperlipidemia provocada por el aumento de los triglicéridos se exacerba por su imposibilidad de entrar en la célula adiposa. Ya que los ácidos grasos no son precursores directos para la gluconeogénesis, se utilizan las proteínas de reserva (músculo) como precursores para esta ruta. Así, simultáneamente con el aumento del catabolismo de grasa, ocurre mayor catabolismo proteico. Como consecuencia, se presenta pérdida de peso y aumento de urea en la sangre y la orina. La concentración relativamente elevada de glucagón, cortisol y GH en la DM contribuye al aumento del catabolismo proteico y la gluconeogénesis.

En el caso de la DMNID (**Figura 5.21**) el conjunto de efectos metabólicos es menos dramático. En común con la DMID, ocurre una hiperglucemia, aunque sin las



concomitantes cetosis y azotemia. Esto ocurre porque la relación insulina/glucagón no está tan disminuida y no hay, por tanto, el acentuado estímulo a la lipólisis visto en la DMID. Tampoco hay catabolismo proteico para gluconeogénesis. La hiperlipidemia asociada a la DMNID es básicamente derivada del aumento de triglicéridos, sin aumento de ácidos grasos libres.

En casos crónicos de DM canina es frecuente apreciar la formación de cataratas, debido a la acumulación de sorbitol y fructosa en el cristalino, dada la alta concentración de glucosa intracelular y un suministro adecuado de NADPH que hace que la enzima aldosa reductasa, encontrada en el cristalino y la retina, reduzca la glucosa a sorbitol. La fructosa y el sorbitol (agentes hidrofílicos) acumulados en estas células promueven fuertes eventos osmóticos y subsecuente edema celular por la retención de agua, con ruptura de las fibras del cristalino. El proceso es irreversible y no ocurre en gatos, quizá por diferencias en el metabolismo de la glucosa en el cristalino, ya que en esta especie la aldosa reductasa no es tan activa como en caninos.

Otro efecto causado por la diabetes mellitus compromete el proceso de cicatrización. La hiperglucemia aumenta el gradiente de concentración necesario para desviar la glucosa del plasma a los tejidos lesionados y frecuentemente mal vascularizados. Las células en la lesión pueden metabolizar la glucosa en lactato por glucólisis anaeróbica, ruta que garantiza energía a los tejidos con bajo suministro de oxígeno. La falta de glucosa en el tejido promueve grandes pérdidas de proteína tecidual, catabolizada para

suministrar precursores gluconeogénicos, inhibiendo la cicatrización.

Signos clínicos de la diabetes mellitus

El animal diabético presenta una edad promedio de 7-9 años al momento del diagnóstico. En general, hay historia de polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso. Clínicamente se observa debilidad, hiperglucemia, glucosuria y, en casos avanzados, acetonemia y acetoneuria, con hálito cetónico. Los gatos presentan postura plantígrada (apoyan las patas traseras en el jarrete) y otros signos neurológicos, como debilidad del tren posterior, ataxia y dificultad para saltar o interactuar con su dueño. Una anamnesis minuciosa debe siempre ser realizada buscando enfermedades concomitantes que están presentes en la mayoría de los casos de DM. En muchos perros el antagonismo a los efectos de la insulina causada por otras enfermedades, como pancreatitis, infecciones, insuficiencia cardíaca congestiva, hiperadrenocorticismo o incluso un estro reciente, es el evento que desencadena el inicio del disturbio. La identificación y el tratamiento de estos trastornos son fundamentales para el éxito de manutención del paciente diabético. Otras informaciones, referentes a tratamientos anteriores con drogas diabetogénicas, como glucocorticoides y progestágenos, deben ser cuestionadas buscando posibles factores involucrados. Se debe cuestionar también el tipo de alimentación suministrado al animal y la cantidad de golosinas que recibe. Se sabe que dietas ricas en glúcidos predisponen a la obesidad, así como dietas ricas en grasa, que también pueden causar pancreatitis, factores

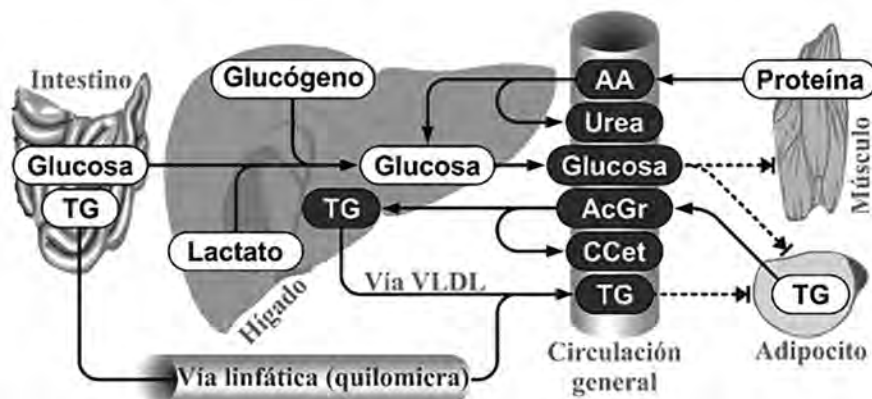


Figura 5.20. Efectos metabólicos de la diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID, tipo I)

Las flechas continuas representan las rutas o flujos de metabolitos, mientras que las discontinuas indican el bloqueo de estas rutas o flujos. Los nombres de los metabolitos cuyas concentraciones son elevadas en relación con los valores de referencia se indican en fondo grisáceo oscuro. AA, aminoácidos; AcGr, ácidos grasos; CCet, cuerpos cetónicos; TG, triglicéridos.

íntimamente ligados a la DM en caninos. En perras, historia de celo reciente al diagnóstico (menos de dos meses) es un hallazgo común.

En la DM la glucemia está elevada por encima de su valor referencial, y cuando se alcanza el umbral renal (perros: 280 mg/dL, gatos: 320 mg/dL), la glucosa pasa a ser detectable en la orina (glucosuria). Cuando esto ocurre los túbulos renales no son capaces de reabsorber completamente la cantidad de glucosa filtrada en el nefrón. Es común en la diabetes no tratada observar niveles sanguíneos de glucosa del orden de 300 a 400 mg/dL en perros, con casos reportados de hasta 1.250 mg/dL. La pérdida de glucosa en la orina ejerce una acción osmótica, reteniendo agua en los túbulos renales y causando poliuria y deshidratación, con la consecuente polidipsia. Los niveles sanguíneos de triglicéridos, colesterol, ácidos grasos y lipoproteínas se elevan mucho, pudiendo llegar el colesterol a 700 mg/dL. La hiperlipidemia en la DM es causada por la movilización y degradación de triglicéridos y por la disminución en la lipólisis de los quilomicrones y las lipoproteínas (VLDL), esta última secundaria a una deficiencia de la enzima lipoproteína lipasa. En la DM cetoacidótica ocurre acumulación de cuerpos cetónicos derivados de la alta lipomovilización, lo que también puede ser causa del aumento de enzimas hepáticas (ALT, FA, GGT) por la deposición de grasa en el hígado. Los cuerpos cetónicos inducen cetoacidosis y pérdida de ácidos en la orina, provocando pérdida simultánea de Na⁺ y K⁺, una vez que los ácidos son eliminados como sales. La acidosis, la deshidratación grave y la pérdida

de electrolitos son los responsables del coma y la muerte en la diabetes no tratada. La acidosis causada por los cuerpos cetónicos se exagera debido a la drástica reducción del anión bicarbonato (HCO₃⁻), dificultando el proceso compensatorio. Por otro lado, la utilización de los cuerpos cetónicos por los tejidos periféricos está disminuida, aumentando aún más su concentración en la sangre. Con la acidosis aumenta la concentración del protón H⁺, el cual en exceso entra a las células, desplazando el K⁺ intracelular al medio extracelular. Asociada a la salida de K⁺ ocurre entrada de Na⁺ en las células. Con el aumento de la deshidratación y de la acidosis la concentración plasmática de K⁺ puede verse bastante aumentada (hipercalemia), pese a haber déficit global de potasio. No obstante, cuando una terapia de fluidos se aplica en esa situación se debe tener en cuenta que el K⁺ extracelular en exceso puede retornar al interior de las células, provocando una hipocalemia. Por tanto, la terapia debe incluir K⁺ aunque el cuadro muestre una hipercalemia.

En el urianálisis la presencia de glucosuria es signo indicativo de la existencia de DM. En ocasiones puede ser encontrada glucosuria aproximadamente una hora después de las refecciones, cuando son muy ricas en glúcidos. En perros diabéticos es rara la complicación renal crónica que se observa en los humanos. La presencia de cuerpos cetónicos en la orina (acetonuria) solo se observa en la diabetes avanzada y en el ayuno prolongado. En la DM leve o inicial la acetonuria no es frecuente. El pH de la orina no es útil para detectar casos de acidosis, pues varía solo en casos extremos.

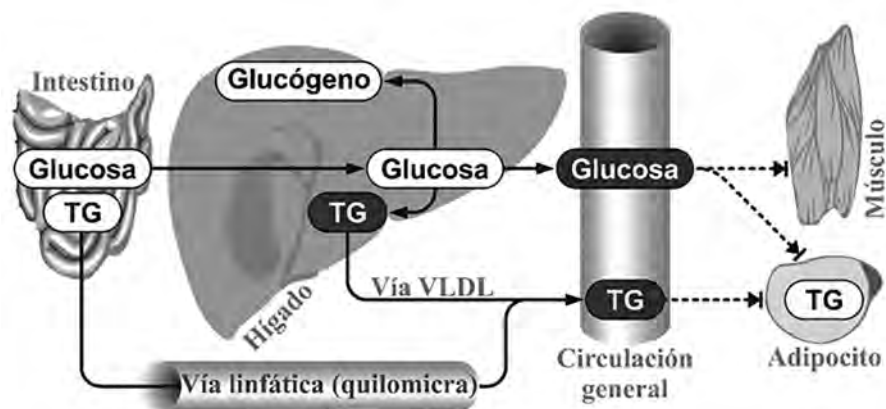


Figura 5.21. Efectos metabólicos de la diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID, tipo II)

Las flechas continuas representan las rutas o flujos de metabolitos, mientras que las discontinuas indican el bloqueo de estas rutas o flujos. Los nombres de los metabolitos cuyas concentraciones son elevadas en relación con los valores de referencia se señalan en fondo grisáceo oscuro. TG, triglicéridos.

A pesar de la poliuria la densidad urinaria puede estar por encima de 1,025 debido a la presencia de glucosa y haber proteinuria y bacteriuria por la predisposición a complicaciones infecciosas. La **Tabla 5.4** muestra las principales complicaciones derivadas de la diabetes mellitus y sus manifestaciones clínicas.

Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus canina

Las complicaciones resultantes de la DM (catarata) o del tratamiento (hipoglucemia) son bastante comunes en perros, siendo la ceguera derivada de uveítis anterior debido a la formación de cataratas, la más común. Pancreatitis crónica, infecciones recurrentes en el tracto urinario, tracto respiratorio y piel, hipoglucemia y cetoacidosis, también son frecuentemente observadas. Las devastadoras complicaciones crónicas de la DM que se ven en humanos (nefropatía, enfermedad coronaria, vasculopatía) llevan décadas para desarrollarse, no siendo comunes en perros diabéticos. Los mecanismos patogénicos involucrados en estas complicaciones crónicas se dividen básicamente en tres categorías: (1) metabolismo anormal del sorbitol debido a hiperglucemia y glucosilación excesiva de proteínas circulantes y proteínas unidas a membrana; (2) mecanismos vasculares, como anomalías endoteliales y en las células subyacentes, como los pericitos de la retina y células mesangiales del glomérulo, así como hiperfiltración e hipertensión renal; y (3) otros mecanismos como perjuicios en la función plaquetaria y en factores de crecimiento, así como influencias genéticas.

Catarata

Entre las enfermedades metabólicas y sistémicas, la DM es la que más frecuentemente lleva a la formación de catarata. Con o sin terapia insulínica la formación de catarata diabética es rápida y bilateral en el perro, iniciando con el desequilibrio metabólico. Se considera la complicación crónica más común en perros diabéticos, habiendo sido identificada en 66 % de los casos, con mayor incidencia en las razas Poodle y Schnauzer. Cerca del 80 % de los perros desarrollan cataratas hasta el decimosexto mes de haberse hecho el diagnóstico de DM, por lo tanto la rapidez en el surgimiento de cataratas está directamente relacionada al grado de hiperglucemia. El metabolismo normal del cristalino se mantiene por transporte facilitado de

glucosa y otros metabolitos, que penetran libremente en el lente a partir del humor acuoso. La concentración normal de glucosa en el cristalino es cercana al 10 % de la concentración en el humor acuoso. En el cristalino la glucosa se convierte de forma anaeróbica en ácido láctico, liberando ATP. Como este sistema es fácilmente saturado por altas concentraciones de glucosa, ocurre su paso a sorbitol. La alta concentración de glucosa en el cristalino aumenta la actividad de la enzima aldosa reductasa, que reduce la glucosa a sorbitol, el cual se convierte en fructosa por la enzima sorbitol deshidrogenasa. Sorbitol y fructosa no son libremente permeables en la membrana celular, y son potentes agentes hidrofílicos, con lo cual ocurre gran aporte de agua hacia adentro del cristalino, causando hinchazón y rompimiento de las fibras de los lentes y formando la catarata típica de la DM. La formación de cataratas es un proceso irreversible y puede ocurrir de forma muy rápida. Clínicamente los perros pueden evolucionar de visión normal a ceguera en un período de días, meses o años. Un buen control glucémico y de fluctuaciones mínimas de glucemia ayudan a evitar o atrasar la ocurrencia de cataratas.

