



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

ENZIMAS SERICAS INDICADORAS DE DAÑO HEPATICO
EN BECERRAS DE REEMPLAZO: ESTUDIO RECAPITULATIVO

T E S I S

Que para obtener el título de:
MEDICO VETERINARIO Y ZOOTECNISTA

Presenta:
JOSE LUIS BENITO VITE

ASESORES: MVZ PEDRO CANO CELADA
MVZ JUAN JOSE ENRIQUEZ OCAÑA

México, D.F.

1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

RESUMEN	I
INTRODUCCION	1
CRECIMIENTO Y DESARROLLO EMBRIOLOGICO DEL HIGADO	5
ANATOMIA E HISTOLOGIA DEL HIGADO	10
FISIOLOGIA DEL HIGADO	16
ENZIMAS HEPATICAS Y SU FUNCION FISIOLOGICA	29
PRINCIPALES ENZIMAS HEPATICAS Y SU UTILIDAD EN BECERRAS DE REEMPLAZO	39
DISCUSION	43
BIBLIOGRAFIA	53

Resumen: Enzimas Plasmáticas Indicadoras de Daño Hepático en Becerras de Reemplazo: Estudio Recapitulativo. Presenta: P.M.V.Z. José Luis Benito Vite. Asesores: M.V.Z. Pedro Cano Celada y M.V.Z. Juan José Enriquez Ocaña.

El presente trabajo tiene como objetivo la recopilación, organización y discusión de la información disponible sobre la utilización de las enzimas plasmáticas como un medio de diagnóstico de lesiones hepáticas en becerras de reemplazo de ganado lechero, criadas bajo un sistema intensivo. Esta investigación se llevo a cabo con la información contenida en la hemeroteca y biblioteca de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM. El trabajo se encuentra distribuido en siete capítulos: Capítulo I Introducción; Capítulo II Crecimiento y desarrollo embriológico del hígado; Capítulo III Anatomía e histología del hígado; Capítulo IV Fisiología del hígado; Capítulo V Enzimas hepáticas y su función fisiológica; Capítulo VI Principales enzimas hepáticas y su utilidad en becerras de reemplazo; Capítulo VII Discusión de la información y Capítulo VIII Bibliografía empleada para la realización de la investigación. En la discusión de la presente investigación es importante señalar que se obtuvo escasa información de trabajos referentes a el empleo de las enzimas plasmáticas como un medio de diagnóstico principalmente en rumiantes neonatos criados bajo un sistema intensivo. Los reportes de las investigaciones efectuadas en bovinos neonatos corresponden a las observaciones y mediciones realizadas bajo condiciones diferentes a la crianza intensiva, e indican por otra parte, el gran valor de diagnóstico que representa el empleo de las enzimas plasmáticas para evaluar la funcionalidad del hígado. Es importante señalar la necesidad de realizar investigaciones en la pediatría bovina, ya que los resultados de trabajos científicos seran de un gran valor para el médico clínico de campo, para cuantificar el estado de salud y la viabilidad de las becerras holstein-friesen bajo un sistema intensivo de crianza.

INTRODUCCION

En la industria lechera, los factores económicos, financieros, sociales, políticos y de salud animal influyen en los diferentes procesos que se llevan a cabo en esta actividad (11).

Dentro de las variables económicas que inciden en esta rama productiva es el precio de este producto que ha variado constantemente, influyendo en la rentabilidad de las empresas pecuarias.

La firma del protocolo para el Tratado de Libre Comercio celebrado el 17 de diciembre de 1992 entre los gobiernos de los Estados Unidos, Canadá y México, ha ocasionado cambios en la economía nacional con anterioridad a la rúbrica del acuerdo mencionado.

La ganadería lechera no ha escapado de esta influencia, y ha sufrido modificaciones en los precios de adquisición, de vaquillas de reposición que sustituirán a las hembras, que por causas de salud y edad tiene que ser reemplazadas por otras para continuar con el proceso productivo (6).

Otro de los factores que limitan la producción láctea es, la deficiente e insuficiente cría de becerras para satisfacer, los reemplazos que los hatos nacionales requieren.

Por lo anterior, en 1974 se creó el centro especializado en la cría de becerras de ganado lechero, ubicado en el municipio de Tizayuca, Hidalgo. Este lugar está constituido por cuatro secciones que son: Lactancia, Desarrollo 1, Desarrollo 2 y Gestación, con una capacidad de 11,000 cabezas de ganado en diferentes edades, pesos y estados reproductivos (6,10,29).

El objetivo de este centro es el de garantizar la reposición de vacas que anualmente se desechan de los establos, disminuir los gastos por la adquisición anual de vaquillas del extranjero siendo éste último, una solución temporal al problema (6,29)

El centro de cría de Tizayuca, Hgo., es un ejemplo de las explotaciones intensivas que reúnen becerras las cuales provienen de diferentes establos, en donde la alimentación, higiene, medicina preventiva, alojamiento de la madre antes y

después del parto, así como durante el período seco, son deficientes, repercutiendo en la cría en quien se manifestará una susceptibilidad a los agentes patógenos y, al estar con otros animales e intercambiar los diferentes gérmenes, dan como resultado la presencia de enfermedades en forma masiva (*).

Como los rumiantes neonatos son muy susceptibles a los agentes patógenos que afectan sobre todo a los sistemas digestivo y respiratorio, la incidencia de estas enfermedades son muy altas en las explotaciones intensivas sobre todo, en las primeras fases de la crianza que son Lactancia y Desarrollo 1 en donde, los casos agudos, subagudos o crónicos producen lesiones que alteran la salud del animal de forma irreversible, ocasionando la pérdida de un futuro reemplazo (*).

El hígado es uno de los órganos afectados por la acción de virus, bacterias, agentes tóxicos, neoplásicos y metabólicos circulantes, agentes causantes de la presencia de enfermedades en los rumiantes neonatos alterando, como consecuencia, la homeostasis del organismo animal, ya que esta glándula tiene el mando central del metabolismo, función y salud de otros órganos y tejidos (13,30,31).

El hígado es la glándula más grande de los animales domésticos y se encuentra ubicada en los rumiantes a la derecha del plano medio, lugar en que se desarrolla embriológicamente, originándose en esta etapa del endodermo (2,21).

El sistema extrahepático que está constituido por los conductos biliares, se desarrolla como divertículo duodenal, emigrando en forma secundaria los hepatocitos sobre el mesénquima que sustenta al divertículo (2).

La unidad morfológica del hígado es el lobulillo de forma prismática, agrupando a los hepatocitos en placas que se anastomosan entre sí con una distribución centrífuga (2,21,31).

La irrigación sanguínea está proporcionada por una vena central que recibe la sangre de la vena porta a través de las venas interlobulillares, circulando el fluido hemático de la periferia al centro del lobulillo pasando entre los sinusoides hepáticos (20,31).

Las funciones básicas del hígado se dividen en: a) vasculares, b) secretoras, c) metabólicas, d) detoxificantes, e) de almacenamiento, f) destrucción de glóbulos rojos y g) síntesis (13,20,31).

Por sus diversas actividades, el valor funcional de este órgano depende de su capacidad íntegra para realizar las acciones metabólicas específicas. Debido a la gran reserva que posee, por la preservación de su potencial mitótico y la hipertrofia de sus células que son factores que determinan su potencial de restauración absoluta de la masa hepática, en casos de lesión aguda, produciéndose en casos

(*) Comunicación personal: M.V.Z. Juan José Enriquez Ocaña

crónicos, la disminución de sus funciones y tamaño, aumentando la presencia de tejido fibroso (2,4,30).

Los cambios patológicos en el hígado son más comunes que la evidente falla hepática, siendo las lesiones más importantes las que determinan la naturaleza de muchas enfermedades sistémicas (30).

El trastorno funcional del hígado se puede presentar antes de la detección del daño mediante pruebas de funcionamiento o por examen histopatológico, ya que la reserva funcional es tan grande que el 80% del órgano puede encontrarse destruido antes de percibir alguna anomalía (3).

De las pruebas de laboratorio empleadas para valorar la funcionalidad del hígado, se cuenta con la determinación de enzimas plasmáticas circulantes (3).

Las enzimas son proteínas que catalizan una reacción química de acuerdo al sustrato con el que actúan, localizándose en el citosol celular y organelos celulares de diferentes órganos, liberándose en mayor cantidad de la normal cuando las células sufren daño (3).

Las enzimas plasmáticas son utilizadas como un medio de prueba de la función hepática, pero teóricamente este término puede emplearse para describir aquellas pruebas que evalúan la capacidad funcional del hígado, clasificándose de acuerdo a la lesión que detectan en las siguientes categorías: 1) necrosis celular, 2) colestasis, 3) metabolismo del anión orgánico, 4) síntesis celular y 5) metabolismo de la bilirrubina (29).

A pesar de su gran importancia como ayuda en el diagnóstico de alteraciones hepáticas, la determinación de enzimas séricas no son una práctica rutinaria por su costo y su complejidad y son más utilizadas en los trabajos experimentales (4).

Las pruebas que detectan necrosis celular comprenden la utilización de enzimas séricas siendo las más importantes en rumiantes, la Deshidrogenasa de Sorbitol (DSH) como indicador relativamente específico de daño hepato-celular, la Glutación Deshidrogenasa (GDLDH antes denominada GDH) enzima mitocondrial que indica necrosis hepática, la Gamma Glutamil Transpeptidasa (GGT) detecta daño hepático crónico e intoxicación (4,29,45).

Las concentraciones de Transaminasa Glutámica Oxaloacética (actualmente AST ó aspartato aminotransferasa, llamada anteriormente TGO) en los rumiantes puede indicar lesión hepática o muscular, así como también la elevada concentración de la Ornitina de Transferasa de Cabarmilo (OCT) que señala necrosis hepática activa e incluso en casos crónicos en que exista necrosis hepática activa no así en aquellos procesos de cicatrización (4).

Otras enzimas que ayudan a detectar lesiones hepáticas en rumiantes son: Transaminasa de Piruvato, cuya nomenclatura es L-Alanina Aminotrasferasa (ALT) antes llamada Trasaminasa Glutámica Piruvica y la Fosfatasa Alcalina (actualmente ALP) antes FAS, que se eleva en las enfermedades biliares proliferativas u obstructivas (45).

El presente trabajo tiene como objetivo la recopilación, organización y discusión de la información referente al empleo de las enzimas plasmáticas como medio de diagnóstico de daño hepático en becerras de reemplazo de ganado lechero, criadas bajo un sistema de explotación intensivo.

II. CRECIMIENTO Y DESARROLLO EMBRIOLOGICO DEL HIGADO

El desarrollo y crecimiento del hígado en los bovinos se inicia, como en todas las especies de vertebrados multicelulares (metazoarios), cuando los gametos femenino y masculino, que contienen los rasgos y características de la especie, se unen, al penetrar al óvulo el espermatozoide realizándolo en cualquier punto de la circunferencia del óvulo, expulsando en este momento el segundo glóbulo polar y reconstituyéndose los cromosomas que quedan, agrupados en el pronúcleo femenino (24,25,46,48).

El pronúcleo femenino y masculino al encontrarse en el centro del óvulo se resuelven en cromosomas, desapareciendo la membrana nuclear y el material genético se dispone en el huso que se forma por la división del centrosoma, quien se origina del centriolo proximal del espermatozoide y se hiende longitudinalmente dirigiéndose las mitades hacia los centrosomas (24,46,48).

En esta etapa la división del citoplasma da como resultado la restauración diploide de los cromosomas, determinación del sexo de la cigota e iniciación del clivaje. La segmentación inicia en el oviducto y no termina por lo general, hasta que el huevo llegue al útero que, en el caso del ganado bovino llega en el estado de 16 blastómeras (24,25,46,48).