Uveítis inducida por la catarata

Durante la embriogénesis los lentes se forman dentro de su propia cápsula, y sus proteínas estructurales no se exponen al sistema inmune, con lo cual no hay tolerancia inmunológica a las proteínas del cristalino. Durante la formación de la catarata y posterior reabsorción las proteínas de los lentes se exponen al sistema inmune local ocular, resultando en inflamación y uveítis. El tratamiento de esta alteración consiste en disminuir la reacción inflamatoria y prevenir la ocurrencia de daños intraoculares. Los corticoides oftálmicos son las drogas comúnmente utilizadas en el tratamiento de inflamaciones oculares; sin embargo, estas preparaciones pueden ser absorbidas de forma sistémica y causar antagonismo a la insulina, lo cual puede interferir en el control glucémico, especialmente en perros toy y miniaturas. Como alternativa menos potente, aunque sin interferencias en el control glucémico, se pueden utilizar antiinflamatorios oftálmicos no esteroideos o ciclosporina; no obstante, en estos casos la remoción de la catarata se torna una solución más eficaz a largo plazo, aunque no sea posible la recuperación de la visión. La resolución de la uveítis y la prevención de la formación de glaucoma presentan un gran potencial de confort al paciente por resolver la causa del dolor.

Tabla 5.4 Complicaciones de la diabetes mellitus y sus manifestaciones clínicas

Complicación	Manifestación clínica
Cetoacidosis	Vómito, depresión, colapso, taquipnea
Catarata	Ceguera
Retinopatía	Lesiones oftalmoscópicas
Neuropatía	Debilidad
Pancreatitis	Vómito, dolor abdominal
Lipidosis hepática	Hepatomegalia
Glomerulonefropatía	Insuficiencia renal oligúrica
Infecciones bacterianas urinarias	Cistitis, pielonefritis
Infecciones bacterianas respiratorias	Neumonía (tos, disnea, fiebre)
Infecciones bacterianas cutáneas	Piodermatitis
Insuficiencia pancreática exocrina	Diarrea, pérdida de peso

Retinopatía diabética

La retinopatía diabética es una complicación clínica bastante rara en perros. Cuando ocurre se observan microaneurismas, hemorragias, varicosis y *shunts* capilares al examen oftalmoscópico de la retina. También es posible observar la presencia de pericitos fantasmas y capilares acelulares. Como el desarrollo rápido de la catarata impide la evaluación de la retina en perros diabéticos, se recomienda un criterioso examen de fondo de ojo en casos con diagnóstico reciente para verificar la presencia de una retina saludable. A pesar de que estudios han demostrado que la aspirina y la aminoguanidina actúan como inhibidores farmacológicos de la retinopatía por un período de cinco años en perros diabéticos, un adecuado control glucémico es el único tratamiento recomendable para inhibir o prevenir la progresión de la retinopatía diabética.

Neuropatía diabética

El reconocimiento de la neuropatía diabética en perros no es tan frecuente como en gatos, y los signos clínicos consistentes con esta alteración son más comúnmente reconocidos en perros con DM por un largo período (cinco años o más). Los signos clínicos observados son debilidad, andar agachado, marcha anormal, atrofia muscular, depresión de los reflejos lúmbicos (de miembros) y en los tests de reacción postural. La neuropatía diabética en el perro es primariamente una polineuropatía distal, caracterizada por desmielinización segmentar, y remielinización y degeneración axonal con regeneración, aunque por mecanismos no totalmente

conocidos. No hay tratamiento para la neuropatía diabética, pero el adecuado control glucémico puede mejorar los signos clínicos. En los gatos es frecuente observar posición plantígrada.

Nefropatía diabética

No es común la nefropatía diabética en perros, y las anomalías histológicas encontradas incluyen glomerulonefropatía membranosa con fusión de los procesos podales, engrosamiento de membrana basal de glomérulos y túbulos, aumento en el material de la matriz mesangial, presencia de depósitos subendoteliales, fibrosis glomerular y glomeruloesclerosis. Las anomalías iniciales pueden ser la hipertensión glomerular crónica y la hiperperusión renal, derivadas de la hiperglucemia crónica. Así, el aumento en la presión glomerular resulta en depósito de proteínas en el mesangio. La expansión del mesangio invade el espacio subendotelial, reduciendo el lumen de los capilares glomerulares, lo que lleva a una menor tasa de filtración glomerular, conduciendo a glomeruloesclerosis e insuficiencia renal. Perros con más de dos años de enfermedad que tengan una glucemia poco controlada pueden sufrir esclerosis glomerular. La nefropatía diabética se presenta con alteraciones tipo proteinuria grave (albuminuria) debido a la disfunción glomerular, progresando de acuerdo al daño glomerular para ocurrencia de azotemia y uremia. En el ápice de desarrollo de la fibrosis glomerular ocurre insuficiencia renal oligúrica y anúrica. No hay tratamiento específico para la nefropatía diabética fuera del adecuado control glucémico, manejo médico conservativo de la insuficiencia renal y control de la hipertensión sistémica.



Miocardopatía diabética

La miocardopatía diabética es una entidad bien estudiada y frecuente en humanos, pero no hay reportes de miocardopatía diabética en caninos. Trabajos demostraron en perros diabéticos inducidos por aloxano la disminución de los volúmenes diastólicos finales y de llenado ventricular, comparados al grupo control, así como mayor concentración de colágeno en estos corazones, rigidez miocárdica, aumento en la presión diastólica final del ventrículo izquierdo y reducción del débito cardiaco. Algunas de estas alteraciones pueden ser controladas con insulino terapia. Morfológicamente el corazón de estos pacientes presenta acumulación de material PAS positivo, probablemente glucoproteínas. Alteraciones celulares, incluyendo defectos en el transporte de calcio y en el metabolismo de ácidos grasos pueden llevar a hipertrofia de los miocitos y fibrosis del miocardio, lo cual causa inicialmente disfunción diastólica que puede evolucionar a disfunción sistólica.

Hipertensión sistémica/Aterosclerosis

En humanos diabéticos hay ocurrencia asociada de hipertensión que puede poner en riesgo la vida del paciente. En perros la hipertensión sistémica es un hallazgo común en obesos, con presión arterial sistólica mayor de 180 mmHg, así como observado en casi 50% de los perros diabéticos. Se observa asociación entre la hipertensión, la duración de la diabetes y el aumento en la relación albúmina-creatinina en la orina, siendo que la presión diastólica y la presión sanguínea promedio suelen ser mayores en perros con mayor duración del trastorno. Posibles mecanismos involucrados en el desarrollo de hipertensión en perros diabéticos incluyen disturbios en el metabolismo de lípidos, que llevan a reducción en la complacencia vascular y la hiperfiltración glomerular generalizada. La aterosclerosis puede estar presente en pacientes con DM, representando un factor adicional en la etiopatogenia de la hipertensión sistémica, a pesar de que la especie canina presenta protección al desarrollo de aterosclerosis, la cual deriva de la HDL, principal lipoproteína en la sangre canina.

Diagnóstico de la diabetes mellitus

Deben estar presentes en el diagnóstico de la DM los signos típicos (poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso), además de hiperglucemia persistente y

glucosuria. Para confirmar la hiperglucemia persistente conviene medir la fructosamina o la hemoglobina glucosilada, proteínas glucosiladas de la sangre que rinden información de la glucemia en las últimas tres a seis semanas, respectivamente. La ultrasonografía abdominal representa una buena herramienta para verificar pancreatitis, adrenomegalia, piometritis en hembras, y alteraciones hepáticas y del tracto urinario (cistitis, pielonefritis). Debido al alto índice de pancreatitis en perros diabéticos, se debe realizar la medición de la actividad de las enzimas lipasa sérica o tripsina sérica inmunorreactiva. En perros diabéticos no complicados es común un hemograma sin alteraciones. Policitemia leve puede ocurrir en casos de deshidratación. La anemia no es un hallazgo relacionado directamente a DM. Aumento en la leucometría total puede ser causado por procesos infecciosos o inflamatorios. Desvío a la izquierda y presencia de neutrófilos degenerados o tóxicos soportan el involucramiento de infección en la leucocitosis. En la bioquímica sanguínea la prevalencia y severidad de las alteraciones varían de acuerdo con la duración de la DM sin tratamiento y la ocurrencia de enfermedades intercurrentes, principalmente pancreatitis y lipodosis hepática. En perros con DM no complicada el panel bioquímico sería considerado normal excepto por la hiperglucemia y la hiperlipidemia. La hiperlipidemia es común en pacientes diabéticos no tratados. La DM descontrolada viene acompañada con aumento en las concentraciones de triglicéridos, colesterol, lipoproteínas y ácidos grasos libres debido a la deficiencia de insulina y la menor actividad de la lipoproteína lipasa (enzima responsable de retirar los triglicéridos de circulación). A pesar de haber hipercolesterolemia, esta es menos severa que la hipertrigliceridemia. La hiperlipidemia es un importante factor en la resistencia a la insulina. Aumentos de amilasa y lipasa también pueden estar presentes cuando hay pancreatitis aguda intercurrente. Una adecuada evaluación de la función hepática en pacientes diabéticos debe considerar pruebas para evaluar lesión en los hepatocitos (medición de actividad de las enzimas ALT y AST), capacidad de síntesis (albúmina y fibrinógeno), así como evaluar el sistema biliar (medición de las enzimas FA y GGT y bilirrubinemia). Las alteraciones más comunes son aumento en las actividades de ALT y FA junto con altos niveles de colesterol; los altos niveles de ALT, junto con reducidos niveles de urea, hipoalbuminemia y altos niveles de ácidos biliares, pueden indicar otra hepatopatía además de la lipodosis, alteración común

en pacientes diabéticos. La hiperbilirrubinemia es indicativo de obstrucción extrahepática, probablemente por pancreatitis. Valores muy elevados de actividad de FA pueden indicar hiperadrenocorticismo concomitante. Pacientes diabéticos presentan actividad de FA del orden de 500 U/L máximo, mientras que pacientes con hiperadrenocorticismo presentan actividad de FA superiores a 1.000 U/L. Creatinina y urea aparecen dentro de los valores de referencia en perros diabéticos bien controlados; sin embargo, valores discretamente elevados de urea pueden indicar catabolismo proteico elevado. El aumento de estos parámetros es indicativo de insuficiencia renal primaria o uremia prerrenal secundaria a deshidratación. La verificación de la densidad urinaria auxilia en la diferenciación entre uremia de origen prerrenal o renal. La medición de β -hidroxibutirato en sangre como indicador de cetoacidosis diabética también puede ser útil, pese a que la detección de cetonas en la orina de un diabético con signos clínicos de cetoacidosis sea suficiente para corroborar este diagnóstico.

La fructosamina es sintetizada cuando moléculas de glucosa se combinan de forma no enzimática y reversible a un agrupamiento amino de residuos de lisina en las proteínas plasmáticas. Este compuesto (aldimina o base de Schiff) se va transformando lenta e irreversiblemente, a través de la transposición de Amadori, en un compuesto estable de cetoamina. Este proceso ocurre en prácticamente todas las proteínas corpóreas, como las proteínas plasmáticas, colágeno y elastinas. La concentración de fructosamina es una medida de todas las proteínas glucosiladas séricas, pero como la albúmina responde por cerca del 50% de las proteínas séricas es mucho más sensible a esa glucosilación. De esta forma, como la vida media de la albúmina es cerca de veinte días, la concentración sérica de la fructosamina ofrece un indicador de la glucemia en las últimas dos semanas antes de recoger la muestra. Se recomienda que cada laboratorio tenga sus propios valores de referencia para perros saludables y diabéticos, debido a la gran variabilidad de resultados encontrados en la literatura. Pacientes diabéticos presentan fructosaminemia del orden de 450 $\mu\text{mol/L}$ o más. Por el mismo principio ocurre la glucosilación de la hemoglobina, en especial de la fracción HbA1, ya que el eritrocito es libremente permeable a glucosa, siendo denominada HbA1c. La glucosilación de la hemoglobina es directamente proporcional a la concentración de glucosa sanguínea, tornando la

medición de hemoglobina glucosilada, importante herramienta en la verificación de hiperglucemia crónica. Como la vida media de los eritrocitos caninos está en torno de ciento veinte días, la medición de este analito permite verificar la glucemia de los últimos dos meses antes del muestreo. Como la medición de HbA1c aún no está muy difundida en las rutinas clínicas, y su determinación es más complicada y onerosa (cromatografía y electroforesis) que la medición de fructosamina (método espectrofotométrico), la determinación de fructosamina, asociada a los signos clínicos, datos de anamnesis y registros de peso corporal del paciente, ofrecen bases para realizar ajustes en la terapia insulínica; además, en dos-tres meses pueden ocurrir muchas cosas en la vida de un paciente diabético.