El clivaje origina a la etapa bicelular que es un proceso de división mitótica desincronizada, iniciándose por la célula más grande y después la más pequeña alternándose en el proceso, produciéndose progresivamente, un mayor número de células sucesivamente más pequeñas llamadas Blastómeras, no existiendo en este proceso un aumento del protoplasma y denominándose al conjunto Mórula (24,25,46).

En la etapa de mórula, las células están divididas en una porción central llamada macizo celular interno y uno periférico, que da origen al trofoblasto (24,25,46,48).

A pesar de la aparente uniformidad, las células de la mórula constituyen un mosaico debido a que el clivaje ocasiona una segregación del material embrionario, permitiendo la diferenciación celular, la cual es consecuencia de la potencialización inherente de cada una de ellas, pudiendo sufrir modificaciones por acción del medio ambiente (25).

La etapa de Blastocito es posterior a la de Mórula y se caracteriza por presentar una cavidad llena de líquido, quien desplaza al macizo celular interno a una ubicación excéntrica, en la cara interna de la capa periférica de células aplanadas (24,25,46,48).

En todas las fases en que ocurre este proceso, las capas están relacionadas íntimamente mediante la inducción. Con la aparición de células aplanadas localizadas en la superficie inferior del macizo celular interno, se presenta el primer signo de diferenciación: el endodermo primario (25,46,48)

Las demás células que guardan una relación íntima con el trofoblasto se hacen cilíndricas, y originan al ectodermo embrionario quien, posteriormente, dará lugar al mesodermo intraembrionario (48).

La cavidad amniótica aparece entre las células del ectodermo, dispuestas en forma de disco aplanada y las células (amniogénicas), derivadas del trofoblasto, continuándose las células de dicha cavidad en la periferia del disco del ectodermo (25,46).

Al mismo tiempo, se forma el saco vitelino primitivo, formado por el endodermo, separado del trofoblasto por interposición del mesodermo extraembrionario. Las células endodérmicas de forma cuboide, mantiene contacto con las células ectodérmicas formando el techo de esta cavidad, y las células endodérmicas de esta región, se continúan en una capa delgada con las células mesoteliales, que están relacionadas con el mesodermo extraembrionario denominada membrana de Hauser (25,46).

En el futuro borde anterior del disco, las células de la región se tornan cilíndricas llamándose placa precordial, dando una simetría bilateral al disco embrionario al establecerse un eje antero-posterior (24,25,48).

Las demás células del saco vitelino que son aplanadas, nutren al embrión temporalmente y estructuran, las primeras células sanguíneas (24,25,48).

Por acción del mesodermo extraembrionario primitivo, el saco vitelino se separa de la cara interna del trofoblasto. Al mesodermo que tapiza al trofoblasto se denomina somatopléurico (parietal), y al que envuelve al saco vitelino y al amnios se llama esplanopléurico. Ambos, sólo tapizan a las membranas fetales y no interviene en la formación del embrión (24,25,48).

El corión está formado por el mesodermo somatopléurico extraembrionario; y el trofoblasto y el pedículo de fijación o embrionario lo constituyen células del mesodermo y células que emigran de la región intraembrionaria (24,25,48).

Este mesodermo mantiene unida a la superficie del saco coriónico, al amnios y al saco vitelino (24,25,48).

A este tiempo, existen dos discos embrionarios superpuestos el ectodermo y el endodermo, el primero forma el piso de la cavidad amniótica continuándose en sus bordes con las células del amnios y el segundo forma el techo del saco vitelino primitivo y placa precordial (24,25,48).

Prosiguiendo en su desarrollo, en el embrión mamífero aparece la línea primitiva que da origen al mesodermo intraembrionario. La línea primitiva surge como un agrupamiento celular que ligeramente sobresale en la cavidad amniótica y localizándose en el borde caudal del disco embrionario en donde la proliferación no es considerada como un centro (24,25,48).

Las células de este agrupamiento al envaginarse y ubicarse entre el ectodermo y endodermo forman al mesodermo intraembrionario. Otras células que parten de la línea primitiva forman el mesodermo secundario del pedículo embrionario (24,25,48).

De esta forma el disco embrionario se torna trilaminar al estar presentes las tres capas germinativas. La línea primitiva sufre cambios regresivos, disminuyendo el tamaño relativo al final del período somático (24,25,48).

Las tres hojas descritas en los párrafos anteriores, muestran en el curso de su desarrollo normal, un determinado potencial, pero no poseen una especificidad histogenética por lo que es importante señalar que, el concepto de hoja germinativa posee un significado descriptivo de manera que, los tejidos de idéntica morfología pueden derivar de hojas germinativas distintas (25).

Sin embargo, la especificidad de cada una de las hojas está sustentado en que cada una de ellas origina por inducción el esbozo de las partes de órganos determinados, teniendo una especificidad respecto a la organogénesis participando por otra parte, en la formación de los distintos órganos, varias hojas germinativas debido a la asociación del armazón intersticial (25).

Los órganos y tejidos que suministran las tres hojas germinativas son:

El ectodermo proporciona: la epidermis y sus derivados (pelos, casco, pezuñas, uñas, cuernos, etc), las glándulas cutáneas que incluyen a la mamaria, el epitelio de las fosas nasales, del ano, del vestíbulo vaginal, parte de la cavidad bucal y de la uretra en el macho, esmalte dentario, el sistema nervioso, y parte de los órganos de los sentidos (epitelios sensoriales, cristalino, musculatura del iris, cuerpo vítreo, la médula adrenal, las células pigmentarias y el epitelio del corión y del amnios (2,24,25,31,37,48).

Del endodermo se forma el epitelio del tubo digestivo (con excepción de la porción inicial y final), el de sus glándulas parietales y anexas (hígado y páncreas), el epitelio de la laringe, de la tráquea, bronquios y pulmón, así como de la tiroides, del timo, de las glándulas parótidas, trompas de Eustaquio, cavidad timpánica y de las bolsas gulares, la mayor parte del epitelio de la vejiga urinaria, así como del saco vitelino y del alantoides (2,24,25,37,48).

El mesodermo proporciona el tejido conjuntivo y de sostén, derivados del mesénquima, aparato circulatorio, la musculatura (excepto del iris), el aparato urinario y genital (con excepción del epitelio de los segmentos finales de las vías eferentes), la corteza adrenal y el mesotelio de las membranas serosas (2,24,25,37,48).

Una vez que las hojas germinativas se han establecido y el esbozo de los órganos se ha iniciado, y además, se halla determinado por la diferenciación independiente de las mismas, quienes están presentes potencialmente en la blástula, adoptando en la gastrulación, su situación definitiva y en aquellas hojas germinativas de estructura aparentemente uniforme existe, una repartición territorial que condiciona el desarrollo de determinados órganos (25)

El primordio hepático aparece en forma de evaginación del epitelio endodérmico en el extremo distal del intestino anterior, denominado divertículo o esbozo hepático (25).

La aparición del esbozo hepático ocurre simultáneamente a la presencia del mesocardio lateral, y se originan donde convergen las venas vitelinas en el corazón o sea, inmediatamente detrás de los mesocardios laterales (25,46,47).

Al crecer el divertículo hepático desde el piso del intestino hacia abajo, el órgano se ubica dentro de una parte permanente del mesenterio ventral y, conforme el tejido hepático aumenta de volumen, el mesenterio lateral se expande lateralmente para unirse a la pared lateral del cuerpo y a los mesocardios laterales existentes (25,46,47).

La membrana gruesa que resulta de esto, un compuesto del mesenterio ventral dilatado y los mesocardios laterales, es el septum transversum (25,46,47).

El divertículo hepático consiste en filamento celulares de rápida proliferación, penetrando por el tabique transversal que al crecer se agranda y divide en dos partes; la parte cefálica que es el primordio hepático, las células endodérmicas proliferan y forman cordones entrelazados de células hepáticas o parenquima hepático, y revestimiento epitelial de la porción intrahepática del aparato biliar (25,46,47).

Al penetrar los cordones en el tabique transversal provoca la fragmentación de la vena umbilical y vitelina, formando la red sinusoidal hepática. El tejido fibroso, hematopoyético y las células de Kupffer provienen del mesenquima esplénico y del tabique transversal (46,47).

La porción caudal del divertículo hepático se expande y forma la vesícula y conductos biliares. El aparato biliar al que inicialmente las células endodérmicas obstruyen, pronto se reecanaliza (47).

El conducto colédoco se desarrolla a partir del pedículo que comunica los conductos hepático y cístico con el duodeno. En un principio se encuentra unido en el lado ventral del asa duodenal pero con el crecimiento y rotación cambian de posición (46,47).

Durante el desarrollo ulterior, los cordones hepáticos epiteliales, se entremezclan con la vena onfalomesentéricas y umbilicales para formar los sinusoides hepáticos (25,46,47).

Los cordones hepáticos se diferencian en el parénquima y forman el revestimiento de los conductos biliares. Las células hematopoyéticas, las células de Kupffer y las células del tejido conectivo derivan del mesodermo del septum transversum (47).

El continuo crecimiento del hígado hace que se encorve posterior a la cavidad pleuro-peritoneal, llevando consigo la pared posterior del septo que se convierte en la serosa del hígado. Por esta característica, la parte ventral del septo o mesenterio ventral se ubica longitudinalmente tenso y se conoce como ligamento falciforme (47).

Por lo tanto, el septo transversum no sólo proporciona la pared posterior de la cavidad pericárdica y la pared anterior de la cavidad pleuro-peritoneal, sino también suministra el ligamento falciforme y la serosa del hígado (25,47).

III. ANATOMIA E HISTOLOGIA DEL HIGADO

El hígado está formado histológicamente por células hepáticas de origen epitelial y agrupadas en placas que se anastomosan entre sí, constituyendo unidades morfológicas llamadas Lobulillos Hepáticos (2,7,12,13,19,23,24,25,31,37,44,45,47, 48).

Cada lobulillo hepático tiene la forma prismática poligonal y se encuentran separadas por un espacio que contiene a vasos y tejido conjuntivo, llamado Espacio Porta o de Kiernan ubicado en los extremos de cada polígono (7,12,13,15,24,47).

En el interior de cada espacio porta están presentes una vénula y una arteria, siendo ramas de la vena porta y de la arteria hepática, así como un conducto biliar y vasos linfáticos, todos ellos envueltos por una vaina de tejido conjuntivo (2,7,13,17,19,20,24,31,37,43,47,49).

Los hepatocitos se disponen en el lobulillo hepático en placas orientadas en forma radial. Cada placa está formada por células dispuestas en una sola capa, la cual está perforada y anastomosada frecuentemente en su trayecto que va de la periferia hacia el centro del lobulillo, dándole un aspecto esponjoso (7,12,13,17,19,24,31,37,43,47,49).

Existen tres diferentes conceptos para describir al lobulillo hepático como unidad histológica:

- a) El concepto clásico en donde la vena central sirve como eje a la estructura celular;
- b) Lobulillo hepático donde el centro es el espacio portal correspondiente a la región hepática que drena la bilis hacia un espacio portal, la estructura es más o menos triangular con una vena central en cada uno de sus vértices, conteniendo parte de varios lobulillos descritos bajo el concepto clásico.
- c) Acino hepático, correspondiendo el área a la zona irrigada por una rama de las venas interlobulillares (2,19,24,31,37,47,49).

Las células hepáticas tienen forma poligonal con seis o más caras, manteniendo contacto con las paredes de los sinusoides en toda su extensión y por la pared de

otra célula, existiendo un espacio tubular que limita con los Canaliculos Biliares. El espacio de Disees que en otras especies forma parte de las paredes de los sinusoides no forma parte de ellos en el tejido hepático de los bovinos (2,12,19,20,24,31,37,47,49).