Glucosuria, acetonuria, proteinuria y bacteriuria con o sin la presencia de piuria y hematuria son hallazgos consistentes con DM en el urianálisis. Si grandes cantidades de acetonas se detectan en el examen químico de la orina, especialmente en un animal con signos sistémicos del trastorno (letargo, vómito, diarrea o deshidratación), se debe realizar el diagnóstico de cetoacidosis diabética y establecer terapia apropiada. La presencia de cuerpos cetónicos en la orina se considera diagnóstico de cetoacidosis, pero no de diabetes. La acetonuria puede ocurrir en individuos saludables en ayuno prolongado. Puede haber mayor bacteriuria en perros con DM debido a infecciones ocultas. La lipuria, observada en hasta 40% de los casos de perros diabéticos, ocurre en enfermedades degenerativas de los túbulos, como ocurre en la DM canina, y se caracteriza por la presencia de gotículas de grasa en el análisis del sedimento urinario. La densidad de la orina de perros diabéticos aparece por encima de 1,025 a 1,035. La presencia y severidad de la glucosuria deben siempre ser consideradas en la evaluación de la densidad específica de la orina. Identificación de densidades urinarias menores de 1,020 combinadas con dos cruces de glucosuria sugieren enfermedad concomitante con poliuria y polidipsia, frecuentemente hiperadrenocorticismo o insuficiencia renal. Proteinuria es resultado de infecciones del tracto urinario o daño glomerular con ruptura de membrana basal. La presencia de nefropatía diabética es un hallazgo poco común en perros. El sedimento urinario de pacientes con infecciones urinarias debe ser examinado en busca de eritrocitos, leucocitos y bacterias. La cistocentesis utilizando técnicas asépticas



para urocultura y pruebas de sensibilidad son indicadas debido a la elevada incidencia de infecciones del tracto urinario en perros con DM.

Con relación a mediciones hormonales, se puede sospechar hipotiroidismo luego de revisar la historia, signos clínicos y otros exámenes físicos y de laboratorio. Perros con DM controlada presentan valores normales de tiroxina. No obstante, perros con DM severa y sin control, asociada a otras enfermedades concomitantes, pueden reducir los niveles de T4, llevando al síndrome del eutiroido enfermo, y no a un hipotiroidismo verdadero, a pesar de que DM puede ocurrir paralelamente a hipotiroidismo. La medición de progesterona sérica es importante en perras intactas independiente de la historia cíclica de la paciente. Frotis vaginales indican la fase del ciclo estral en que las perras se encuentran. Verificación de la insulinemia basal, y pruebas con secretagogos de insulina, no son procedimientos realizados rutinariamente para perros con DM recién diagnosticada. Concentraciones de insulina endógena superiores a 18 $\mu\text{U}/\text{mL}$ en perros con diagnóstico reciente de DM pueden sugerir estadios iniciales del trastorno, sobre todo si existe un antagonismo a la insulina que pueda ser identificado y tratado. Sin embargo, el efecto supresor de la hiperglucemia sobre la función de las células β (toxicidad por glucosa) puede interferir en la exactitud de la interpretación de los resultados en los niveles de insulina. Como la mayoría de la DM en los perros se presenta como DMID y las concentraciones de insulina son muy bajas, a menudo indetectables, este no es un examen diagnóstico efectivo. La excepción son los perros con sospecha de estar en los estadios iniciales de DM, como perras en diestro. Debido a la semejanza entre las moléculas de insulina humana y canina, es posible realizar este análisis utilizando inmunoensayos validados para humanos.

Prueba de tolerancia a la glucosa

El test de tolerancia a la glucosa (TTG) es un examen de laboratorio utilizado para determinar la capacidad de un individuo para mantener la glucemia en homeostasis. Este test se basa en suministrar una sobrecarga de glucosa en un corto tiempo, vía oral (4 g/kg de peso) o endovenosa (0,5 g/kg), cuantificando el tiempo necesario para que la glucemia retome sus niveles basales establecidos en una muestra que antecede la administración de glucosa. Así es posible establecer de

manera indirecta el desaparecimiento (*clearance*) de la glucosa del plasma, que es dependiente de tres procesos: (1) respuesta secretoria de insulina; (2) capacidad de la glucosa de inducir su propio metabolismo en términos de su captación por los tejidos; y (3) capacidad de la glucosa en inhibir la liberación de más glucosa por el hígado. En monogástricos, al ser administrada una solución de glucosa vía oral, los niveles sanguíneos de este glúcido sufren alteraciones que ocurren de forma trifásica a lo largo del tiempo (**Figura 5.22**): en la fase I la tasa de absorción intestinal de glucosa es mayor que su tasa de captación por las células de los diferentes tejidos. Por consiguiente, los niveles glucémicos se elevan, alcanzando un pico treinta a sesenta minutos después de la administración de glucosa. En esta fase la hiperglucemia, así como el estímulo de hormonas gastrointestinales (gastrina, secretina, colecistoquinina) y de glucagón, desencadenan la liberación de insulina. En la fase II los niveles glucémicos comienzan a disminuir debido al aumento de la liberación de insulina por el páncreas. En esta fase la tasa de remoción de glucosa de la sangre es mayor que la tasa de absorción intestinal de glucosa. En la fase III los niveles glucémicos continúan cayendo, hasta alcanzar una condición de hipoglucemia temporal, retornando a sus valores originales enseguida. De manera general, mientras mayor sea la hiperglucemia durante la fase I, mayor será la hipoglucemia observada en la fase III. En el TTG para caninos y felinos se utiliza una dosis de glucosa vía oral de 4 g/kg de peso, generalmente mezclada con carne. Una primera muestra de sangre se retira para análisis antes de la administración de glucosa y una segunda muestra se retira dos horas después. Para mayor exactitud se pueden tomar tres muestras posprandiales, con intervalos de una hora entre ellas.

Para determinar la vida-media de la glucosa ($T_{1/2}$), se calcula la diferencia de los valores glucémicos ajustados por el intervalo de tiempo, que irá a generar un coeficiente relativo al tiempo transcurrido para que la glucemia caiga a la mitad. Con el valor de $T_{1/2}$ es posible calcular la tasa de depuración de glucosa (k) mediante la siguiente fórmula:

$$k (\%/min) = \frac{0,693}{T_{1/2}} \times 100$$

Los valores normales de $T_{1/2}$ y de k en caninos son de 25 ± 8 min y $2,76 \pm 0,91$ %/min, respectivamente. Perros diabéticos tienen mayores valores de $T_{1/2}$ y menores de k . En los rumiantes los valores de referencia de $T_{1/2}$ son de 35 min y los de k son de 1,98%/min.

En pequeños animales el valor máximo de glucemia (140 mg/dL) se observa treinta a sesenta minutos luego de la administración de glucosa, retornando a los niveles normales en dos o tres horas. Valores de glucemia persistentemente altos después de dos horas de la administración de glucosa pueden ser indicativos de diabetes. En la DMNID también hay intolerancia a glucosa, aunque presentando valores normales o elevados de insulina. Esto significa que la hormona está inactiva debido a algunos factores, tales como: deficiencia o bloqueo de los receptores de insulina, reducción en su actividad debido a causas no establecidas, o alteraciones estructurales en su molécula. En rumiantes el TTG es realizado por la administración endovenosa de una dosis de 0,5 g de glucosa/kg, siendo esta solución preparada en la concentración de 50 g/dL. La administración debe ser realizada en menos de treinta segundos para evitar riesgo de diuresis osmótica, y así como en pequeños animales, es necesario establecer el nivel basal de glucosa (glucemia de ayuno) antes de inyectar la solución (generalmente identificado como muestra -15). De inmediato, son realizados análisis en los tiempos 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 y 180 min. Los resultados son esbozados en un gráfico semilogarítmico donde el eje y corresponde al logaritmo de la concentración sérica de glucosa y el eje x corresponde al tiempo transcurrido desde la administración, en minutos (**Figura 5.23**).

Estos análisis de los niveles glucémicos luego de la administración oral o intravenosa de glucosa constituye la fundamentación de la prueba de tolerancia a glucosa existente en la actualidad tanto para humanos como para animales. En casos de hiperglucemia leve la utilización de este test es fundamental para establecer el diagnóstico de una determinada patología asociada al metabolismo de glúcidos. La tolerancia normal implica que el aumento de los niveles séricos de glucosa es poco elevado y el retorno a los niveles normales ocurre en cerca de dos horas. Tolerancia disminuida o intolerancia, como ocurre en individuos diabéticos, se evidencia por la elevación excesiva de glucosa sérica, con retorno demorado a los niveles normales.

Algunos cuidados con los pacientes deben ser destacados, procurando evitar la realización del test en individuos con la salud comprometida, ya que los resultados pueden no reflejar el real metabolismo de la glucosa del paciente saludable. Se debe tener una atención especial también en el cálculo de la dosis de glucosa a ser administrada, pues dosis exageradas pueden resultar en falsos positivos.

Tratamiento de la diabetes mellitus

Los objetivos principales de la terapia inicial en la DM son: proporcionar una cantidad adecuada de insulina para normalizar el metabolismo intermediario, restaurar las pérdidas hídricas y electrolíticas, corregir la acidosis e identificar los factores precipitantes. No se debe forzar el retorno a valores glucémicos normales, proceso que puede llevar de 36 a 48 h. La meta primaria del tratamiento de la DM es eliminar los signos clínicos secundarios a la hiperglucemia y a la glucosuria. Limitar las fluctuaciones en la glucemia, manteniéndola cerca de los valores normales, ayuda a minimizar la severidad de los signos clínicos y a prevenir las complicaciones asociadas a la DM no controlada. También es objetivo del tratamiento la recuperación del estilo de vida del animal y la fuga de episodios de hipoglucemia. En el perro diabético esto puede ser obtenido por uso de terapia insulínica apropiada, dieta, ejercicio y control de disturbios infecciosos, inflamatorios, neoplásicos y hormonales concomitantes. A pesar de que el objetivo de la terapia es normalizar la glucemia, el clínico debe siempre evitar la hipoglucemia, complicación terapéutica seria y potencialmente fatal, derivada de una sobredosis de insulina. Los pacientes con sobrepeso y obesos que presentan intolerancia a la glucosa se pueden beneficiar de prescribirse un programa de pérdida de peso aliado a un programa de acondicionamiento físico. Los problemas relacionados con exceso de peso corporal aconsejan que no es necesaria la demostración de intolerancia a la glucosa en un perro con sobrepeso para que el manejo alimentario y la actividad física sean implementados.

El efecto del tratamiento con insulina en animales diabéticos, sobre todo en la DMID recién diagnosticada, es rápido y efectivo en los primeros días de terapia, lo que posiblemente se explica por la presencia de células beta residuales en el páncreas que son rápidamente destruidas; sin embargo, después de tres-seis meses la



terapia se complica, requiriendo dosis de insulina cada vez mayores. En la terapia insulínica debe evitarse la sobredosificación, que puede llevar a una hipoglucemia grave, seguida por hiperglucemia (efecto Somogyi). Este efecto parece ser debido a un aumento excesivo y temporal de las hormonas antagónicas de la insulina (GH, adrenocorticoides y adrenalina) como respuesta a la hipoglucemia. Dicho efecto demuestra que en el equilibrio de los niveles de glucosa sanguínea intervienen otros mecanismos, además de la insulina.

La deshidratación es corregida usando de preferencia solución de NaCl 0,9%, evitando el uso de solución Ringer lactato, puesto que es un precursor de glucosa. Durante la fluidoterapia la concentración sérica de potasio caerá debido a la rehidratación (dilución), corrección de la acidemia, consumo celular de potasio y pérdidas urinarias continuas, haciendo necesaria su suplementación. La velocidad de administración de potasio no debe exceder 1 mEq/kg de peso corporal/h. La terapia con bicarbonato es por lo general innecesaria cuando el bicarbonato plasmático es de 12 mmol/L o mayor, en especial si el paciente está alerta. Se debe corregir la acidosis metabólica lentamente para evitar alteraciones bruscas en el pH del fluido cerebrospinal.