El canaliculo biliar es la primera estructura colectora de la bilis, es de forma tubular y como se encuentra limitado por dos membranas de dos hepatocitos quienes presentan una cantidad moderada de microvellosidades, no tiene pared propia (2,12,19,20,24,31,37,47,49).

Los canaliculos biliares al unirse forman una compleja red continuándose a través de las placas celulares, con una dirección del centro a la periferia, desembocando en un corto conductillo hepático (2,12,19,20,31,37,49).

El conductillo biliar termina en los conductos biliares de los espacios porta, quienes se alargan gradualmente y se reúnen formando el conducto hepático que sale del hígado (2,12,19,20,31,37,49).

La descripción histológica del contenido del interior de cada hepatocito señala la presencia de un núcleo central rodeado con uno o dos nucleolos, inmersos en un citoplasma acidófilo el cual también contiene material basófilo (2,19,20,31,37,49).

El aspecto histológico del hígado depende del estado fisiológico del organismo al ser tomada la muestra, así tenemos que, en animales en ayunas los hepatocitos se observan pequeños, turbios e indistintamente delineados y en animales que han ingerido alimento, su aspecto es grande, delineados en forma distintiva y llenos de numerosas inclusiones glucogénicas y lipídicas, dando un aspecto de panal de abeja (2).

El retículo endoplásmico es una estructura muy evidente tanto en su forma granular, constituida por acúmulos que se encuentran dispersos formando los cuerpos basófilos en donde se sintetizan diversas proteínas importantes para la economía corporal (2,20,31,37).

La otra parte del retículo endoplásmico la forma la porción lisa con distribución difusa en toda la célula y es aquí donde ocurre la síntesis de glucógeno y procesos de conjugación que es de gran importancia en los mecanismos de metabolización y dextosificación de varios componentes del organismo (2,20,31,37).

Otro componente presente en el interior de los hepatocitos es el glucógeno que aparece en forma de granos gruesos, acumulados en zonas del retículo endoplásmico liso, formando conglomerados típicos (2,20,31,37).

Las mitocondrias están presentes en cantidades numerosas, son de forma esférica o alargada. En cambio las gotas de lípidos que son productos de inclusión se observan en cantidades variables (2,20,31,37).

La cantidad de lípidos, glucógeno y retículo endoplásmico granular influyen en la diversidad morfológica de la célula hepática al ser observados los corte histológicos (2,20,31,37).

Para cumplir su función, el hígado cuenta con una circulación sanguínea que conduce a los hepatocitos sustancias alimenticias y así como elementos que serán metabolizados (2,20,31,37).

La circulación sanguínea sigue una trayectoria que parte de la vena porta y arteria hepática, ramificándose al penetrar en el interior del hígado en pequeñas vénulas y arteriolas denominadas ramas interlobulillares, fluyendo en los espacios porta (2,20,31,37).

Las ramas de la vena interlobulillar se dirigen a los lobulillos, subdividiéndose y transformándose en sinusoides que se continúan radialmente hacia el centro del lobulillo y terminando en la vena central lobulillar. Esta vena tiene una pared extremadamente delgada, siendo su estructura atípica de una vena, por lo que es un concepto funcional más que morfológico (2,20,31,37).

En la vena centrolobulillar desembocan sinusoides, aumentando gradualmente de calibre, terminando perpendicularmente en la base del lobulillo en las venas intercalares o sublobulares que a su vez se unen formando dos o más grandes venas que se abren en la vena cava inferior (2,20,31,37).

El espacio porta es irrigado por vasos capilares que se origina de ramas de la arteria interlobulillar, mientras que otros vasos terminan directamente en los sinusoides, mezclándose la sangre venosa y arterial (2,3,17,20,25,30,31,37,43,54).

A través de la distribución de los vasos sanguíneos en el interior de la masa hepática, la sangre fluye de la periferia al centro del lobulillo hepático, recibiendo las células de la periferia, tanto sustancias alimenticias como sustancias tóxicas que llegan a través de este medio y explicando el comportamiento de las células centrolobulillares sea diferente en relación a las ubicadas perilobulillarmente (2,20,31,37,43)

Como en todos los órganos de la economía animal, existen espacios que según sea su disposición, distribución y origen, dan lugar a diferentes denominaciones para poder distinguirlos según su función.

De los espacios observados en el interior de la unidad funcional del hígado, se describe el que existe entre las placas de células hepáticas, ocupado por sinusoides de constitución capilar con un revestimiento único de células y con un armazón de fibras reticulares que los envuelven, siendo las células de dos tipos: células endoteliales típicas de los capilares sanguíneos y células fagocitarias o de Kupffer de gran actividad fagocitaria, pertenecientes al sistema histocitario (2,20,31).

En el interior de estas últimas células ocurre la fagocitosis de hemátíes, la digestión de la hemoglobina y la producción de bilirrubina. Además existen en su interior las enzimas necesarias para realizar la digestión intracelular de las sustancias fagocitadas (2,20,31).

La pared de los capilares no es continua, presentan orificios que permiten el libre paso de macromoléculas al interior de las células hepáticas (2,20,31).

Las ramas capilares terminales de la arteria hepática, desembocan en la pared de los sinusoides hepáticos y la vena centrolobulillar se ubica en el centro del lobulillo, recibiendo la sangre que fluye a través de la masa de las células hepáticas (2,20,31).

Anatómicamente esta glándula se encuentra en los rumiantes situada casi por entero a la derecha del plano medio de la cavidad abdominal, estando su eje mayor en dirección oblicua hacia abajo y adelante, casi paralelo al plano medio y corresponde a la curvatura de la porción derecha del diafragma (17,21,47).

El hígado se relaciona con las demás vísceras a través de su cara parietal que es convexa y aplicada en su mayor parte a la porción derecha del diafragma, estando en contacto directo una pequeña porción con las dos o tres últimas costillas y, con la ijada en el ángulo lumbocostal y con una dirección hacia arriba, adelante y a la derecha (17,21,47).

Esta posición permite, durante el examen propedéutico de la zona abdominal, palpar y percudir sobre la glándula, apreciando los cambios que pudieran ocurrir en estados patológicos (17,21,47). Es importante señalar que en animales de corta edad, la palpación es fácilmente realizable no así en aquellos animales de más de ocho meses de edad, donde la masa muscular de la región no permite la apreciación del órgano (*).

La curvatura de la cara parietal no es completamente regular, ya que presenta dos áreas que se originan por un cresta oblicua obtusa (17,21,47).

El área externa que se dirige hacia afuera es ligeramente convexa y presenta impresiones producidas por las tres últimas costillas, estando en contacto con la pared abdominal derecha y parte de la porción costal del diafragma (6,9,17,21,31,47).

(*) Observación de campo: M.V.Z. Alvaro Alvarez Barragan. Centro de Recría Tizayuca, Hgo.
M.V.Z. Roberto Villasana Marquez. Centro de Recría Tizayuca, Hgo.

El área interna que presenta una descripción producida por el pilar derecho del diafragma es regular y convexa, adaptándose al centro tendinoso y porción externa del diafragma (17,21,47).

El ligamento falciforme se inserta en esta superficie desde la escotadura esofágica hasta la cisura umbilical. La porción dorsal de esta área de forma triangular, se encuentra desprovista de cubierta peritoneal debido a que está adherido al diafragma (17,21,47).

La cara visceral es cóncava e irregular, presenta impresiones producidas por el bonete y el librillo, apreciables en animales con estos órganos desarrollados; el fondo del cuajar que existe únicamente en animales jóvenes y desaparece generalmente cuando el librillo y el bonete aumentan de tamaño, desplazan a esta estructura gástrica de su contacto con el hígado (17,21,47).

Se observan surcos poco profundos para la impresión duodenal, encontrándose por encima y por fuera de la cisura portal así como, para la fosa de la vejiga biliar manifestándose al estar plétórica (17,21,47).

En el becerro, la impresión del librillo es pequeña y la del cuajar grande en consonancia con las dimensiones relativas de estos dos sacos. El hígado se relaciona por esta cara con el páncreas (17,21,47).

La cisura portal es una depresión redonda definida, situada por encima de la impresión del librillo, además de los vasos y conductos presentes en esta área, existen numerosos ganglios linfáticos y una porción del páncreas se fija por encima y por fuera de esta cara (17,21,47).

El borde dorsal es corto y grueso, presentando el voluminoso, grueso y cuadrilátero lóbulo caudal y una depresión profunda para el riñón derecho y la cápsula suprarrenal (17,21,47).

El borde ventral es corto y delgado y no presenta cisuras interlobulares; el borde derecho o externo presenta la cisura umbilical en donde se inserta el ligamento redondo existente en los animales jóvenes (17,21,47).

El borde izquierdo presenta abajo de su centro la escotadura esofágica y encima de ella, se aloja la vena cava posterior que prácticamente está incluida en la glándula (17,21,47).

Los medios por los cuales, el hígado se fija dentro de la cavidad abdominal aparte de la relación y presión que las demás víceras ejercen sobre esta glándula son:

- El ligamento lateral derecho fija el borde dorsal a la porción anterior de la región sublumbar, el ligamento del lóbulo caudal que se dirige a la cara ventral del riñón derecho (17,21,47).
- El ligamento falciforme es casi constante, no así el ligamento redondo que sólo se encuentra en los animales jóvenes. El omento menor fija también al hígado y se extiende desde la línea que parte de la escotadura esofágica hasta la cisura portal (17,21,47).

La vejiga biliar es un saco en forma de pera, situada en la cara visceral del hígado, ocupando un mayor extensión de la pared abdominal. Se puede considerar como un divertículo del conducto biliar, ensanchado para formar un reservorio para la bilis (17,21,47).

Su cuello se continúa con el conducto cístico que se une en ángulo agudo con el conducto hepático fuera de la cisura portal, formando el conducto biliar o colédoco, que es corto y penetra en la segunda flexura de la curva en forma de "S" del duodeno (17,21,47).

El orificio del conducto se halla en la extremidad de una papila o pliegue en forma de cresta. En becerros neonatos, el hígado es relativamente mucho mayor que en el adulto. La cara visceral presenta debajo de la cisura portal una eminencia redonda, producida por la presencia en la sustancia glandular subyacente de una gran seno venoso en el que se vacían las venas umbilicales y porta (17,21,47).

Un vaso voluminoso, el conducto venoso conduce directamente desde este seno a la vena cava posterior. La cisura umbilical es profunda y divide a la glándula en dos lóbulos principales (17,21,47).

IV. FISILOGIA DEL HIGADO

El hígado tiene variadas funciones en el metabolismo animal clasificadas básicamente en: a) vasculares, b) secretoras, c) metabólicas d) biotransformación y detoxificantes, e) de almacenamiento, f) destrucción de glóbulos rojos y g) síntesis (13,15,20,24,43).

FUNCIONES VASCULARES

La irrigación sanguínea del hígado tiene la particularidad de tener una dirección del centro del lobulillo hepático a la periferia del mismo y, bajo condiciones normales, no existe resistencia en los vasos sanguíneos al paso del flujo hemático (13,15,24,43).

Un aumento de la presión de las venas que drenan el hígado, remansan sangre en los sinusoides hepáticos, aumentando considerablemente de volumen toda la glándula (19,20,36).

Por este motivo, se dice frecuentemente que el hígado es un reservorio de sangre y como tal, es su función en aquellos casos donde la pérdida de este vital líquido del sistema circulatorio es considerable (20,21,31,36).

Los poros de los sinusoides hepáticos permiten, a causa de su gran permeabilidad, que se produzcan grandes cantidades de linfa debido a la facilidad de paso de las moléculas de proteína (20,21,31,36).

Uno de los aspectos importantes que ocurren cuando la presión venosa hepática aumenta, es la trasudación de cantidades excesivas de líquido a través de la cápsula hepática hacia la cavidad abdominal (20, 21,31,36).

El sistema retículo endotelial del hígado está constituido por un número elevado de células de Kupffer, localizadas en la superficie interna de todos los sinusoides hepáticos, cuya función fagocitaria permite la filtración de la sangre de la vena porta, quien casi siempre contiene un número considerable de partículas, metabolitos y agentes bacterianos (2,13,19,31,37).

FUNCIONES SECRETORAS

En forma continua, todas las células hepáticas secretan cantidades pequeñas de bilis, la cual va a parar en los canaliculos biliares, pasando periféricamente hacia los tabiques interlobulillares, donde los conductos biliares terminales reciben la secreción (13,19,24,26,43,45).

Por los conductos biliares de mayor tamaño, es conducida la bilis en forma progresiva hasta alcanzar finalmente el conducto hepático y el colédoco, donde se vacía directamente en el duodeno o se almacena en la vesícula biliar (13,19,24,43,45).

Los componentes de la bilis son principalmente agua, sodio, cloro y electrolitos los cuales, son absorbidos continuamente por la mucosa vesicular cuando se almacena en ella, dando una mayor concentración del colesterol, bilirrubina y sales biliares (13,19,24,26,43,45).

La salida de la bilis de la vesícula biliar está condicionada por los siguientes eventos:

- La estimulación en la producción de la hormona colecistocinina en la pared del intestino delgado, por acción de las grasa y proteínas presentes en el alimento la que al llegar a la vesícula biliar, produce la contracción específica de la musculatura correspondiente, brindando la presión que manda la bilis hacia el duodeno (13,19,24,26,43,45).
- La estimulación vagal que acompaña a la fase cefálica de la secreción gástrica o diversos reflejos entéricos, producen una débil contracción que se suma a la producida por la hormona colecistocinina (13,19,24,26,43,45)
- La presencia de alimento en el duodeno hace que aumente el peristaltismo intestinal lo que a su vez, al viajar las ondas peristálticas relajan al esfínter quien se halla influenciado por acción refleja miógena o neurogénica, permitiendo la salida de la bilis y su respectiva entrada al duodeno (13,19,24,26,43,45).

Sales Biliares

El precursor de las sales biliares es el colesterol, resultado del metabolismo de los lípidos y convertido en ácido cólico o ácido quenodesoxicólico. Ambos ácidos se

combinan con glucocoles y taurina, formando ácido gluco y tauro conjugados y secretadas las sales de estos compuestos con la bilis (8,13,19,26,27,34,40,43,53,54).

La acción de las sales biliares en el tubo digestivo comprenden las actividades siguientes:

- Emulsificantes al tener un efecto detergente sobre las partículas lipídicas de los alimentos, disminuyendo la tensión superficial, desintegrando los glóbulos de grasa hasta partículas más pequeñas (8,13,19,26,27,34,40,43,53,54).
- Formación de micelas resultantes del anterior proceso y que, son pequeños complejos de ácidos grasos y monoglicéridos. Las micelas son muy solubles debido a la carga eléctrica de las sales biliares; permitiendo su transporte y absorción en la mucosa intestinal (8,13,19,20,27,43,45,53).
- Absorción de vitaminas liposolubles A,D,E y K (13,19,20,45).

Las sales biliares son reabsorbidas por la mucosa intestinal, pasan a la sangre porta y de ésta al hígado. Aquí, son adsorbidos por los sinusoides venosos hacia las células hepáticas y secretadas de nuevo a los conductillos. Este flujo de sales biliares recibe el nombre de Circulación Enterohepática (13,19,20).

Además de la secreción de sustancias propias, el hígado excreta sustancias formadas en diversas partes de la economía animal como lo es la bilirrubina, principal producto terminal del metabolismo de la hemoglobina. La formación de la bilirrubina ocurre cuando la hemoglobina es liberada y fagocitada por las células reticuloendoteliales, en donde se desdobra en dos componentes: la globina y el grupo hem (3,19,26,43,45,49,53,54).

El anillo del grupo hem es abierto y transformado en cadena recta de cuatro nucleos pirrólicos, de los cuales se forman los pigmentos biliares. El primer pigmento sintetizado es la biliverdina la que rápidamente es reducida a bilirrubina y liberada progresivamente al plasma (3,19,20,26,43,49,53,54).

De esta forma la bilirrubina es transportada por todo el organismo unida a una proteína, la albúmina, denominándose a la unión de ambos compuestos bilirrubina. Cuando regresa nuevamente al hígado, se desliga de la albúmina plasmática y se combina con otra proteína localizada dentro de la célula hepática y que capta a la bilirrubina (3,19,20,26,43,49,53,54).

Posteriormente es eliminada esta proteína y la bilirrubina se conjuga con el ácido glucurónico formando glucurónico de bilirrubina y con el sulfato constituye el sulfato de bilirrubina. Las combinaciones de la bilirrubina son eliminados con la

bilis, mediante transporte activo hacia los conductos biliares, mientras una pequeña porción regresa al plasma (3,19,20,26,43,49,53,54).

En el intestino, la acción bacteriana convierte a la bilirrubina en urobilinógeno muy soluble. Una parte de ella es reabsorbida por la mucosa intestinal, pasa a la sangre y es eliminada nuevamente por el hígado. El urobilinógeno de la orina, al contacto con el aire se oxida y se transforma en urobilina y aquella que está contenida en la heces da a lugar por oxidación a la estercobilina (3,19,20,26,43,49,53,54).

FUNCIONES METABOLICAS

Metabolismo de Glúcidos

Los glúcidos desempeñan un papel importante en la producción rápida de energía. Las funciones específicas del hígado en el metabolismo de los glúcidos comprende: almacenamiento de glucógeno, gluconeogénesis y formación de compuestos químicos a partir de los productos intermedios del metabolismo de los glúcidos (3,19,20,26,43,49,53,54).

El proceso mediante el cual la energía química contenida en la glucosa es obtenida por el organismo, se ha dividido en dos procesos: anaeróbico y aeróbico. El proceso anaeróbico, por el cual la glucosa se degrada en dos moles de ácido láctico se denomina glicólisis, representando una forma de recuperar ATP de la energía presente en la molécula de glucosa (8,19,26,34,53,54).

Las reacciones que intervienen en la secuencia glicolítica son diez, dividiéndose convenientemente en dos grupos. Las primeras cuatro pertenecen a la fase preparativa, empleando un gasto de energía que consiste en la fosforilación de la molécula de glucosa antes de la formación de la triosa fosfato (8).

El gasto de energía se realiza mediante el empleo de enlaces de fosfatos ricos en energía de ATP, o por acción de la fosforilasa. La segunda fase principia con la oxidación de la triosa fosfato y determina, la conservación de parte de la energía de la molécula de hexosa en una forma fácilmente utilizable por el organismo (8,19,26,34,53,54).

Las enzimas que intervienen en este proceso bioquímico se pueden clasificar en cuatro grupos, con excepción de la enolasa y la descarboxilasa pirúvica (8,19,26,34,53,54).

- 1) **Transferasas.**- Catalizan la transferencia de un grupo fosfato del ATP a alguna molécula aceptora (8,34).
- 2) **Isomerasas.**- Enzimas que catalizan la transferencia de un grupo fosfato de baja energía de una posición a otra de la molécula de glúcido (8,34).
- 3) **Liasas.**- Catalizan la isomeración de los azúcares aldehídicos a cetónicos (8,34).
- 4) **Oxido-Reductasas.**- Catalizan las reacciones biológicas de oxidación y reducción. (8,34).

La producción neta de fosfato de alta energía es de dos ATP por mol de glucosa fermentada (8,34,53,54).

La ruta alterna del catabolismo de la glucosa es la vía metabólica de las pentosa fosfato, desempeñando dos funciones importantes:

- 1) La producción de NADPH que resulta de la oxidación de la glucosa-6-fosfato a ribulosa-5-fosfato y CO₂, produce dos moles de NADPH por molécula de éster de glucosa oxidado (8,19,26,34,53,54).

Este compuesto, NADPH, se utiliza específicamente en la biosíntesis de los ácidos grasos de cadena larga. Es un agente reductor en las siguientes reacciones: glucosa a sorbitol, ácido dihidrofólico a ácido tetrahidrofólico y ácido glucurónico a ácido L-glucónico (8,19,26,34,53,54).

También se emplea en la carboxilación reductora del ácido pirúvico a ácido málico y participa, en las reacciones de hidroxilación en la formación de ácidos grasos insaturados, la conservación de fenilalanina a tirosina y en la formación de ciertos esteroides (8,19,26,34,53,54).

- 2) Biosíntesis de la ribosa-5-fosfato, componente esencial de los nucleótidos y del ácido ribonucleico (ARN).

La concentración de la glucosa en la sangre es mantenida gracias al trabajo del hígado, a través de almacenamiento de glucógeno, por el cual el hígado suprime un exceso de glucosa en la sangre y la devuelve al retornar el nivel normal de glucosa en la sangre, denominándose este proceso función amortiguadora de la glucosa por el hígado (8,19,34,53,54).

Durante la gluconeogénesis, el hígado mantiene la concentración de glucosa en la sangre. Cuando los valores sanguíneos declinan, grandes cantidades de

aminoácidos son convertidos en glucosa con la cual, se ayuda temporalmente a mantener el nivel de glucosa (8,19,26,34,53,54).

Metabolismo de Lípidos

El metabolismo de los lípidos ocurre en casi toda las células de la economía, sin embargo, en las células hepáticas este proceso ocurre en forma más rápida que en el resto de las células corporales, por lo que este órgano es responsable de la mayor parte del metabolismo de las grasas (8,19,26,34,53,54).

Algunas de las funciones específicas del metabolismo de lípidos realizadas por el hígado comprende:

- Reacciones de Beta Oxidación. Proceso enzimático por el cual los ácidos grasos liberados de los triglicéridos son fragmentados a unidades de dos carbonos formando acetil Coenzima A, quien al entrar al ciclo del ácido tricarboxílico, libera NADH + H y FADH₂, quienes se acoplan a la cadena respiratoria para formar grandes cantidades de energía en forma de ATP (8,19,26,34,53,54).

Bajo determinadas condiciones fisiológicas el hígado no puede aprovechar toda la acetil Coenzima A sintetizada en la mitocondria del hepatocito, convertida en acetoacetato, B-HO butarato y acetona (eliminados por la vía urinaria) (8,19,26,34,53,54).

Estos productos son muy solubles pasando del interior de la célula hepática a los líquidos extracelulares, transportados, absorbidos y utilizados por los demás tejidos, quienes los incorporan en forma de acetil Coenzima A al ciclo de Krebs. (8,19,26,34,53,54).

- Formación de lipoproteínas que son grupos de macromoléculas que incluyen una fracción proteica y una lipídica, esta última esta constituida por triacilglicéridos, fosfolípidos y colesterol libre como esterificado (8,19,26,34,53,54).

Las lipoproteínas se encuentran asociadas a las membranas celulares, relacionadas íntimamente con funciones de transporte de electrones en las mitocondrias y transmisión de impulsos nerviosos, entre otros. (8,19,26,34,53,54).

El transporte de lípidos del hígado hacia los distintos tejidos es efectuado lipoproteína de muy baja, baja y alta densidad (8,19,26,34,53,54).

Formación de Colesterol y Fosfolípidos

Tanto el colesterol y los fosfolípidos así como los triacilglicéridos y las proteínas, forman parte de la mayor parte de las estructuras de las membranas de las células corporales. Si bien, el colesterol se emplea en su mayor parte en la formación de las sales biliares, una parte de él es utilizado por las células para formar parte de ellas (8,19,26,34,53,54).