Tipos de insulina

La insulina usada hoy en día puede ser de origen bovina, porcina o humana biosintética. De acuerdo con su acción se pueden clasificar en rápida (cristalina), intermedia o regular, lenta y ultralenta. La insulina regular se caracteriza por un comienzo de acción rápido y corto tiempo de duración del efecto, generalmente utilizada en el control intensivo de pacientes con cetoacidosis diabética. La insulina regular cristalina es la única que puede ser utilizada por las vías SC, IM e IV. Las preparaciones de larga acción (ultralente, PZI y NPH) son más utilizadas en el manejo a largo plazo del paciente diabético por promover una suplementación continua durante horas con una simple inyección. Lo que hace que estas insulinas presenten diferentes tiempos de absorción, inicio de acción y tiempo de efecto máximo, es la cantidad de zinc en su composición y el tamaño de los cristales de zinc-insulina en la preparación. Entre mayor sea el tamaño de los cristales, menor será la tasa de absorción en el punto de aplicación subcutáneo y, por consiguiente, mayor el tiempo de acción. Algunas mezclas de insulinas de larga y corta acción están disponibles en el mercado (70% NPH /

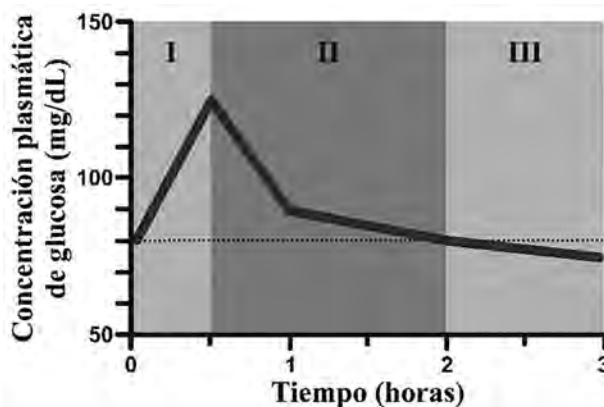


Figura 5.22. Curva de tolerancia a la glucosa

Variaciones de la glucemia después de la administración oral de glucosa (tiempo 0) en pacientes sanos. La línea punteada corresponde a la glucemia fisiológica. Las tres fases están indicadas: I, fase de aumento de la glucemia hasta alcanzar la concentración plasmática máxima; II, fase de retorno de la glucemia a los niveles fisiológicos; III, fase de hipoglucemia transitoria.

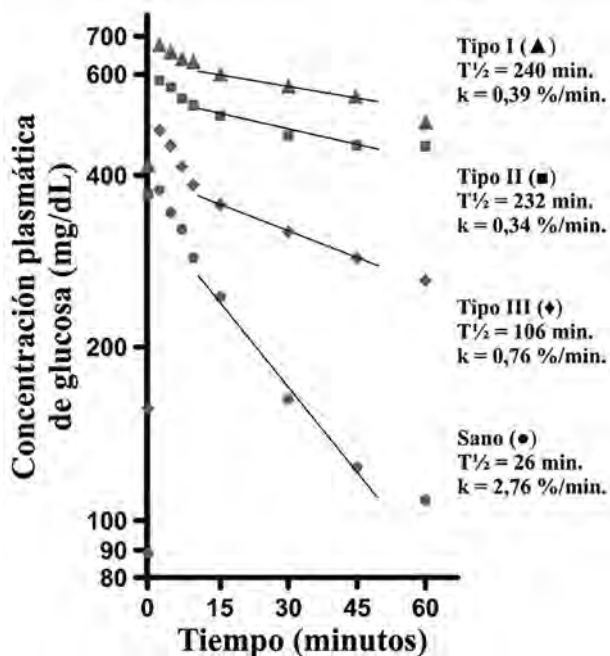


Figura 5.23 Prueba endovenosa de tolerancia a la glucosa en perros sanos y con diferentes tipos de diabetes mellitus

Variaciones de la glucemia después de la administración endovenosa de glucosa (en el tiempo 0). Los valores de vida media ($T_{1/2}$) y de la tasa de depuración de glucosa (k) se indican junto a las respectivas curvas. (Modificado de Kaneko *et al.*, 1997).

30% regular, o 50% NPH / 50% regular); sin embargo, estas presentaciones son utilizadas solo cuando las preparaciones más convencionales de insulina fallan al establecer el control glucémico. La **Tabla 5.5** muestra los tipos de insulina y sus características, ordenadas de menor a mayor potencia. Existe relación inversa entre la potencia de la insulina y la duración de su efecto. De menos potente a más potente las insulinas disponibles comercialmente están en la siguiente secuencia:

Insulina glargina → ultralente → PZI → lente → NPH → cristalina → insulina lyspro

Gracias al uso de la tecnología de DNA recombinante se produjeron análogos de la insulina humana, con acción más rápida o más lenta. Los análogos de insulina de acción rápida sufrieron pequeñas alteraciones estructurales en la molécula y son la insulina lyspro e insulina aspart. La insulina glardine (Lantheus) es un análogo de la insulina, que por formar precipitados en el punto de aplicación presenta un efecto prolongado. Este análogo no se considera una primera opción para el tratamiento de perros diabéticos. Las insulinas de acción intermedia (lente, NPH) son las de elección para establecer control de la glucemia en perros diabéticos.

La terapia insulínica debe iniciarse con dosis de 0,5 U/kg de insulina recombinante humana lente o NPH, cada doce horas. Las insulinas recombinantes humanas son comercializadas con una concentración de 100 U/mL. El uso de insulina dos veces por día disminuye la probabilidad de que aparezcan problemas como la hipoglucemia y el efecto Somogyi, además de facilitar el control glucémico. Las insulinas de larga acción como la PZI y la ultralente resultan menos útiles en el tratamiento porque sus picos de acción son muy variables. La vía de administración es siempre subcutánea, excepto la insulina cristalina, que puede ser administrada por vía intravenosa o intramuscular. El objetivo de la insulino terapia inicial, utilizando solamente insulina regular de acción rápida o semilenta, es reducir lentamente la concentración sanguínea de glucosa a valores próximos de 200-250 mg/dL por un período de ocho horas. Lo ideal es una disminución de aproximadamente 75 mg/dL/h. La primera elección de insulina para el perro diabético es la insulina lente o la NPH administrada dos veces al día. En el caso de perros pequeños (peso menor que 15 kg) se administra aproximadamente 1 U/kg de peso corporal y en el caso de perros grandes (peso mayor que 25 kg)

0,5 U/kg. En el gato diabético la primera elección es la insulina lente o la ultralente administrando de 1 a 3 U dos veces diarias. El ejercicio es importante en el animal diabético para disminuir el peso corporal y la resistencia a la insulina presente en animales obesos. El ejercicio también tiene efecto normoglucemiante, al aumentar la movilización de insulina desde el punto de inyección. Se prefiere que el ejercicio sea moderado y realizado siempre en el mismo horario.

Monitoreo de la terapia insulínica

Al comienzo de la terapia insulínica conviene medir la glucemia cada dos-tres horas (curvas seriadas de glucemia) después de la inyección de insulina y la alimentación matinal del animal para evitar una hipoglucemia (valores menores que 80 mg/dL) y poder determinar la dosis más adecuada de insulina. La meta es mantener la glucemia entre 120 a 250 mg/dL y eliminar la sintomatología diabética. Si el nadir de glucosa es mayor que 150 mg/dL se debe incrementar la dosis de insulina. Si el nadir es menor que 80 mg/dL la dosis de insulina debe disminuir. La curva seriada de glucemia sirve también para determinar la duración del efecto de la insulina, que en el caso de la lente o la NPH debe ser de diez-catorce horas, necesitando, por tanto, dos inyecciones diarias. El comportamiento de la curva seriada puede estar afectado por factores como la dieta, el ejercicio físico y el estrés. Algunas directrices para ajustar la dosis de insulina, con base en los valores de nadir y las glucemias previas a la administración de insulina, son las siguientes:

- Reducir la dosis de insulina en 50 % si el nadir es menor de 55 mg/dL, o en caso de que el paciente presente signos de hipoglucemia.
- Reducir la dosis de insulina en 20 % si el nadir está entre 55 y 90 mg/dL, o si la glucemia preinsulina es menor de 180 mg/dL.
- No aplicar insulina si la glucemia preinsulina es menor de 90 mg/dL, caso en que el animal se alimentará normalmente y al día siguiente se reiniciará la insulino terapia con una dosis un 20% menor.
- Se tiene un excelente control glucémico cuando el nadir esté entre 90 y 145 mg/dL, y la glucemia preinsulina sea mayor de 180 mg/dL.



- Aumentar la dosis de insulina en 20 % si el nadir es mayor de 145 mg/dL y la glucemia preinsulina es mayor de 180 mg/dL.
- En animales no letárgicos, con peso estable, no cetónicos e ingiriendo menos de 60 mL/kg/día de agua, cualquier alteración en la dosis de insulina debe ser de apenas una unidad, independiente de la dosis actual.

La resistencia a la insulina está caracterizada por la existencia de valores de glucosa extremadamente aumentados (mayor que 500 mg/dL), causados por enfermedades concurrentes o el uso de medicamentos. También se consideran casos de resistencia cuando dosis de insulina entre 1 y 1,5 U/kg son ineficaces para promover la reducción de la glucemia. La medición de fructosamina ayuda en la detección de eventuales situaciones de hipoglucemia, principalmente en casos de animales estresados, agresivos y nerviosos, y de esta forma poder adecuar la dosis de insulina. Cada laboratorio debe establecer los límites de fructosamina considerados como hipo-, normo- o hiperglucémicos. Se sabe que una terapia insulínica es inadecuada cuando aparecen signos típicos de diabetes (poliuria, polidipsia, letargo, adelgazamiento, pelo opaco) y la glucemia matinal se encuentra por encima de 300 mg/dL. Los niveles de potasio plasmático también ayudan en la detección de dosis inadecuadas de insulina, pues el exceso de insulina causa hipocalemia. Un adecuado tratamiento de insulina no debe provocar glucosuria persistente, pero hay que advertir al dueño del animal el no ajustar por su cuenta la dosis de insulina aunque aparezcan indicios de glucosuria o cetonuria. Si la respuesta inicial a la terapia no es satisfactoria, no es aconsejable aumentar la dosis inicial de insulina

inmediatamente, sino que se debe dejar que el perro se acostumbre a esa dosis durante algunos días. La respuesta a la insulina mejora con el tratamiento cuando la hiperglucemia crónica está controlada. Cuando se alcanza buen control de la glucemia se observa clara mejoría de los signos clínicos, apreciando reducción del letargo, polidipsia, poliuria y pérdida de peso.

Diversos métodos pueden ser utilizados para monitorizar el control glucémico en perros diabéticos. Para el control de la glucemia de los pacientes en casa se recomienda que todo propietario mantenga un control diario del apetito del perro, comportamiento general (especialmente apatía), así como un registro semanal del peso del animal y de la presencia de glucosuria y acetonuria en la orina por medio de tiras reactivas. Si se observa aumento en la ingestión de agua y producción de orina asociados a letargo y pérdida de peso, será necesario realizar ajustes en la terapia insulínica. La opinión subjetiva del propietario sobre el estado general del animal y la resolución de los signos clínicos es la información más importante en la evaluación inicial del control glucémico. La monitorización ocasional de la orina buscando glucosuria y acetonuria es útil en pacientes que presentan predisposición a desarrollar hipoglucemia, una vez que la presencia de acetonuria es indicativa de desequilibrio en el control glucémico. La ausencia persistente de glucosuria es indicativo de hipoglucemia. Este procedimiento puede ser fácilmente realizado con el uso de tiras reactivas. Asimismo, es interesante que el propietario de un paciente diabético tenga en casa un glucómetro portátil para realizar mediciones de glucosa antes de la aplicación de insulina, cuando sospeche de episodios hipoglucémicos, o incluso realizar curvas glucémicas seriadas en casa. Los glucómetros que utilizan una mínima cantidad

Tabla 5.5 Características de los tipos de insulina (administración subcutánea)

Tipo de insulina	Duración de la acción	Inicio	Tiempo de efecto máximo (h)	Duración del efecto (h)
Cristalina	rápida	10 - 30 min	1 - 5	4 - 10
Lente	intermediaria	0,5 - 2 h	2 - 10	6 - 20
NPH*	intermediaria	0,5 - 2 h	2 - 10	4 - 18
PZI**	larga	1 - 4 h	3 - 12	6 - 24
Ultralente	larga	0,5 - 8 h	4 - 16	6 - 24

* Neutral Protamine Hagedorn; ** Protamine Zinc Insulin

de sangre para medir la glucosa (media gota) son preferibles y el punto de elección para la recogida de muestra es la cara interna de la oreja, siendo a veces necesario calentar previamente con compresas para evitar la coagulación. Algunos autores relatan que las mediciones con glucómetros portátiles difieren de las realizadas en laboratorios, habiendo tendencia a subestimar la glucemia, en especial cuando los valores están por debajo de 60 mg/dL. Pese a todo, estos equipos presentan buena exactitud y son útiles en el manejo del paciente diabético. De forma general, estas diferencias de medición comparando los glucómetros portátiles y los métodos de química húmeda no afectan la conducta terapéutica. Algunos puntos alternativos para la obtención de una gota de sangre son los cojines de la pata, la punta de la cola, o la mucosa labial interna; para este fin se pueden utilizar lancetas comerciales junto con los aparatos de medición.