En la formación del colesterol están presentes los siguiente eventos:

- 1) Formación de ácido mevalónico en la que interviene la acetil Co A en forma gregaria que, al llegar al estado de 6 carbonos ó B-hidroxi-B-metilglutaril-Co A puede dirigirse a la formación de cuerpos cetónicos o en la síntesis de esteroles (8,19,26,34,53,54).
- 2) Conversión del ácido mevalónico en escualeno. En presencia de ATP y con la acción de de las quinazas correspondientes el ácido mevalónico es fosforilado tres veces y bajo la acción de una serie de reacciones bioquímicas, origina una molécula de 30 carbonos que corresponde a la molécula de escualeno.
- 3) Conversión del escualeno en lanosterol. El escualeno es activado con O₂ y NADPH y la acción de la enzima ciclaza. El producto de esta reacción que es el lanosterol es convertido por otra serie de reacciones de diferente naturaleza en colesterol (8,19,26,34,53,54).

El colesterol tiene funciones fisiológicas en la formación de sustancias importantes para el metabolismo corporal, destacando la formación de hormonas esteroides sexuales masculinas y femeninas, así como en la síntesis de corticoesteroides (8,19,26,34,53,54).

Por otra parte, la deshidrogenación del colesterol en el carbono número 7, conduce a la formación del 7-dehidrocolesterol o provitamina D₃ efectuado en la mucosa intestinal, pasando a la vía circulatoria y de ella a la piel, donde se activa por acción de la radiación solar en vitamina D (8,19,26,34,53,54).

En las células hepáticas, el colesterol se transforma en ácido cólico y derivados, siendo excretados en forma de glicocolato y taurocolato (13,19,26,27,54).

Los fosfolípidos son sustancias cuya importancia fisiológica radica en su participación en las estructuras de todas la membranas biológicas, sus componentes son: el alcohol glicerol (excepto cuando éste es sustituido por la esfingosina), ácidos

grasos, ácido fosfórico y puede o no tener un amino alcohol o un azúcar. Las uniones entre ambos grupos de sustancias son del tipo éster (19,34).

Los fosfolípidos con glicerol se conocen como fosfoglicéridos y la diferencia, entre los distintos grupos radica en el compuesto unido al ácido fosfórico (8,19,34,39).

En la biosíntesis de estas sustancias participan además de las sustancias señaladas, las bases nitrogenadas del tipo de la colina, serina, y etanolamina. Para la síntesis de los fosfolípidos es esencial la activación de las moléculas participantes, suceso que puede iniciar con:

- 1) La activación de diacilglicérido en forma de ácido fosfatídico que al unirse al citidín trifosfato, origina al CDP diacil glicerol (8,13,19,20,34,39,49).
- 2) El CDP diacil glicerol al reaccionar por ejemplo, con la serina, el inositol glicerol o con el fosfatil glicerol origina al fosfatidil serina, fosfatidil inositol y cardioplipina (8,13,19,20,34,39).

Otra vía de activación es el de la base nitrogenada etanolamina o colina que al reaccionar con ATP, para originar un derivado fosforilado de la base, se combina con el CTP, formando citidil difosfato de colina o de etanolamina, que al reaccionar con el diacilglicérido, producirá el fosfolípido correspondiente (8,13,19,20,34,39).

En los procesos metabólicos de estos compuestos, se sabe que son sintetizados y degradados por la misma célula. Así los fosfolípidos elaborados por las células hepáticas, además de integrar a la membrana celular de la misma, al salir hacia el plasma, constituye a los fosfolípidos circulantes que se encuentran unidos fundamentalmente con las lipoproteínas y son nuevamente captados por el hígado, único órgano que los degrada (8,13,19,20,34,39).

Las funciones fisiológicas de los fosfolípidos son: participan en la arquitectura de membranas celulares al combinarse con proteínas, formando complejos y ofreciendo posibilidades de solubilidad a moléculas poco solubles al agua del tipo no polar o las solubles a la misma (8,13,19,20,34,39).

Otras de las funciones conocidas es en la participación de las reacciones de coagulación de la sangre, ya que algunas cefalinas que son fosfolípidos forman parte de la tromboplastina. Muchos fosfolípidos intervienen en la actividad de ciertas enzimas especialmente aquellas con funciones oxidoreducción (8,13,19,20,34,39, 43).

Formación de ácidos grasos a partir de glucosa y aminoácidos

La formación de ácidos grasos partiendo de la glucosa y aminoácidos ocurre en su mayor parte en el hígado. Los glucosa se convierten en grasa a través de la formación de la molécula de acetil-CoA (8,13,19,20,27,34,39,43).

Metabolismo Protéico

Las funciones más importantes del hígado en el metabolismo de las proteínas son:

- 1) La desaminación de aminoácidos para ser usados en la generación de energía o convertirse en glúcidos o lípidos.

El proceso de desaminación ocurre en un elevado porcentaje en esta glándula que el efectuado en el resto del organismo, en donde esta actividad es en pequeña proporción (8,13,19,20,27,34,39,43).

- 2) La formación de úrea por el hígado suprime el amoniaco de los líquidos corporales. Al existir cualquier dificultad que impida el paso de la sangre portal a través del hígado, puede provocar la acumulación de cantidades excesivas de amoniaco en la sangre, siendo extremadamente tóxico (8,13,19,20,27,34,39,43).
- 3) Prácticamente todas las proteínas plasmáticas son formadas en el hígado con excepción de las gamma globulinas, sintetizadas en el sistema reticuloendotelial. A la falta de grandes cantidades de proteína plasmática, las células hepáticas entran en estado de mitosis, aumentando de tamaño el hígado, efecto que coincide con la salida rápida de la proteínas formadas hasta que la concentración de éstas se ha normalizado(8,13,19,20,31,34,37,39,43).
- 4) Otra de las funciones importantes del hígado es la capacidad de síntesis de aminoácidos, principalmente los no esenciales. Esto ocurre al sintetizarse un cetoácido al cual, se transfiere por proceso de transaminación, un radical amínico desde un aminoácido disponible al cetoácido para ocupar el lugar del oxígeno cetónico (8,13,19,20,34,37,39,43)

Los aminoácidos (alanina, aspartato, glutamina, glutamato, prolina y asparrangina se originan de los intermediarios y alimentadores del ciclo de Krebs. La serina, glicina y cisteina son aminoácidos estrechamente asociados al manejo de la glucosa por la célula (8,13,19,20,27,34,39,43).

Existen aminoácidos glucogénicos y cetogénico es decir, que proporcionan material para la formación de glucosa o de cuerpos cetónicos. Existen sólo pocos aminoácidos que son cetogénicos en cambio, son numerosos lo de naturaleza glucogénica. (8,20,34).

Los aminoácidos glucogénicos se convierten en piruvato, alfa-cetoglutarato, succinil coenzima A, fumarato y oxalacetato antes de originar a la glucosa. La acetil coenzima A ó acetoacetil coenzima A son los productos previos en que se transforman los aminoácidos cetogénicos.(8,20,34).

Por otra parte, los lípidos pueden convertirse en ciertos aminoácidos cuando tiene disponible una fuente de ácido dicarboxílico (8,20,34).

BIOTRANSFORMACION Y DETOXIFICACION

Los compuestos biológicos de origen exógeno como son los fármacos y otras sustancias afines comúnmente empleadas en medicina curativa o preventiva, así como de aquellas sustancias absorbidas por el organismo como las toxinas, se transforman en el hígado para alterar su toxicidad, reducir su actividad y eliminarlos del organismo (2,22,50).

Estos procesos, comúnmente considerados destoxicantes, no siempre originan la destoxicación del organismo, resultando que algunas sustancias se vuelvan más tóxicos en el cuerpo (2,25).

La biotransformación de muchos compuestos químicos se realizan dentro del retículo endoplásmico liso, mitocondrias y citosol de los hepatocitos y se define, como los diferentes cambios bioquímicos inducidos por enzimas, que sufre una sustancia química en el cuerpo antes de ser eliminado finalmente del organismo, siendo este mecanismo de eliminación fisiológica, la disminución de su actividad o toxicidad. Las reacciones de biotransformación se dividen en dos categorías: reacciones sintéticas y no sintéticas (2, 22, 50).

Reacciones Sintéticas

Las reacciones sintéticas o de conjugación se llevan a cabo en el retículo endoplásmico liso, y en el citosol del hepatocito, y es el acoplamiento de sustancias exógenas con varios compuestos endógenos reactivos como son glucurónicos, ácido acético, sulfatos o aminoácidos (2,22,50).

En estas reacciones, la energía y el agente de conjugación son proporcionados por el organismo. Las reacciones cambian a la sustancia química y a sus metabolitos en compuestos fármaco y biológicamente inactivos (2,22,50).

Reacciones No Sintéticas

Son realizadas en el citosol, retículo endoplásmico liso y mitocondrias hepáticas, siendo los mecanismos de oxidación, reducción e hidrólisis las vías bioquímicas para inactivar las sustancias endógenas suministradas al organismo (2,22,50).

FUNCIONES DE ALMACENAMIENTO

El hígado tiene las funciones de almacenar grandes cantidades de vitamina A, vitamina D, del complejo B, cobre, manganeso, zinc, hierro. Así también, alberga grandes cantidades de hierro en forma de ferritina. En la células hepáticas existe una proteína llamada apoferritina, la cual es capaz de combinarse con cantidades pequeñas o grandes de hierro (13,19,34,43,49).

Cuando existe en los líquidos corporales adecuadas concentraciones de hierro, el remanente se combina con la apoferritina almacenándose de esta forma. En caso contrario, al disminuir la proteína libera el metal a la circulación (13,19,34,43,49).

De esta forma el sistema apoferritina - ferritina del hígado actúa como un amortiguador del hierro para los líquidos corporales y como un medio de almacenamiento del hierro (13,19,34,43,49).

Otras de las funciones del metabolismo del hierro es en la formación y almacenamiento de hemosiderina. El almacenamiento de hemosiderina ocurre cuando la cantidad total de hierro corporal es mayor que la almacenada por la apoferritina, parte de este se acumula en la forma menos soluble que es la hemosiderina (13,19,34,43,49).

DESTRUCCIÓN DE GLÓBULOS ROJOS

Los glóbulos rojos son células importantes en el funcionamiento del organismo animal, sin embargo como todas las células que forman parte de la economía de los mamíferos tienen un período determinado de actividad. Cuando estas células envejecen se tornan progresivamente más frágiles debido a que sus procesos vitales se desgastan.

La destrucción de los glóbulos rojos es un proceso fisiológico que ocurre al romperse su membrana celular debilitada, al transitar por algún vaso estrecho de la circulación sanguínea. Muchas de las células rojas se fragmentan en el bazo donde las células quedan "exprimidas" a través de la pulpa roja. Los glóbulos rojos son fagocitados por las células reticuloendoteliales de todo el organismo, en especial en el bazo e hígado, destruyéndose diariamente al rededor del 1 al 5% de los eritrocitos (20).

En el hígado, el hierro y la hemosiderina componentes de la hemoglobina que intervienen en el intercambio gaseoso contenidos en el interior de las células hemáticas, son metabolizados.

La hemoglobina que es transportada vía sanguínea al hígado es desdoblada originando a la globina y al grupo hem, abriéndose el anillo de este último, transformándose en cadenas rectas de cuatro anillos pirrólicos, de los cuales se sintetizarán los pigmentos biliares, la globina ingresa al fondo común de la proteína corporal, el hierro será almacenado y la bilirrubina tiene una vía metabólica descrita en la función de secreción del hígado (13,19,20).