Terapia dietética

Independientemente de la terapia utilizada, se debe instituir una terapia dietética, teniendo como objetivo reducir el peso, mantener una regularidad y minimizar las fluctuaciones glucémicas posprandiales. En la composición de la dieta es importante que la cantidad de energía no sea muy baja al punto de no suministrar suficiente para el metabolismo, ni tampoco muy alta, para que el animal no gane mucho peso. Se deben incluir fibras solubles e insolubles, que promueven pérdida de peso, absorción intestinal lenta de glucosa y reducción de las fluctuaciones de glucosa sanguínea posprandial. Para caninos es importante el uso de glúcidos complejos y alta cantidad de fibras, principalmente solubles (pectina), mientras que para los felinos es importante baja cantidad de glúcidos y alta cantidad de proteínas. Los mecanismos propuestos para explicar la reducida absorción de glucosa en el intestino inducido por fibras y la consecuente mejora en el control glucémico del perro diabético, son: (1) retardo en el vaciamiento gástrico de nutrientes, (2) retardo en la absorción intestinal de nutrientes, resultado de un efecto directo en la difusión de glucosa con dirección a las microvellosidades del intestino, y (3) un efecto inducido por las fibras sobre la liberación, en la circulación, de hormonas gastrointestinales reguladoras.

Es necesario tomar en cuenta el pico posprandial de glucemia, que ocurre en una o dos horas, y el tiempo de la insulina en iniciar su efecto. Se debe disponer la mitad de la cantidad total de alimento diario al momento

de inyectar la insulina, intentando aproximar los picos de glucemia y del inicio de funcionamiento de la insulina. Dentro de la estructura horaria de acción de la insulina debe servirse lo restante del alimento en pequeñas y múltiples porciones a fin de minimizar el efecto hiperglucémico de cada comida. Para los felinos se puede dejar el alimento a voluntad, debido a sus hábitos alimentarios. Las dietas comerciales para gatos con diabetes contienen cada vez menos glúcidos (sea por poco contenido de ellos o por alto contenido de fibra) y alta proteína, lo que ha mostrado ser efectivo en controlar la glucemia. Existen en el mercado marcas de raciones que atienden las exigencias de fibras en perros diabéticos, y la cantidad de fibra en estos productos varía de 3% a 25% sobre la materia seca (raciones comunes contienen menos del 2% de fibra). En general, dietas que contengan por lo menos 12% de fibra insoluble u 8% de una mezcla de fibras solubles e insolubles son efectivas en mejorar el control glucémico de perros diabéticos.

Las complicaciones clínicas más comunes en perros que están comiendo dietas ricas en fibras insolubles es la excesiva frecuencia de defecación, estreñimiento, hipoglucemia después de 1 a 2 semanas de iniciada la dieta, y rehúsa en comer el alimento. En los casos en que las heces firmes se vuelven un problema debido al nivel de fibras insolubles en la dieta, una mezcla de fibras insolubles y solubles puede ser suministrada al animal, o simplemente fibra soluble. De forma contraria, las complicaciones más relevantes en perros que consumen dietas ricas en fibras solubles incluyen heces blandas a pastosas, flatulencia excesiva, hipoglucemia después de una a dos semanas del inicio de la dieta y que rehúsan comer. En el caso de que la diarrea y la flatulencia se vuelvan un problema derivado de ingerir alto nivel de fibras solubles, se debe reducir la cantidad de fibra soluble e incorporar fibras insolubles a la dieta. Para estimular el consumo en los casos en que el paciente rehúsa consumir la ración, se puede cambiar regularmente la fuente y el tipo de fibra para atenuar el problema. Sin embargo, es muy importante predecir una respuesta glucémica al alimento ingerido, ya que el régimen terapéutico con la insulina es fijo. De esta manera las comidas deben, preferiblemente, contener los mismos ingredientes y calorías.

La cantidad de proteína de la dieta es un punto de controversia en humanos, pues a pesar de que la proteína es un secretagogo de insulina, es mucho menos potente



que la glucosa. Variaciones en la cantidad de proteína en la dieta pueden influenciar el control metabólico de la diabetes mellitus por alterar la disponibilidad de sustratos para la gluconeogénesis, así como las secreciones hormonales contrarregulatorias. Como el consumo prolongado de cantidades excesivas de proteína, especialmente en conjunto con altos niveles de fósforo y sodio, pueden contribuir a la progresión de la nefropatía diabética en humanos, y el consumo de dietas con bajo tenor proteico reduce la velocidad de desarrollo de esta complicación, parece prudente recomendar una ingestión proteica reducida para perros diabéticos, atendiendo a las necesidades diarias, aunque sin exagerar (menos del 30% de proteína en una base de energía metabolizable). También es recomendada la ingestión reducida de proteínas cuando existe evidencia de insuficiencia renal, a pesar de que la nefropatía diabética es un fenómeno raro en caninos. Perros con DMID, aun mantenidos euglucémicos, presentan aumento significativo en el catabolismo de aminoácidos con terapia insulínica por vía subcutánea, y este aumento es más pronunciado en perros alimentados con dietas ricas en proteínas.

Desarreglos en el metabolismo de las grasas son comunes en pacientes diabéticos e incluyen concentraciones séricas elevadas de colesterol, triglicéridos, lipoproteínas y ácidos grasos libres, además de lipodosis hepática, aterosclerosis y la predisposición para desarrollo de pancreatitis. La ingestión de dietas ricas en grasa también lleva a resistencia insulínica, estimula la producción de glucosa hepática y suprime la función de las células β . De esta forma es aconsejable alimentar perros diabéticos con dietas de bajo contenido en grasa (menos de 30 % en una base de energía metabolizable). Este tipo de dieta también ayuda a reducir el riesgo de pancreatitis, controlar algunos aspectos de la hiperlipidemia y aminorar el incremento calórico de la dieta, favoreciendo la reducción o manutención del peso. De cualquier forma, una alimentación rica en grasas puede ser necesaria para promover ganancia de peso en perros diabéticos muy flacos o emaciados, ya que dietas ricas en fibras son contraindicadas en esos pacientes debido a su bajo contenido calórico; sin embargo, un control glucémico excelente puede ser obtenido utilizando raciones comerciales de manutención de perros adultos saludables, considerando que el principal punto del tratamiento de la DM canina es la insulino terapia.

La obesidad causa una reducción en la tolerancia a la glucosa en perros y puede ser un importante factor envuelto en las variaciones de la respuesta a la insulina en perros diabéticos. La reducción del peso mejora el control glucémico en perros, probablemente por la reversión de la resistencia a la insulina inducida por la obesidad. El éxito en la reducción del peso requiere una combinación de restricción calórica, alimentación con dietas con bajo contenido de grasa y aumento del gasto calórico-energético mediante ejercicios. Es importante comenzar un régimen alimentario que permita al perro reducir su peso gradualmente hasta un peso corporal ideal. La insulina es una hormona anabolizante, y perros recibiendo altas dosis pueden estar predispuestos a la obesidad.

El peso ideal para el paciente puede ser estimado con base en la revisión de los archivos médicos de cuando el animal estaba con una condición corporal ideal o por uso de tablas con pesos específicos de cada raza. Es muy importante establecer metas realistas de pérdida de peso. Para alcanzar una pérdida de peso del orden de 15 %, los perros pueden comer $55 \times [\text{peso inicial (kg}^{0.75})]$ kcal por día durante 12 semanas. A pesar de existir diversas raciones específicas para pérdida de peso, es recomendado el uso de raciones que utilicen buena cantidad de fibras en perros diabéticos obesos. La cantidad de alimento y el horario de las comidas serán determinados de acuerdo con el régimen terapéutico con la insulina. Además de la reducción de la ingestión calórica, se debe incentivar la pérdida de calorías estimulando la práctica de ejercicios. Una vez alcanzado el peso ideal del paciente diabético se debe substituir la alimentación por una ración específica para manutención. La escala de alimentación debe ser realizada de modo que favorezca el efecto de la insulina y minimice la hiperglucemia postprandial. La ingestión calórica diaria debe ser hecha cuando la insulina aún está presente en la circulación y capaz de promover la absorción de la glucosa aprovechada de la dieta. Típicamente, perros diabéticos reciben insulina dos veces por día y reciben dos comidas de tamaños iguales en el horario de cada aplicación de insulina. Este método es práctico por simplificar el régimen terapéutico en casa, además de ofrecer mayores probabilidades de un buen control glucémico y muchos propietarios entienden que están recompensando sus perros con alimento luego de la aplicación de la inyección. Si el paciente está recibiendo solamente una dosis de insulina por día debe recibir una comida al momento

de la aplicación y otra de igual tamaño cerca de 8 a 10 horas después. Este esquema funciona bien para perros glotones. En caso de perros que comen varias veces por día deben quedar con la ración disponible durante todo el día, manteniendo el comportamiento alimentario del perro y permitiéndole que escoja cuándo y cuánto comer; sin embargo, mejores resultados son observados con aplicación de insulina dos veces por día, asociado a dos comidas al momento de cada aplicación. Cuando se aplica la insulina y el paciente no come, se crea una situación de riesgo para presentación de hipoglucemia, y de una forma general, se debe evitar que el paciente coma cuando quiera. Esto crea la necesidad de estrategias para estimular la ingestión de todo el alimento a la hora de la aplicación de la insulina. La adición de mínimas cantidades de pechuga de pollo cocida, triturada y mezclada a la ración, puede facilitar la ingestión de la comida, pues es conocida la menor palatabilidad de las raciones ricas en fibras. Frecuentemente la DM es acompañada por otras enfermedades que también presentan dietas terapéuticas como forma de tratamiento, como es el caso de la insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca, molestias hepáticas o pancreatitis recurrente. En el caso de que una de estas enfermedades pueda estar ocurriendo concomitantemente, se debe utilizar una ración específica para control de tal enfermedad, ya que la dieta en la DM es una terapia adjunta, y el control glucémico puede ser obtenido por el uso de la insulina.

Ejercicios en la terapia de la diabetes mellitus

El ejercicio presenta un importante papel en el mantenimiento de la glucemia en perros diabéticos, al controlar el peso y eliminar la resistencia insulínica inducida por la obesidad. Además, el ejercicio aumenta la movilización de insulina desde el punto de aplicación (al aumentar la circulación sanguínea y linfática), y el flujo sanguíneo muscular, lo que lleva a una mayor disponibilidad de insulina en el tejido. Además, el ejercicio promueve y estimula la translocación de transportadores GLUT-4 para la membrana celular, aumentando la captación de glucosa en el músculo esquelético. El ejercicio también mejora la distribución de glucosa en pacientes hiperglucémicos en presencia de concentraciones basales de insulina. La rutina diaria de un paciente diabético debe incluir ejercicios preferiblemente a la misma hora del día, evitando ejercicios esporádicos y extenuantes que pueden causar

hipoglucemia. Es recomendable, reducir la dosis de insulina a la mitad los días en que el animal sea sometido a ejercicios prolongados y extenuantes. Es difícil acertar la dosis de reducción para cada animal, por eso se recomienda hacer pequeños ajustes observando si hay signos de hipoglucemia o poliuria y polidipsia en las siguientes 24 a 48 horas. Los propietarios deben ser conscientes de los riesgos y conocer los signos de hipoglucemia y tener a disposición una fuente de glucosa en caso de emergencia (azúcar, comida).

Los animales diabéticos que no estén recibiendo una terapia insulínica no deben realizar mucho ejercicio. En ausencia de insulina, la práctica de ejercicio induce una respuesta contraregulatoria exagerada de cortisol, catecolaminas, glucagón y hormona del crecimiento. El resultado es un marcado aumento de la glucemia, ácidos grasos libres circulantes, lactato y otros metabolitos, que predisponen al desarrollo de una severa crisis cetoacidótica. Cuando la insulina se administra cada 12 horas, se debe evitar la realización de ejercicio durante el pico de acción de insulina, ya que se registran los menores valores de glucosa, con el consiguiente riesgo de hipoglucemia. El mejor momento para realizar ejercicio físico es después del pico de insulina, cuando aumentan los niveles de glucosa y la actividad física puede ayudar a regularla. Para conocer el momento del día en el que se produce el pico de insulina es necesario realizar una curva de glucosa seriada. Sin embargo, cada paciente presentará una respuesta distinta a la práctica de actividad física, siendo difícil recomendar un único protocolo válido para todos los pacientes.