SINTESIS

Los hepatocitos sintetizan muchas sustancias necesarias para la integridad funcional y estructural de las células tanto de los mismos como de las demás células que integran al organismo animal.

Dentro de las funciones de síntesis que posee el hígado destacan la producción de proteínas plasmáticas, de albúmina, fibrinógeno, globulinas alfa y beta, lipoproteínas, colesterol y lípidos y glucógeno. Se excluye en la producción de proteínas la síntesis de gamma globulinas que son elaboradas por las células linfocíticas (2,45).

La salida de la producción de proteínas plasmáticas se produce en forma continua y de manera ininterrumpida, siendo estas proteínas transformadas en los diversos órganos para la síntesis de las proteínas específicas para cada uno de ellos (2, 23,45).

Gran parte de los factores que intervienen en el proceso de coagulación se forman en el hígado, esto incluye el fibrinógeno, protrombina, globulinas aceleradoras, factor VII y otras. En la formación de la protrombina y factores VII, IX y X interviene la vitamina K la cual es indispensable en los procesos metabólicos del hígado (13,19,34,43,49).

V. ENZIMAS HEPATICAS Y SU FUNCION FISIOLÓGICA

Una de las características que poseen las células hepáticas, así como todas aquellas que constituyen al organismo animal, es su habilidad para desarrollar reacciones complejas rápidamente y a temperatura ambiental. Estas reacciones, fuera de la célula se efectuarían en forma lenta, debido a la compleja maquinaria metabólica de la misma (8).

Los agentes que participan en las reacciones químicas celulares, pertenecen a un grupo de naturaleza protéica denominadas enzimas. Una enzima es una proteína sintetizada por la célula viva, que cataliza o acelera una reacción termodinámicamente posible, de tal forma que, la velocidad de la reacción resulta compatible, con el proceso bioquímico esencial para el mantenimiento de la vida celular (7, 8,9,10,13,26,29,32,34, 49,52).

Es de importancia señalar que el uso de estos catalizadores como ayuda en el diagnóstico, data desde 1955, cuando fue empleada la prueba de fosfatasa alcalina en medicina humana (9).

En el organismo animal, se inactivan rápida y continuamente por lo que su síntesis ocurre constantemente. Debido a la naturaleza protéica de las enzimas, todos los agentes capaces de desnaturalizar a estos compuestos, hacen perder a las enzimas sus propiedades catalíticas (3,7,8,9,10,13,26,32,34,38,52).

Por otra parte, su extraordinaria estructura compleja de las proteínas, les confiere tanto los medios para un mecanismo de reacción particular, como la capacidad de moldear para identificar sólo a un grupo de sustrato, así también, su elevada especificidad de la función catalítica de las enzimas (3,7,8,9,10,13,26,32,34,38,52).

Una enzima activa esta constituida por las siguientes partes:

Holoenzima = apoenzima + coenzima

donde:

a) Holoenzima es propiamente la enzima

- b) La apoenzima es una porción protéica sujeta a la desnaturalización por acción de los agentes físicos y químicos que alteran su estado funcional y
- c) La coenzima es una porción dializable y un tipo de sustrato esencial para la actividad catalítica; su enlace con la enzima es escaso y no es una proteína, como lo es NAD, NADP, FAD (10).

PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS DE LAS ENZIMAS

- 1) Efecto de la concentración de enzimas y de la concentración del sustrato.

Como en todos los catalizadores, la velocidad de una reacción enzimática depende de:

- a) Concentración de la enzima.
- b) Concentración del sustrato de tal forma que los sitios activos de la enzima, no se saturan con el sustrato cuando las concentraciones de ésta son bajas.

La proporción enzimática varía con la concentración del sustrato. Al aumentar el número de las moléculas del sustrato, los sitios se van cubriendo en mayor grado hasta el punto de saturación en que no queda ninguno disponible. La enzima trabaja a su máxima capacidad y en estas condiciones, la velocidad resulta independiente de la concentración del sustrato (3,7,8,9,10,26,32,34,52).

- 2) Efecto de la Temperatura

Debido a la naturaleza proteica de las enzimas, la temperatura afecta a la reacción química en que intervienen, existiendo una desnaturalización térmica, disminuyendo su concentración efectiva y la velocidad de reacción (3,7,8,9,10,26,32,34,52).

- 3) Efecto de pH

Los cambios de pH afectan notablemente el carácter iónico de los grupos amino y carboxílico de las enzimas, modificando el sitio catalítico y su conformación. Valores que sobrepasan al rango normal de actividad, además de afectar el carácter

iónico, pueden determinar una desnaturalización que conduce a la inactivación enzimática (3,7,8,9,10,26,32,34,52).

4) Especificidad.

La especificidad del sustrato es una característica importante de las enzimas. Las enzimas pueden seleccionar para su ataque, sólo a un número limitado de compuestos y se debe a la conformación compleja de la molécula de la proteína, al sitio activo de ésta y a la configuración estructural de la molécula del sustrato. Las enzimas exhiben las siguientes especificidades :(3,7,8,9,10,26,32,34,52).

a) Especificidad de grupo.

Un grupo general de compuestos puede servir como sustrato, existiendo, una especificidad de grupo absoluto cuando únicamente ataca a un sustrato especial, o una especificidad de grupo relativa al atacar a una serie homóloga (3,7,8,9,10,26,32,52).

b) Estereoespecificidad.

Una enzima puede poseer una especificidad óptica para los isómeros D y L. Así también, existe las que catalizan un equilibrio entre los isómeros D y L. Otras enzimas tienen especificidad geométrica actuando sobre los isómeros cis-tras (8).

A pesar de la aparente simetría del sustrato-enzima, existe una relación asimétrica de ambos. El sustrato debe presentar una relación espacial, definida con la enzima en los siguientes puntos de interacción específica:

- I) La molécula del sustrato debe asociarse con una enzima de acuerdo a una orientación específica que incluya tres puntos (8,34).
- II) Con un átomo de carbono central como relación y común para todos los grupos, el compuesto tendrá dos grupos idénticos afectados por la enzima y dos grupos diferentes (8,34).

5) Inhibición

Existen compuestos que pueden combinarse con ciertas enzimas sin actuar como sustrato, bloqueando la actividad catalítica de estas sustancias, existiendo dos tipos:

- a) Los inhibidores competitivos que compiten con un sustrato o con una coenzima, por el sitio activo de una proteína enzimática.
- b) Los inhibidores no competitivos, quienes no pueden invertir su efecto mediante la elevación de la concentración del sustrato, ya que se combinan irreversiblemente en el sitio de la superficie de la enzima (8,39,40).

Un gran número de enzimas requieren de un componente adicional para realizar la acción catalítica, y son los grupos denominados cofactores, existiendo tres grupos:

- I) Grupo prostético, el cual se considera un cofactor unido firmemente a la proteína enzimática.
- II) Coenzimas, que son moléculas orgánicas y estables al calor, fácilmente disociables de la proteína enzimática. Como ejemplo tenemos a NAD^+ , NADP^+ , FAD y FADH_2 (8,26,32,34,39,40,54).
- III) Activadores metálicos representados por los cationes divalentes, que pueden estar débil o firmemente unida a la enzima y son: K^+ , Mn^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} y Zn^{2+} (8).

De acuerdo a su organización estructural se han obtenido tres grandes grupos de proteínas enzimáticas:

- Enzimas Monoméricas. Constituidas por una cadena polipéptica en la cual reside su sitio activo (8).
- Enzimas Oligoméricas. Contienen de dos o más subunidades polipépticas asociadas con firmeza para formar la enzima catalíticamente activa. Las enzimas alostéricas llamadas también reguladoras, poseen un carácter oligomérico, presentando un sitio regulador y catalítico topológicamente diferente (8).
- Complejos Multienzimáticos. Son la asociación de cierto número de enzimas, comprometidas en una serie secuencial de reacciones que transforman al sustrato o sustratos en el producto final (8).

- Complejos Multienzimáticos. Son la asociación de cierto número de enzimas, comprometidas en una serie secuencial de reacciones que transforman al sustrato o sustratos en el producto final (8).

Otros tipos de enzimas que intervienen en las reacciones bioquímicas del organismo animal son las Isoenzimas, que pueden adquirir formas moleculares múltiples y catalizan a una sola reacción. (8).

CUANTIFICACION ENZIMATICA

El sistema utilizado para expresar la concentración de enzimas, se basa en unidades de actividad presentes en una masa o volumen determinada. De acuerdo a las necesidades del investigador y/o del laboratorio al cual se acuda para la determinación de enzimas plasmáticas, se emplean diferentes sistemas de medición de la concentración enzimática (7).

La Comisión de Enzimas propone, con el fin de homogenizar conceptos y reducir la confusión, la definición de la unidad de actividad enzimática como: "La cantidad de enzima que cataliza la reacción de un micromol de sustrato por minuto, denominándose, Unidad Internacional (U.I.)", teniendo en consideración las condiciones específicas de tiempo, temperatura, pH, concentración de sustrato, presencia de activadores y concentración iónica (7).

NOMENCLATURA ENZIMATICA

La nomenclatura de las enzimas está sustentada en la asignación de dos nombres a cada enzima, así, el nombre sistemático describe el tipo de reacción catalizada y es un número codificado. El segundo nombre es con el cual en la práctica cotidiana, el clínico identifica a estas sustancias. En forma ordinaria se emplean letras mayúsculas para designar a las enzimas (7).

La reacción que una enzima cataliza es la base con la cual reciben su nombre. De esta forma, una enzima se designa en forma específica, por un número de código con cuatro elementos. El primer número del código indica el grupo al cual pertenece la enzima, de acuerdo al tipo de reacción bioquímica en que intervienen clasificándose en (10):

- Oxidoreductasas. Catalizan reacciones de óxido-reducción como son las Oxidasas y Deshidrogenasas entre otros subgrupos.

- **Transferasas.** Pasan un grupo químico de una sustancia a otra.
- **Hidrolasas.** Son enzimas hidrolíticas que desdoblan un sustrato con fijación de moléculas de agua, estando clasificadas bajo este grupo las Esterasas, Peptidasas y Glicosidasas.
- **Liasas.** Son enzimas que catalizan reversiblemente, grupos químicos que son desprendidos de sus sustratos por acciones en que no interviene la hidrólisis.
- **Isomerasas.** Catalizan rearrreglos intramoleculares del sustrato, como lo realizan en la transformación mutua de 3-fosfato de gliceraldehído y fosfato de dihidroxiacetona.
- **Ligasas.** Proteínas que catalizan la unión entre dos moléculas, ocurriendo la ruptura simultánea de un enlace pirofosfato en el trifosfato de adenosina o un compuesto similar (10).

El segundo número suministra la información más específica de la función de la enzima, señalando por ejemplo, la naturaleza del grupo que se transfiere (10).

El tercer número proporciona con más detalle el tipo de molécula que acepta o dona electrones (10).

El cuarto dígito indica el número de serie de la enzima en la clase indicada por el tercer número (10). Las enzimas que son objeto del presente trabajo tienen la siguiente clasificación:

Abreviatura	Nombre	Número E.C.
DSH	Deshidrogenasa de sorbitol	1.1.1.4
GDLDH	Deshidrogenasa de glutamato	1.3.1.3
GGT	Gamma Glutamyltranspeptidasa	2.3.2.2
AST	Aspartato aminotransferasa	2.6.1.1
OCT	Ornitina Transferasa de cabarmilo	2.1.3.3
ALT	L-Alanina aminotransferasa	2.6.1.2
FAS	Fosfatasa alcalina	3.1.3.1.

(9.10.32).