Drogas hipoglucemiantes

Existen diversas sustancias hipoglucemiantes de uso oral en humanos que padecen DM tipo II, y muchos de ellos presentan un buen efecto sobre el control de la glucosa en gatos diabéticos. En la especie canina, no se recomienda el uso de estos fármacos ya que no presentan los mismos efectos beneficiosos que los gatos. Las sustancias de la familia de las sulfonilureas (glipizide, glyburide, glibenclamide y tolbutamide) actúan aumentando la secreción de insulina por las células β . Como los perros diabéticos no presentan función suficiente de células β , estos fármacos no causan ninguna mejora en el control de la glucosa, además de causar un agotamiento de las células beta que impedirá la remisión del estado diabético frente a antagonismos hormonales (diabetes mellitus transitoria).



Existen otros grupos de fármacos que mejoran el efecto de la insulina al promover un aumento en la sensibilidad periférica a la hormona, y son muy utilizados en humanos con DM tipo II, pero no en pacientes con DM tipo I. Estos grupos son las biguanidas (biguanida metformina, que inhibe la liberación hepática de glucosa), y las tiazolidinedionas (troglitazona, pioglitazona y rosiglitazona, que facilitan la distribución de glucosa dependiente de insulina e inhiben la secreción hepática de glucosa mediante la gluconeogénesis y la glucogenólisis). Debido a la falta de estudios controlados e informaciones acerca del uso por largos períodos de estos fármacos en perros diabéticos, su uso debe ser restringido a casos de diabetes mellitus mal controlada donde el motivo del débil control no puede ser identificado.

También existen oligosacáridos complejos de origen microbiano, acarbosa y miglitol, que inhiben competitivamente las α -glucosidasas (glucoamilasa, sacarasa, maltasa e isomaltasa) en las microvellosidades de la mucosa intestinal. La inhibición de estas enzimas retarda la digestión de glúcidos complejos y disacáridos a monosacáridos. De esta forma, aumenta la digestión de glúcidos en el íleon y en el colon, reduciendo la absorción de glucosa en el tracto intestinal, reduciendo también la hiperglucemia postprandial. A pesar de que existe la posibilidad de que la acarbosa ayude positivamente en el tratamiento de perros diabéticos, su uso como único método de control glucémico no es efectivo en el control de la diabetes mellitus. Además, pueden aparecer efectos adversos como la diarrea y la pérdida de peso asociada a la mala asimilación de glúcidos. Como se trata de un fármaco costoso, solo se recomienda su utilización cuando se desconoce el motivo de la falta de control glucémico, y la terapia insulínica no consigue evitar los signos clínicos asociados a la diabetes mellitus.

El uso de suplementos alimentarios para humanos, como hierbas y vitaminas, utilizados para reducir la glucemia y la hiperlipidemia y evitar la aparición de complicaciones crónicas de la enfermedad (aterosclerosis, retinopatía), no son de gran utilidad en perros diabéticos, ya que estas son terapias utilizadas en pacientes con DM tipo II, para retrasar la aparición de complicaciones, que son poco comunes en perros. Existen otras sustancias hipoglucemiantes menos empleadas que pueden ser de origen vegetal, *Cissus sicyoides*, *Syzygium cumini* y *Arcticum* spp, o minerales como el vanadio y el cromo.

La decisión de usar un tratamiento con insulina o con drogas hipoglucemiantes dependerá de la severidad de los signos clínicos, la presencia o no de cetoacidosis y el estado de salud general del animal.

Complicaciones de la terapia insulínica

— Hipoglucemia

La severa hipoglucemia resultante de una sobredosis de insulina puede causar daños cerebrales irreversibles e incluso la muerte. Los signos clínicos de neuroglucopenia incluyen debilidad, agitación, andar acelerado, anorexia y diarrea. Los casos más graves evolucionan hacia ataxia, ceguera, temblores, taquicardia, desmayos y coma, ocasionalmente asociado a áreas multifocales de necrosis. La hipoglucemia subclínica, donde el paciente no muestra signos de hipoglucemia, es una consecuencia de las alteraciones en el transporte cerebral de glucosa y en los mecanismos de respuesta contrareguladores mediados por catecolaminas. Este fenómeno es común en humanos y también es observado en animales. La hipoglucemia acelera la entrada de glucosa en el cerebro, haciendo que el cerebro no se vea tan afectado, ni se desencadenen los signos de alerta comúnmente observados.

En perros que no reciben tratamiento adecuado para controlar los niveles de glucosa pueden aparecer episodios graves de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia es mayor cuando: (1) los perros reciben insulina una vez por día en vez de dos, y (2) cuando presentan buen control glucémico y la aplicación de una nueva dosis de insulina induce a la aparición de una hipoglucemia severa. También existe gran variedad de factores médicos y de manejo que pueden simular una sobredosis de insulina, como pueden ser una incompleta mezcla de la suspensión de insulina, la administración de insulina en intervalos irregulares, la falta de apetito, el ejercicio excesivo y la mejora en la sensibilidad a la insulina asociada al fin del diestro o al tratamiento de enfermedades concomitantes como el hiperadrenocorticismos.

Otras causas de hipoglucemia en pacientes diabéticos incluyen el hipoadrenocorticismos, los tratamientos con hormonas tiroideas en hipotiroidismos concomitantes a una DM y la hiperactividad después de realizar una facoemulsificación. De todas formas, la principal causa de hipoglucemia es la sobredosis de insulina. Episodios recurrentes de hipoglucemia

inducen una *down-regulation* del SNC en humanos, de forma que cuanto mayor sea la frecuencia de los episodios hipoglucémicos, más débil es la respuesta contrarreguladora y mayor la probabilidad de que exista hipoglucemia subclínica. Si aparecen signos leves de hipoglucemia el propietario debe proporcionar una toma de comida al perro. En caso de que el animal no tenga ganas de comer o sea incapaz de alimentarse es necesario administrar un jarabe por vía oral con alta concentración de glucosa, o distribuir azúcar por la mucosa oral. Cuando aparecen signos clínicos relacionados con un episodio de hipoglucemia es recomendable reducir a la mitad la dosis de insulina.

— Persistencia o recurrencia de los signos clínicos

Entre las principales complicaciones de un tratamiento con insulina se encuentra la persistencia o recurrencia de los signos clínicos asociados a la DM, como son poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso. Estas complicaciones están relacionadas con problemas en la técnica de administración, con el tipo de insulina empleado (corta duración del efecto), con la aplicación de una dosis insuficiente, con la especie de la cual proviene la insulina, con la frecuencia de administración e incluso con la efectividad de la hormona. La aparición de reacciones alérgicas en el punto de inyección es rara en perros, pero cuando ocurre la inflamación y el edema local perjudican la absorción de insulina, siendo necesario variar el lugar de las aplicaciones y/o cambiar el tipo de insulina por una más homóloga y purificada, como la insulina cristalina regular.

— Efecto Somogyi

El efecto Somogyi, o rebote hiperglucémico, es un fenómeno derivado de una sobredosis de insulina con consecuente hipoglucemia y acentuada elevación secundaria de la glucemia. Este efecto se caracteriza por un fenómeno fisiológico en respuesta a la reducción muy rápida de la glucemia, o a una glucemia menor de 65 mg/dL. En estas situaciones se estimulan diversos mecanismos fisiológicos que interfieren con el efecto de la insulina y estimulan la producción de glucosa hepática, principalmente la liberación de adrenalina y glucagón, que no solo estimulan la producción de glucosa, sino que también disminuyen su utilización periférica. De esta manera, después del episodio hipoglucémico, por lo general a la mañana siguiente, se observa una marcada hiperglucemia (400 a 800 mg/dL) acompañada de glucosuria. La terapia para el efecto Somogyi incluye reducir la dosis de insulina

en un 10% - 25% o, en algunos casos, reiniciar la terapia insulínica con 0,25 U/kg dos veces al día. En estos casos se recomienda reevaluar al paciente después de 5 a 7 días, ya que este fenómeno puede inducir resistencia a la insulina durante un período de 24 a 72 horas. La duración prolongada del efecto de la insulina, con sobreposición del efecto entre una dosis y otra, así como los ajustes en la dosis de insulina realizados por los dueños basándose en la aparición de una glucosuria matinal, son factores con frecuencia involucrados en la presentación del efecto Somogyi.

— Anticuerpos antiinsulina

La producción de anticuerpos antiinsulina en perros diabéticos presenta un impacto deletéreo en la efectividad de la insulina, perjudicando el control glucémico y en casos extremos provocando severa resistencia a la insulina, a pesar de que algunos animales con anticuerpos antiinsulina se mantienen estables. La presencia de estos anticuerpos también puede causar fluctuaciones erráticas e imprevisibles en la glucemia. La creación de anticuerpos contra la insulina puede afectar la farmacocinética de la insulina exógena al perjudicar su farmacodinámica o neutralizar su efecto. Estos anticuerpos se desarrollan en algunos animales después del inicio de la terapia insulínica en respuesta a aplicaciones repetidas de la hormona para promover el control glucémico; sin embargo, no todos los animales desarrollan anticuerpos, probablemente debido a la tolerancia del sistema inmune a la proteína exógena que está siendo administrada diariamente. Estos anticuerpos difieren de los encontrados en pacientes que desarrollaron autoinmunidad contra la insulina endógena y otros componentes de los islotes pancreáticos. Existe gran variación en el tiempo de insulino terapia necesaria para la formación de anticuerpos, algunos animales desarrollan anticuerpos un mes después del tratamiento y otros nunca llegan a desarrollarlos. Algunos estudios sugieren la necesidad de un adyuvante para que se formen anticuerpos contra la insulina, como son las impurezas y las sustancias utilizadas a fin de aumentar el efecto de la insulina (protamina). Las diferencias en la estructura y secuencia de aminoácidos de la insulina inyectada con respecto a la insulina endógena influyen en la formación de anticuerpos. En perros, la insulina porcina es la menos antigénica por presentar una secuencia de aminoácidos idéntica a la insulina canina. La insulina humana difiere en apenas un aminoácido, mientras que la bovina difiere en dos, siendo por tanto la más



inmunogénica y menos indicada para su uso en perros diabéticos. A pesar de que es poco frecuente en perros, cuando se desconoce la causa del pobre rendimiento del tratamiento es necesario valorar la posibilidad de que sea por la creación de anticuerpos antiinsulina.

— Resistencia insulínica

La resistencia insulínica es una condición en la cual una cantidad normal de insulina produce una respuesta biológica deficiente, y puede estar causada por problemas previos a la interacción de la insulina con su receptor o problemas en el receptor o en las cascadas fosforilativas posreceptor. Los defectos prerreceptor son derivados de una reducción en la cantidad de insulina metabólicamente activa, por un aumento en la degradación de la insulina, o por la creación de anticuerpos antiinsulina. Los defectos de receptor se deben a la menor concentración de receptores de insulina en la membrana plasmática, con reducción en la actividad tirosina quinasa del receptor. Los defectos posreceptor son consecuencia de una reducida concentración y fosforilación de IRS-1 e IRS-2, fosfatidil-inositol 3-hidroxiquinasa, mutaciones en los transportadores de glucosa, alteraciones tejido-específicas en la producción de GLUT-4, defectos en la translocación intracelular de GLUT-4 o en las vías de señalización y enzimas intracelulares.

Existen diversos factores que pueden estar involucrados en la modulación de la acción de la insulina y de la resistencia insulínica, como por ejemplo la insulina *per se*, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucinas, ácidos grasos y productos derivados de la glucosilación de proteínas que influyen en la acción de la insulina a través de interferencias con las vías de señalización de su mecanismo de acción. El tejido adiposo desempeña un papel esencial en la resistencia a la insulina. Los ácidos grasos libres procedentes de los adipocitos son los responsables de los disturbios posreceptor que producen la resistencia, así como otras sustancias secretadas por estas células, como las adipocitocinas, leptina y TNF- α . Los problemas en los receptores y en las cascadas fosforilativas posreceptor son difíciles de diferenciar y pueden ocurrir juntos. Se atribuyen a la obesidad y a la desregulación en el metabolismo de los ácidos grasos, o a disturbios intercurrentes que causen mayor secreción de hormonas antagónicas a la insulina, como el cortisol, glucagón, adrenalina, hormona del crecimiento, progesterona y hormonas tiroideas. A

nivel experimental, en perros hiperinsulinémicos se descubrió que el aumento de insulina influye en la aparición de resistencias periféricas. Fue comprobado que los mecanismos de resistencia a la insulina se deben a una menor captación de glucosa inducida por la insulina o a una alteración en la cinética de captación de glucosa por reducción en la actividad tirosina quinasa del receptor de insulina. La presentación de glucemias altas con poca reducción después de la administración de insulina indica la existencia de resistencia a la insulina por enfermedad intercurrente o medicaciones. También se puede sospechar de resistencia a la insulina cuando el control glucémico es errático y hay necesidad de cambiar constantemente la dosis de insulina para mantenerlo. Otras causas pueden ser la hiperglucemia por estrés, el efecto Somogyi, problemas con la terapia insulínica y enfermedades intercurrentes.