CLASIFICACION DE LAS ENZIMAS PLASMATICAS

Las enzimas del plasma se pueden clasificar en dos tipos: a) las que incluyen proteínas específicas del plasma con función definida y específica, teniendo su sitio de acción en el plasma y raramente su concentración en la sangre es mayor que en los tejidos y b) las enzimas inespecíficas del plasma de las que no se conoce su función y la concentración en la sangre es mucho más baja que en ciertos tejidos (3,8).

Este grupo se subdivide en:

- 1) Enzimas relacionadas con el metabolismo celular, localizadas en el interior de la célula y en una concentración muy elevada (3,7,32).
- 2) Enzimas de secreción que incluyen amilasas, fosfatasa y lipasa que son inactivadas rápidamente en los tubos excretores, y cuya concentración plasmática normal es relativamente baja pero constante (3,7,32).

CAUSAS QUE ALTERAN LA CONCENTRACION ENZIMATICA EN EL PLASMA

La concentración de las enzimas en el plasma se eleva por alguno de los siguientes mecanismos:

- 1) Aumento en la permeabilidad de la membrana celular, producida por la acción de agentes infecciosos que producen daños a la membrana, y permite el escape de su interior de las enzimas, elevándose la concentración normal en la sangre (3,7,9,32,40,52).
- 2) Muerte celular en donde, la rotura de la membrana produce un incremento notable de las enzimas en el plasma, mayor que el observado por alteraciones de la permeabilidad, sobre todo, si se trata de enzimas relacionadas con los organelos intracelulares (3,7,9,32,40,52).
- 3) Aumento en la producción de enzimas la que no es muy frecuente, pero ocurre cuando el crecimiento celular se acelera como en el caso de crecimiento hiperplástico, en algunas neoplasias, durante el crecimiento en los animales jóvenes y en la regeneración de tejidos lesionados (3,7,9,10,32,40,52).

- 4) Obstrucción de las vías de excreción, como en el caso del bloqueo de las vías biliares, lo que ocasionaría un aumento de la fosfatasa alcalina en el hígado. La obstrucción de la ruta normal de descomposición o excreción, aumentará la actividad de las enzimas en el plasma (3,7).
- 5) Trastornos de la circulación, donde se retarda la eliminación de las enzimas del torrente circulatorio, incrementándose su concentración y puede ocurrir, porque se reduce su eliminación o aumenta la concentración por consecuencia de anoxia celular (3,7).

Actualmente existen más de cien pruebas de función hepática de las que algunas, son útiles para diferenciar el daño hepatocelular de una alteración obstructiva, para identificar enfermedades hepatoespecíficas o establecer y separar las enfermedades hepáticas de las no hepáticas (9).

La alteración de la actividad enzimática en el suero, debido a el mal funcionamiento hepático, están relacionadas a los siguientes procesos:

- 1) Elevación de la concentración de enzimas por ruptura o necrosis de las células hepáticas y alteraciones de la permeabilidad, liberándose las siguientes enzimas:

Alaninoaminotransferasa (ALT)

Aspartatoaminotransferasa (AST)

Trifosfopiridín nucleótido (TPN)

Deshidrogenasa unido a ácido isocítrico (SIC-D)

Arginasa

Deshidrogenasa glutámica (CD)

Iditol deshidrogenasa (ID)

Ornitina carbamil transferasa (OCT)

Deshidrogenasa láctica (LDH) (7).

- 2) Disminución de la concentración plasmática por trastornos de la síntesis hepática (colinesterasa) (7).
- 3) Elevación de niveles enzimáticos como resultado de la colestasis donde se eleva la concentración de las siguientes enzimas:

Fosfatasa alcalina (AP)

Gamma glutamil transferasa (GGT)

Leucina amino peptidasa (LAP) (7).

Las enzimas AST, ALT, GD, ID, OCT y SIC-D son hepatoespecificas y aumentan su concentración en caso de necrosis hepática. ALT es específica en la detección de daños hepáticos en el perro, gato y primate y GD, ID, y OCT lo son en todos los animales. Sin embargo, AST y SIC-D no son específicas de este órgano, pero se emplean en pruebas de diagnóstico para medir el grado de necrosis hepática, cuando no hay elevación en los órganos, en que estas enzimas se encuentra en concentración elevada (7,29).

DIAGNOSTICO ENZIMATICO EN RUMIANTES

En los rumiantes, las enzimas que comúnmente se emplean para el diagnóstico de alteración del hígado son:

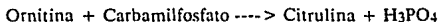
1) Deshidrogenasa de Sorbitol (SDH).

Conocida anteriormente como L-indol deshidrogenasa (IDH), tiene la función de catalizar la oxidación reversible de D-sorbitol a D-fructuosa usando como cofactor al NAD (3,4,5,7,9,10,32,40,49,53,54).

Posee un peso molecular de 95000 daltons y se encuentra localizada en el citoplasma celular. Aparentemente se origina de un gen simple (26).

2) Ornitina Trasferasa de Carbamilo (OCT).

De localización mitocondrial, a esta enzima se le considera con características similares a la Deshidrogenasa Glutámica y cataliza la siguiente reacción:



Intimamente relacionado con la síntesis de urea (9,10).

3) L-Alanino aminotransferasa (ALT).

De localización citoplasmática, donde las transaminasas catalizan la transferencia de un grupo amino (NH_2) de un ácido alfa amino a un ácido alfa ceto, constituyendo como producto un nuevo aminoácido y un cetoácido. El ácido L glutámico es el producto de las reacciones de transaminación (3,4,7,9,10,32,40).

4) Fosfatasa Alcalina (FAS).

Es una enzima que cataliza el desdoblamiento del sustrato con la fijación de agua. Hidroliza muchos tipos de ésteres de fosfatos que son, los sustratos naturales o también pueden ser otros sustratos no conocidos (3,4,7,9,10,29,32,40).

Por su acción desfosforilativa del ATP, se localiza en muchas células; los estudios realizados indican que la Fosfatasa Alcalina está formada por monómeros protéicos con un peso molecular de 40000 a 75000 daltons, teniendo como metaloenzimas al Zn^{+} que depende su actividad de la presencia de Mg^{+} (9,32).

5) Deshidrogenasa Láctica (LDH).

Cataliza la oxidación reversible del lactato a piruvato empleando NAD como cofactor. Las isoenzimas de LDH son tetrámeros de polímeros con un peso cercano de 35000 daltons.

Las isoenzimas son: LDH1 (corazón) y LDH-5 (hígado y músculo). Los híbridos son LDH-2 (LDH-H1L3), LDH-3 (LDH-H2L2) y LDH-4 (LDH-H1-L3). Se han reportado múltiples formas de estas isoenzimas (3,4,7,9,10,32,40).

6) Gamma-glutamyltransferasa (GGT).

Es una carboxipeptidasa con grupos glutámicos; transfiere péptidos y otros aceptores viables como la glicina que es muy común. El peso estimado es de 90000 a 350000 daltons y su actividad se le ha asociado al metabolismo del glutamato. (3,4,7,9,10,32,40).

VI. PRINCIPALES ENZIMAS HEPATICAS Y SU UTILIDAD EN BECERRAS DE REEMPLAZO

En la crianza intensiva de becerras se ha observado en los animales que han estado enfermos, daños irreparables en su economía corporal. En el presente trabajo, las enzimas plasmáticas indicadoras de lesión hepática son de importancia para el diagnóstico del estado de salud de las becerras de reemplazo y será el pronóstico de la viabilidad de la futura vaca productora de leche.

Las enzimas más empleadas para determinar alteraciones a nivel del hígado son las siguientes, describiéndose sus cualidades clínicas:

ENZIMAS EMPLEADAS PARA DETERMINAR NECROSIS HEPÁTICA.

Deshidrogenasa de sorbitol (DSH).

Considerada como un indicador relativamente específico de daño celular hepático, la actividad de esta enzima es apreciablemente alta en bovinos, ovinos y caprinos, encontrándose en amplias cantidades en los hepatocitos (3,4,5,7,32,40,45).

Los reportes recientes sobre la actividad de esta enzima señalan, que es más estable en los bovinos, ovinos y caprinos y roedores que en los equinos donde llega a tener una duración de uno o dos días (5,32).

Deshidrogenasa de glutamato (GDLDH, GD).

Es una enzima que se encuentra en alta concentración en el hígado y en pequeñas cantidades en el riñón, cerebro, tejido adiposo, pulmón, nódulos linfáticos mucosa gástrica y en el miocardio. En los bovinos, la enzima está altamente concentrada en el hígado (3,4,7,10,32,40,45).

Como la actividad de la enzima se ha determinado en las mitocondrias, es empleada como un indicador de daño a este nivel, no existiendo virtualmente en el suero (3,7,32).

Ornitina transferasa de carbamilo (OCT).

Los estudios realizados sobre esta enzima indican que, exclusivamente se encuentra en el hígado y virtualmente no está presente en otros tejidos. La concentración de esta enzima a nivel sérico, y la detección de niveles altos son una medida indicativa de daño a las células hepáticas.

Esta enzima no es empleada en forma rutinaria, debido al tiempo y equipo necesario para ser determinada en el laboratorio clínico (3,7,9,32).

ENZIMAS UTILIZADAS PARA DETECTAR LESION HEPATICA CRONICA

Gamma glutamil transpeptidasa (GGT).

De localización en la membrana celular, particularmente en las células próximas a los canaliculos biliares, la GGT está presente en varios órganos y su actividad en el plasma depende casi por completo de la enzima de origen hepático. (32).

Se ha valorado la actividad de GGT en el suero de rumiantes, aumentando en los casos de fasciolosis aguda pero no, en la fibrosis hepática avanzada producida por fasciola. En bovinos, los límites normales de actividad de GGT son más estrechos que los de FAS, por lo que es más fácil interpretar la prueba de GGT en relación con la colestásis (7).

L-Alanino aminotransferasa (ALT).

La Transaminasa de piruvato da como resultado del proceso biquímico, la formación del ácido pirúvico el cual interviene en el ciclo del ácido tricarbóxico o de Krebs y al ácido glutámico. Como cofactor, emplea al Piridoxal-5-Fosfato que escasamente se encuentra en esta enzima así como en otras aminotransferasas (3,7,10,29,32).

Algunas enzimas sin este cofactor se encuentran en el plasma, y para obtener la máxima actividad de ellas, es necesario agregar el cofactor al realizar las pruebas en el laboratorio (32).

ENZIMAS NO ESPECIFICAS DEL HIGADO

Aspartato aminotransferasa (AST).

Los niveles séricos de esta enzima de naturaleza transferasa, se elevan al ocurrir ruptura o necrosis de las células hepáticas o de cualquier otra célula, ya que se encuentra en toda la economía animal, por lo que no es específica de un sólo órgano, y puede ser empleada para demostrar la destrucción de una gran variedad de tejidos(3,5,7,9,32).

Su empleo junto con otras enzimas que sean indicadoras de alteraciones en el hígado, permiten la diferenciación de daños secundarios en otros tejidos (32).

Fosfatas alcalina sérica (FAS).

El significado clínico de esta enzima data desde 1920 cuando fué descubierta en enfermedades hepáticas y esqueléticas, donde los niveles plasmáticos son elevados y, desde entonces, ha sido sujeta a muchos estudios y publicaciones (3,7,9,10,32).

Son grupos de enzimas que se localizan principalmente en los microsomas, teniendo una alta actividad específica en las células de epitelios secretores así como, en los huesos principalmente de los animales en crecimiento (3,7,9,10,32).

El término alcalino está asociado a las condiciones de pH en que la enzima es activa, siendo su potencial de hidrogeniones en la escala de 10, el cual, no es compatible con el pH normal del organismo animal (10,32).

La determinación de FAS en animales de 2 a 6 meses de edad puede indicar ninguna anormalidad, sin embargo, el empleo junto con otras enzimas hepatoespecíficas determinan la alteración en el hígado (7,10,32).