Pronóstico de la diabetes mellitus

El éxito de la terapia a largo plazo en los animales diabéticos ha mejorado mucho en los últimos años gracias a los grandes avances en las tecnologías disponibles, como los estudios de manejo nutricional del paciente diabético, las diferentes terapias con insulina, las mejoras en el tratamiento de las enfermedades concomitantes, así como el mejor conocimiento de los dueños sobre las necesidades de estos animales. Todo ello ha contribuido notablemente a la reducción de los índices de mortalidad. En general, el pronóstico de perros diabéticos depende en parte del compromiso del propietario para tratar el trastorno, la facilidad de controlar la glucemia y la presencia y reversibilidad de las enfermedades concomitantes así como de las complicaciones crónicas asociadas al disturbio. Los pacientes diabéticos viven un promedio de tres años desde el diagnóstico, aunque los perros diabéticos que sobreviven los primeros seis meses pueden fácilmente vivir más de cinco años con la enfermedad si hay un adecuado cuidado de los propietarios y evaluaciones frecuentes por el veterinario.

Trastornos congénitos en enzimas del metabolismo de los glúcidos

Disturbios de almacenamiento del glucógeno

Se caracterizan por la acumulación exagerada de glucógeno en el hígado y el músculo debido a fallas

enzimáticas en el metabolismo de glucógeno, siendo particularmente importantes en humanos. Por lo general son trastornos hereditarios ligados a genes recesivos. Son conocidos ocho tipos de esos disturbios, de los cuales cuatro han sido descritos en animales. La **Tabla 5.6** muestra los tipos de disturbios del almacenamiento de glucógeno, las enzimas involucradas, los principales signos clínicos y las especies en que han sido reportados.

Anemia hemolítica congénita

La anemia hemolítica congénita es una enfermedad rara en animales y humanos y es debida a un gen homocigótico recesivo que afecta la síntesis de la enzima piruvato quinasa (PK, enzima de la glucólisis) en los reticulocitos, disminuyendo la cantidad de la enzima en los eritrocitos. Los niveles de la enzima en los eritrocitos de los animales afectados son del orden de 5% a 25% de los niveles normales. Como resultado, se produce acumulación de intermediarios de la vía glucolítica, con disminución de la producción de piruvato y lactato, y severa reducción en la producción de ATP. La falta de ATP en el eritrocito afecta la actividad de la bomba NaK ATPasa, necesaria para mantener el equilibrio electrolítico y la forma bicóncava de la célula sanguínea, esencial para el desplazamiento fácil de los eritrocitos a través de los capilares y el intercambio de oxígeno con los tejidos. El metabolismo energético resulta marcadamente perjudicado en animales con deficiencia de piruvato quinasa (PK), haciendo que disminuya la vida media eritrocitaria con consecuentes hemólisis y anemia. Ocurre un efecto compensatorio, en el que se observa a hiperplasia eritroide en la médula ósea seguida de marcada reticulocitosis en la sangre periférica. Esta deficiencia solo se evidencia en los eritrocitos, ya que dependen de la vía glucolítica para obtener ATP. Los niveles de ATP en los reticulocitos son adecuados, puesto que estas células pueden producir ATP por la vía de la fosforilación oxidativa en las mitocondrias.

La anemia hemolítica crónica hace que la absorción intestinal de hierro sea excesiva, acumulándose en el hígado para desarrollar hemosiderosis, hemocromatosis y/o fibrosis. A diferencia de otras especies, los perros con deficiencia de piruvato quinasa evolucionan a progresivas mielofibrosis y osteoclerosis. La osteoclerosis puede diagnosticarse mediante una radiografía de huesos largos en animales con un año de vida, y a los tres años puede obstruir completamente

las cavidades medulares. Los animales afectados mueren entre el año y los cinco años de vida debido a la disfunción hepática y medular. El diagnóstico de la enfermedad se realiza entre los cuatro meses y el primer año de vida. Los animales afectados tienen pocos signos clínicos durante el primer año de vida, aunque presentan anemia severa. Los signos clínicos son variables e inespecíficos, puede presentarse letargo, depresión y disminución del apetito. La característica clínica más observada es una anemia hemolítica severa, altamente regenerativa, intolerancia al ejercicio y palidez de mucosas. Los animales pueden presentar taquicardia, soplo sistólico, hepatoesplenomegalia y, raramente, ictericia. Los felinos también presentan anemia hemolítica crónica y esplenomegalia, aunque a diferencia de los perros no evolucionan hacia osteoclerosis. Una forma precoz de identificar el trastorno es comparar el comportamiento entre los cachorros de la misma camada. Muchos animales acaban siendo tratados por otras enfermedades, como hemoparasitosis o anemia hemolítica inmunomediada.

El diagnóstico debe realizarse con base en los signos clínicos, considerando el tipo de nutrición, la existencia de infecciones y el grado de crecimiento, así como otros factores que pueden influir en las vías metabólicas. Tras excluir las causas más comunes de anemia hemolítica, como son la inmunomediada, tóxica o infecciosa, ha de considerarse la posible existencia de una deficiencia de PK. En el hemograma se observa anemia hemolítica regenerativa severa, con un hematocrito que varía del 17% al 28%. La anemia por lo general es macrocítica e hipocrómica, el VCM varía entre 86 y 105 fL y el CHCM entre 25 y 32 g/dL. El recuento de reticulocitos no corregido varía entre el 12% y el 66%, y el corregido entre $0,5$ a $1,5 \times 10^6/\mu\text{L}$. Los valores de hematocrito y reticulocitos disminuyen a medida que la mielofibrosis y la osteoclerosis se vuelven más severas. El recuento de leucocitos puede estar normal o aumentado con neutrofilia madura. El recuento de plaquetas puede ser normal o ligeramente aumentado. También es posible observar policromasia y anisocitosis de moderada a intensa, así como la presencia de eritrocitos inmaduros. En el frotis sanguíneo se pueden apreciar equinocitos, esquistocitos y acantocitos en animales sometidos a una esplenectomía. En la médula ósea se aprecia hiperplasia eritroide con intensa eritrogénesis. La bioquímica sérica muestra pocas alteraciones, siendo lo más relevante la existencia de hiperbilirrubinemia



Tabla 5.6 Tipos de disturbios del almacenamiento de glucógeno

Tipo	Enzima deficitaria	Signos clínicos	Especie
I (Von Gierke)	Glucosa-6-fosforilasa	Hepatomegalia, hipoglucemia	Caninos
II (Pompe)	α -glucosidasa	Hepatomegalia, cardiomegalia, muerte precoz	Bovinos, caninos, codornices
III (Cori)	Enzima desramificante	Hepatomegalia, hipoglucemia, muerte precoz	Perro Pastor Alemán
IV (Andersen)	Enzima desramificante	Similar a tipo III	Solo humano
V (McArdel)	Fosforilasa muscular	Acumulación de glucógeno muscular	Solo humano
VI	Fosforilasa hepática	Acumulación de glucógeno hepático	Solo humano
VII (Tarui)	Fosfofructoquinasa muscular	Acumulación de glucógeno muscular	Solo humano
VIII	Fosforilasa quinasa	Hepatomegalia, hipoglucemia	Rata, ratón

no conjugada, con disminución de la haptoglobina. A nivel radiográfico hay aumento de la densidad ósea, sobre todo en los animales más viejos.

El tratamiento es básicamente sintomático. El uso de corticoesteroides y la esplenectomía parece minimizar los signos clínicos de anemia intermitente. No obstante, varios autores citan que la esplenectomía no se ha mostrado efectiva para disminuir el grado de hemólisis, siendo indicada en animales que tienen crisis frecuentes para minimizar la hemólisis extravascular. Las transfusiones sanguíneas con donadores compatibles son necesarias en casos de que el hematocrito sea menor del 10%. El uso de inmunoglobulina humana intravenosa puede ayudar a estabilizar la anemia hemolítica, puesto que bloquea los receptores Fc de los macrófagos y liga los anticuerpos circulantes, disminuyendo los disturbios inmunohematológicos; sin embargo, no promueve su supervivencia a largo plazo y los tratamientos repetidos pueden ser peligrosos, además de tener un elevado costo. Al tratarse de un trastorno hereditario es fundamental reconocer no solo los animales afectados, sino también los portadores que pueden transmitir el gen mutante. Con este fin se han desarrollado controles bioquímicos y moleculares que detectan la mutación en el gen.

Síndrome de estrés en porcinos

Ocurre en cerdos particularmente susceptibles al estrés, sobre todo cuando son transportados al

frigorífico. Los animales presentan fiebre y su carne está pálida, retiene agua y su pH es ácido, conformando la llamada carne PSE (*pale, soft, exudative*). El músculo es el órgano afectado, se vuelve rígido y genera calor y ácido láctico. El problema parece residir en una alteración del control alostérico de las enzimas 6-fosfofructoquinasa y/o fructosa-1,6-difosfatasa que acelera el ciclo fútil que hidroliza ATP con producción de calor:



El uso de halotano en humanos produce un efecto similar, causando una ‘hipertermia maligna’, con dramático aumento de la temperatura corporal, acidosis metabólica y respiratoria, hipercalemia y rigidez muscular. Por ese motivo este trastorno también se conoce como una alteración del ‘gen halotano’.

Fructosuria e intolerancia a la fructosa

La fructosa puede suplir el 30% - 60% de las necesidades de glucosa en los animales. Sin embargo, algunas deficiencias genéticas de las enzimas responsables de metabolizar la fructosa pueden causar trastornos metabólicos. La deficiencia de fructoquinasa, primera enzima de la vía de la fructólisis, produce una fructosuria sin más síntomas específicos que los altos niveles de fructosa en la sangre y en la orina después del consumo de este monosacárido. En este caso, el 90% de la fructosa puede ser metabolizada por otras vías. La intolerancia a la fructosa está causada por

la falta de la enzima fructosa-1-fosfato aldolasa, que hace que se acumule fructosa-1-P a nivel intracelular, y se caracteriza por una severa hipoglucemia tras de la ingestión de fructosa.

Galactosemia

Los humanos pueden presentar defectos congénitos que originen una galactosemia hereditaria, por la

incapacidad de metabolizar la galactosa, monosacárido derivado de la lactosa. El trastorno podría estar en la enzima galactosa quinasa o en la galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT). En el caso de la primera enzima, el trastorno es leve y se caracteriza por la tendencia a formar cataratas. Una falla en la segunda enzima causa un problema mucho más grave, ya que produce retraso en el crecimiento, retraso mental y falla hepática fatal.



5.6 Bibliografía

- Appleton, D. J., Rand, J. S., y Sunvold, G. D. (2001). Insulin sensitivity decreases with obesity, and lean cats with low insulin sensitivity are at great risk of glucose intolerance with weight gain. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 3, 211-228.
- Bagley, L. H., y Lavach, J. D. (1994). Comparison of postoperative phacoemulsification results in dogs with and without diabetes mellitus: 153 cases (1991-1992). *JAVMA*, 205, 1165-1169.
- Bailhache, E., Nguyen, P., Krempf, M., Siliart, B., Magot, T., y Ouguerram, K. (2003). Lipoproteins abnormalities in obese insulin-resistant dogs. *Metabolism*, 52, 559-564.
- Beam, S., Correa, M. T., y Davidson, M. G. (1999). A retrospective-cohort study on the development of cataracts in dogs with diabetes mellitus: 200 cases. *Veterinary Ophthalmology*, 2, 169-172.
- Behrend, E. N., y Greco, D. S. (2000). Feline diabetes mellitus: evaluation of treatment. *Compendium*, 22, 440-450.
- Behrend, E. N., y Greco, D. S. (2000). Treatment of feline diabetes mellitus: overview and therapy. *Compendium*, 22, 423-427.
- Behrend, E. N. (2002). Diabetes mellitus: an update on oral hypoglycemic agents and monitoring options. *Veterinary Medicine*, october, 743-751.
- Bell, G. I., Burant, C. F., Takeda, J., y Gould, G. W. (1993). Structure and function of mammalian facilitative sugar transporters. *J. Biol. Chem*, 268, 19161-19164.
- Brennan, C. L., Hoenig, M., y Ferguson, D. C. (2004). GLUT4 but not GLUT1 expression decreases early in the development of feline obesity. *Domestic Animal Endocrinol*, 26, 291-301.
- Breukink, H. J. (1991). Abomasal displacement: Etiology, pathogenesis, treatment and prevention. *Bovine Pract.*, 26, 148-153.
- Cardoso, F. C., Esteves, V. S., Oliveira, S. T., Lasta, C. S., Valle, S. F., Campos, R., y González, F. H. D. (2008). Hematological, biochemical and ruminant parameters for diagnosis of left displacement of the abomasum in dairy cows from Southern Brazil. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, 43, 141-147.
- Casella, M., Wess, G., Hässig, M., y Reusch, C. E. (2003). Home monitoring of blood glucose concentration by owners of diabetic dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 44, 298-305.
- Catchpole, B., Ristic, J. M., Fleeman, L. M., y Davison, L. J. (2005). Canine diabetes mellitus: can old dogs teach us new tricks? *Diabetologia*, 48, 1948-1956.
- Coppock, C. E., Noller, C. H., Wolfe, S. A., Callahan, C. J., y Baker, J. S. (1972). Effect of forage-concentrate ration in complete feeds fed ad libitum on feed intake prepartum and occurrence of abomasal displacement in dairy cows. *J. Dairy Sci*, 55, 783-789.
- Cox, D. (1999). Pancreatic insulin-secreting neoplasm (insulinoma) in a West Highland White Terrier. *Canadian Veterinary Journal*, 40, 343-345.
- Davison, L. J., Ridtic, J. M., Herrtage, M. E., Ramsey, I. K., y Catchpole, B. (2003). Anti-insulin antibodies in dogs with naturally occurring diabetes mellitus. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 91, 53-60.
- Duarte, R., Simões, D. M., Franchini, M. L., Marqueze, M. L., e Ikesake, J. H. (2002). Accuracy of serum beta-hydroxybutyrate measurement for diagnosis of diabetic ketoacidosis in 116 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16, 411-417.
- Ettinger, S. J. (1996). Distúrbios do pâncreas endócrino. En S. J. Ettinger, *Manual de Medicina Interna Veterinária* (pp. 621-630). São Paulo, Brasil: Manole.
- Ferreira, P. M., Leite, R. C., Carvalho, A. U., Facury, E. J., Souza, R. C., y Ferreira, M. G. (2004). Custo e resultados do tratamento de sequelas de laminite bovina: relato de 112 casos em vacas em lactação no sistema *free-stall*. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 56, 589-594.
- Fischer, S. J., Lekas, M. L., Quing, S. Z., Bilinski, D., Carvalho, G., Giacca, A., y Vranic, M. (1997). Insulin-independent acute restoration of euglycemia normalizes the impaired glucose clearance during exercise in diabetic dogs. *Diabetes*, 46, 1805-1812.

- Fleeman, L. M., y Rand, J. S. (2001). Management of canine diabetes. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 31, 855-879.
- Fleeman, L. M., y Rand, J. S. (2003). Evaluation of day-to-day variability of serial blood glucose concentration curves in diabetic dogs. *JAVMA*, 222, 317-321.
- Gomes, C., Guimarães, K. M., Pöpl, A. G., Foerstnow, L., Mucillo, M., Muschner, A. C., y Contesini, E. A. (2007). Tratamento cirúrgico de insulinoma em um cão. *Acta Scientiae Veterinariae*, 35 (supl. 2), s370-s371.
- Good, K. L., Maggs, D. J., Hollingsworth, S. R., Scagliotti, R. H., y Nelson, R. W. (2003). Corneal sensitivity in dogs with diabetes mellitus. *American Journal of Veterinary Research*, 64, 7-11.
- Graham, P. A., Maskell, I. E., Rawlings, J. M., Nash, A. S., y Markwell, P. J. (2002). Influence of a high fiber diet on glycaemic control and quality of life in dogs with diabetes mellitus. *Journal of Small Animal Practice*, 43, 67-73.
- Greco, D. S. (2001). Diagnosis and treatment of juvenile endocrine disorders in puppies and kittens. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 31, 401-407.
- Greco, D. S. (2001). Diagnosis of diabetes mellitus in dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 31, 844-853.
- Guptill, L., Glickman, L., y Glickman, N. (2003). Time trends and risk factors for diabetes mellitus in dogs: analysis of veterinary medical data base records. *Veterinary Journal*, 165, 240-247.
- Habel, R. E., y Smith, D. F. (1981). Volvulus of the bovine abomasum and omasum. *JAVMA*, 179, 447-455.
- Hers, H. G., y Hue, L. (1983). Gluconeogenesis and related aspects of glycolysis. *Ann. Rev. Biochem*, 52, 617-653.
- Hess, R. B., Kass, P. H., y Ward, C. R. (2000). Breed distribution of dogs with diabetes mellitus admitted to a tertiary care facility. *JAVMA*, 216, 1414-1417.
- Hess, R. B., Saunders, H. M., Van Winkle, T. J., y Ward, C. R. (2000). Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993-1998). *JAVMA*, 216, 1166-1173.
- Hess, R. B., y Ward, C. R. (2000). Effect of insulin dosage on glycemic response in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993-1998). *JAVMA*, 216, 217-221.
- Hess, R. S., Kass, P. H., y Van Winkle, T. J. (2003). Association between diabetes mellitus, hypothyroidism or hyperadrenocorticism, and atherosclerosis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17, 489-494.
- Hoening, M. (2002). Comparative aspects of diabetes mellitus in dogs and cats. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 197, 221-229.
- Hoening, M., y Ferguson, D. C. (1999). Diagnostic utility of glycosylated hemoglobin concentration in the cat. *Domestic Animal Endocrinology*, 16, 11-17.
- Horn, B., & Mitten, R. W. (2000). Evaluation of an insulin zinc suspension for control of naturally occurring diabetes mellitus in dogs. *Australian Veterinary Journal*, 78, 831-834.
- Jeffers, J. G., Shanley, K. J., y Schick, R. O. (1991). Diabetes mellitus induced in a dog after administration of corticosteroids and methylprednisolone pulse therapy. *JAVMA*, 199, 77-80.
- Jensen, A. L. (1995). Glycated blood proteins in canine diabetes mellitus. *Veterinary Record*, 137, 401-405.
- Kaiyala, K. J., Prigeon, R. L., Kahn, S. E., Woods, S. C., y Schwartz, M. W. (2000). Obesity induced by a high-fat diet is associated with reduced brain insulin transport in dogs. *Diabetes*, 49, 1525-1533.
- Kaneko, J. J., Harvey, J. W., y Bruss, M. L. (Eds.) (1997). *Clinical biochemistry of domestic animals*, 5th ed. New York, USA: Academic Press.
- Katz, J., y McGarry, J. D. (1984). The glucose paradox. Is glucose a substrate for liver metabolism? *Journal of Clinical Investigation*, 74, 1901-1909.
- Kimmel, S. E., Michel, K. E., Hess, R. S., y Ward, C. R. (2000). Effects of insoluble and soluble dietary fiber on glycaemic control in dogs with naturally occurring insulin-dependent diabetes mellitus. *JAVMA*, 216, 1076-1081.
- Klinkenberg, H., Sallander, M. H., y Hedhammar, A. (2006). Feeding, exercise and weight identified as risk factors in canine diabetes mellitus. *Journal of Nutrition*, 136, 1985S-1987S.



- Krebs, H. A. (1970). The history of the tricarboxylic acid cycle. *Perspectives in Biology and Medicine*, 14, 154-170.
- Kwang-ho J. (2003). Electroacupuncture and moxibustion for correction of abomasal displacement in dairy cattle. *J. Vet. Sci.*, 4, 93-95.
- Larsen, T., Moller, G., y Bellio, R. (2001). Evaluation of clinical and clinical chemical parameters in periparturient cows. *J. Dairy Sci.*, 84, 1749-1758.
- Latimer, K. S., y Mahaffey, E. A. (1984). Neutrophil adherence and movement in poorly and well-controlled diabetic dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 45, 1498-1500.
- Lehninger, A. L., Nelson, D. L., y Cox, M. M. (1993). *Principles of biochemistry*. New York, USA: Worth Publishers.
- Leifer, C. E., Peterson, M. E., y Matus, R. E. (1986). Insulin-secreting tumor: diagnosis and medical and surgical management in 55 dogs. *JAVMA*, 188, 60-64.
- Lienhard, F. E., Slot, J. W., James, D. E., y Mueckler, M. M. (1992). How cells absorb glicose. *Sci. Am.*, 266, 86-91.
- Loste, A., y Marca, M. C. (1999). Study of the effect of total serum protein and albumin concentrations on canine fructosamine concentration. *Canadian Veterinary Journal*, 63, 138-141.
- Loste, A., y Marca, M. C. (2001). Fructosamine and glycated hemoglobin in the assessment of glycaemic control in dogs. *Veterinary Research*, 32, 55-62.
- Martin, G. J., y Rand, J. S. (2000). Current understanding of feline diabetes: part 2. Treatment. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 2, 3-17.
- Martin, G. J., y Rand, J. S. (2001). Pharmacology of a 40 IU/ml porcine lente insulin preparation in diabetic cats: findings during the first week and after 5 or 9 weeks therapy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 3, 23-30.
- Mattheeuws, D., Rottiers, M. D., Kaneko, J. J., y Vermeulen, M. D. (1984). Diabetes mellitus in dogs: relationship of obesity to glucose tolerance and insulin response. *American Journal of Veterinary Research*, 45, 98-103.
- Mazzaferro, E. M., Greco, D. S., Turner, A. S., y Fettman, M. J. (2003). Treatment of feline diabetes mellitus using an alpha-glucosidase inhibitor and a low-carbohydrate diet. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 5, 183-189.
- McArthur, J. M., y Miltimore, J. E. (1961) Rumen gas analysis by gas-solid chromatography. *Canadian Journal of Animal Science*, 41, 187-196.
- McGuire, M. C., Schulman, R., Ridgway, M. D., y Bollero, G. (2002). Detection of occult urinary tract infections in dogs with diabetes mellitus. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 38, 541-544.
- Mitchell, P. (1979). Keilin's respiratory chain concept and its chemiosmotic consequences. *Science*, 206, 1148-1159.
- Nelson, R. W., Duesberg, C. A., Ford, S. L., Feldman, E. C., Davenport, D. J., Kiernan, C., y Neal, L. (1998). Effect of dietary insoluble fiber on control of glycemia in dogs with naturally acquired diabetes mellitus. *JAVMA*, 212, 380-386.
- Neuvians, T. P., y Berger, M. (2002). Diabetes care in cats and dogs. *Diabetic Medicine*, 19, 77-79.
- Nuttall, F. Q., Gilboe, D. P., Gannon, M. C., Niewoehner, C. B., y Tan, A. W. (1988). Regulation of glycogen synthesis in the liver. *American Journal of Medicine*, 85, supplement 5A, 77-85.
- O'Brien, T. D. (2002). Pathogenesis of feline diabetes mellitus. *Molecular and cellular Endocrinology*, 197, 213-219.
- Paulson, J. C. (1989). Glycoproteins: what are the sugar chains for? *Trends Biochem. Sci.*, 14, 272-276.
- Peikes, H., Morris, D. A., y Hess, R. S. (2001). Dermatologic disorders in dogs with diabetes mellitus: 45 cases (1986-2000). *JAVMA*, 219, 203-208.
- Pilkis, S. J., El-Maghrabi, M. R., y Claus, T. H. (1988). Hormonal regulation of hepatic gluconeogenesis and glycolysis. *Ann. Rev. Biochem.* 57, 755-783.
- Pöpl, A. G. & Gonzalez, F. H. D. (2005). Aspectos epidemiológicos e clínico-laboratoriais da diabetes mellitus em cães. *Acta Scientiae Veterinariae*, 33, 33-40.
- Pöpl, A. G., y González, F. H. D. (2006). Avaliação clínico-laboratorial de uma preparação de insulina suína lenta no controle de cães diabéticos. *Acta Scientiae Veterinariae*, 34, 125-135.

- Rand, J. S., Fleeman, L. M., Farrow, H. A., Appleton, D. J., y Lederer, R. (2004). Canine and feline diabetes mellitus: nature or nurture? *Journal of Nutrition*, *134*, 2072S-2080S.
- Rand, J. S., y Martin, G. J. (2001). Management of feline diabetes mellitus. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, *31*, 881-914.
- Remillard R. L. (1999). Nutritional management of diabetic dogs. *Compendium*, *21*, 699-713.
- Toth, B., Bollen, M., y Stalmans, W. (1988). Acute regulation of hepatic phosphatases by glucagon, insulin, and glucose. *J. Biol. Chem.*, *263*, 14061-14066.
- Winden, S. C., y Kuiper, R. (2003). Left displacement of the abomasum in dairy cattle: recent developments in epidemiological and etiological aspects. *Vet. Res.*, *34*, 47-56.