Deshidrogenasa láctica.

La distribución de esta enzima en los tejidos animales es muy amplia, localizándose en el interior de las células y aparece siempre que ocurren daños en las células hepáticas, pulmonares, musculares, renales, cardíacas y del tejido reticular de los ganglios linfáticos así como de los eritrocitos (3,7,9,10,32).

DISCUSION

La información obtenida de la función que desempeña el hígado señala que este órgano tiene una misión complicada a causa de las diversas actividades metabólicas, y de su gran potencial regenerativo el cual, se mantiene en los hepatocitos durante toda la vida (40), de manera que puede existir hasta tres cuartas partes del parénquima hepático inactivo, antes de presentar signos clínicos de falla hepática (4).

Sir Heneage Ogilvie citado por Midway y col.,(40) en su libro No miracles among Friends dice: "entre los tejidos del cuerpo sólo el hígado tiene el poder de supervivencia, reparación y regeneración de un animal primitivo".

Son la actividad mitótica y la hipertrofia celular las que determinan el potencial de restauración de las células hepáticas. Sin embargo, la exposición crónica a los agentes metabólicos, bacterianos, virales o neoplásicos alteran la función de esta glándula, manifestándose anatómicamente en su tamaño, el cual puede presentar una hipertrofia la cual en la práctica de campo, es muy común encontrar un aumento considerable de tamaño(*). Las variaciones que se manifiestan en las alteraciones hepáticas varían según la rapidez y gravedad del proceso, siendo los mismos efectos y manifestaciones clínicas las que modifican su respuesta. (4)

Los estudios histológicos que acompañan al perfil bioquímico realizados en cortes preparados del hígado, se ha observado gran cantidad de tejido fibroso, el cual sustituye a las células dañadas, perdiendo de esta forma la funcionalidad del órgano, originando un estado cirrótico. (2,40)

Los sistemas enzimáticos presentes en el organismo animal, desempeñan un papel fundamental, debido a su actividad catalítica, a una velocidad determinada sin dañar al organismo animal, de manera que las sustancias biológicamente activas sean utilizadas o eliminadas del organismo (7).

Como estas unidades protéicas se encuentran dentro de las células o en el interior de los organelos celulares, al ocurrir un daño en estos, las enzimas escapan hacia el espacio intersticial, llegando hasta la sangre en donde se manifiestan en una alta concentración (3,7,8,9,26,32).

Es importante señalar la existencia de una cantidad determinada de enzimas sin que sea un indicativo de la presencia de manifestaciones patológicas, que alteren la homeostasis del organismo animal (49)

(*) Comunicación personal: M.V. Z. Juan José Enriquez Ocaña

Cuando ocurre una alta concentración de las enzimas en el suero sanguíneo o en un tejido, puede indicar la presencia de algunos de los siguientes procesos:

- 1) Que la elevación se deba a la necrosis de las células productoras.
- 2) La permeabilidad de la membrana celular pudo haber sido alterada por un agente mecánico.
- 3) Que exista una carencia para eliminar la enzima o enzimas del organismo.
- 4) Que las células sean incapaces de sintetizar a la enzima o enzimas, al sufrir un daño que altere su funcionamiento.
- 5) Que aumente relativamente la producción de enzimas. (35,40)

En el primer punto los agentes metabólicos, bacterianos, virales, fungales o neoplásicos pueden causar directamente el efecto necrótico, al afectar a las células hepáticas o de manera indirecta, al dañar el sistema circulatorio provocando anoxia al ocurrir una congestión del lado derecho. (7,32,40,44)

La permeabilidad de la membrana celular también es afectada por los anteriores agentes y es, una de las principales causas en casos agudos de lesión hepática. La carencia para eliminar la enzima o enzimas del organismo, bien puede deberse a la existencia de lesiones a nivel renal, hepático o al defecto hereditario o congénito. (7,32,40,44)

En cuanto a la incapacidad de síntesis ocurre al estar imposibilitadas las células que han tenido un daño en su estructura interna como externa. El aumento de la producción, tiene la explicación similar a los primeros puntos (7,32,40,44).

Las enzimas de mayor utilidad en el ganado bovino, en especial, en las becerras criadas para reemplazar a las vacas que por su estado fisiológico, no son aptas para la producción y que, permiten evaluar el estado de salud del animal son:

Deshidrogenasa de sorbitol (SDH)

Ornitina transferasa de carbamilo (OCT)

Transaminasa de piruvato (ALT)

Deshidrogenasa de glutamato (GDLDH, GD antes GDH)

Gamma-glutamyltransferasa (GGT)

Fosfatasa alcalina (ALP antes FAS).

Aspartato aminotransferasa (AST, antes TGO) (3,7,9,32).

Kumiko (33) reporta, en los trabajos experimentales llevados a cabo en dos becerras a quienes les suministro tetracloruro de carbono, y en donde la actividad sérica de AST, GLDH, GTP, y LDH se incrementaron marcadamente durante un período de 24 a 49 horas y los resultados se compararon con el grado de daño hepatocelular.

Los resultados señalan aparentemente que, el incremento de la actividad enzimática reflejan la severidad de la lesión al hígado.

Los hallazgos patológicos señalan el desarrollo de una congestión centrolobulillar, hemorragia y necrosis hepática.

Al clasificar a los animales, de acuerdo al estado de salud en base a los hallazgos histopatológicos, obtuvo cuatro grupos de los cuales, la concentración de enzimas fue la siguiente:

- 1) Animales con hígado y músculo esquelético normal, la actividad de las enzimas séricas GOT, GPT, gamma GTP, LDH e isoenzimas de LDH, se mantuvieron en los límites normales.

Reportó los siguientes valores:

GOT: 8.9 +/- 2.9 K.U.

FAS: 21.3 +/- 13.4 U.I./L

- 2) Animales con lesiones hepáticas, presentaron una alta actividad de GOT, LDH, GLDH, y GammaGTP.
- 3) En el grupo de animales con lesión en músculo esquelético, la actividad sérica de GOT, LDH, LDH₅, GTP y CPK fue elevada.
- 4) La actividad de GOT, LDH, LDH₅, GPT, CPK, GLDH y GammaGTP sérica fue alta en animales que presentaron lesión hepática y del músculo esquelético (33)

Los resultados obtenidos indican que, las enzimas fueron específicas al órgano lesionado, recomendado la utilización de estas sustancias bioquímicas como una ayuda, en el diagnóstico diferencial, al ocurrir lesiones hepáticas o del músculo esquelético. (33)

La actividad de GOT sérica, se incrementó marcadamente al ocurrir lesión muscular y hepática. LDH incrementó sus valores al presentarse lesión hepática y muscular, así como de sus isoenzimas LDH₄ y LDH₅, las que fueron altas en lesiones del músculo esquelético y bajas en lesiones hepáticas.(33)

Emiko (14) menciona, en su estudio realizado para estimar la utilidad de los análisis bioquímicos como indicadores de desordenes hepáticos, la actividad sérica de m-GOT y GLDH quienes aumentaron gradualmente en su concentración después, de la administración a dos becerros de DL-etionina y, además desarrollaron una acumulación de grasa en el hígado.

Asimismo, en un becerro al que se le suministró tetracloruro de carbono, las enzimas séricas se incrementaron marcadamente durante el período de 24 a 48 horas posteriores a la administración de esta sustancia, identificando en cortes histopatológicos necrosis periacinar hepática, congestión activa y hemorragia.

Los resultados obtenidos en este trabajo sugieren que, la condición del funcionamiento del hígado puede ser juzgada adecuadamente mediante el empleo del análisis bioquímico sanguíneo, estimando el grado de lesión hepática (14).

Picke L.M y col. (42) en el estudio realizado para determinar los niveles de AST, GLDH, gammaGT y CPK durante la primera semana de vida en 44 becerros obtenidos mediante cesarea, presentando 14 de ellos el síndrome respiratorio y 30 de ellos no presentando enfermedad alguna durante el experimento, no encontraron diferencia significativa entre los animales enfermos.

Nishita (41) en su estudio para evaluar los cambios ocurridos en el tejido fetal de bovino de la isoenzima LDH determinada en muestras de corazón, hígado, riñón, pulmón, músculo esquelético, bazo, glándula tiroides, timo y placenta de las que obtuvieron 5 formas de esta isoenzima, señalan la existencia de un cambio progresivo durante el desarrollo fetal especialmente en corazón, hígado, riñón, músculo esquelético, glándula tiroides y placenta, no existiendo cambios en bazo, pulmones y timo.

Blackshaw citado por Thompson J.C (51), señala los valores de GGT encontrados en becerros de 3 a 6 semanas de edad, siendo de 5 a 21 U.I/L. con un promedio de 11.4 U.I/L medida a 37°C. En becerros de 4 a 6 meses de edad obtuvo un valor de concentración de GGT de 15.3 +/- 3.7 U.I/L a una temperatura de 25°C, siendo este valor similar al reportado en otro trabajos de 10.7 +/- 3.0 U.I/L.

Thompson y col. (51), al determinar la presencia de la enzima gamma Glutamil transpeptidasa en becerros que consumieron calostro, encontró que, el nivel sérico

era similar al observado en animales adultos. El valor de esta enzima declinaba en los becerros, a las 5 semanas de vida.

En neonatos que aparentemente no recibieron o absorbieron calostro, tuvieron un nivel sérico de esta enzima, similar a la que está presente en los animales adultos. Por consiguiente, la absorción de GGT ocurre conjuntamente con la del calostro, estimándose que los altos niveles encontrados en los becerros corresponden a un estado normal por el proceso fisiológico del animal.

En pruebas efectuadas del perfil metabólico en becerras mantenidas bajo sistema de crianza intensivo, se observó que la actividad media de la enzima Lactato deshidrogenasa y sus isoenzimas fueron determinadas en 114 becerros híbridos, en una prueba efectuada en 56 días. Los resultados se emplearon como predictores de comportamiento ya que la concentración alta ocurrió al día 21 (1.363 U.I.), manteniéndose relativamente constante hasta el día 56. Para LDH₃ ocurrió al día 7 (27%), decreciendo hasta el día 56. LDH₄ y LDH₅ tuvieron un comportamiento de aumentar durante el desarrollo del experimento. (35)

Frerking, H. y col., (18) al llevar a cabo el experimento donde analizó el nivel de enzimas séricas en becerras a los 8 meses de edad, encontró que las concentraciones de AP, GLDH, GOT, GPT y LDH fueron similares a los reportados en la literatura, y se mantuvieron aproximadamente constantes durante el tiempo posterior al consumo de calostro hasta las 8 semanas de vida. Es importante señalar que, la concentración de GGT se incrementó inmediatamente después del primer consumo de calostro y decreció gradualmente hasta la 4a semana de vida coincidiendo con otros trabajos realizados en torno a esta enzima (18).

La actividad de la enzima Fosfatas Alkalina sérica (FAS), ha sido evaluada en becerras mantenidas junto a su madre de las cuales, se emplearon 72 y cuya finalidad fue la de examinar el nivel sérico de FAS en una etapa inicial de hipomagnesemia en los animales adultos. Tanto las madre como los hijos, se mantuvieron bajo condiciones de alimentación en base a pastoreo. Los niveles de FAS fueron alta en los neonatos que en los animales adultos, encontrándose que, los altos niveles de esta enzima en los becerros se debe a la tendencia de un rápido crecimiento. (28)

Caneko y col., (32) reportan los siguientes niveles normales en becerros:

Deshidrogenasa de sorbitol	14.7 +/- 3.6 U/L
Gamma Glutamyltransferasa	15 +/- 4 U/L
	11 +/- 1 U/L

Ambas enzimas son empleadas para detectar necrosis hepática, sin embargo el autor citado no hace mención de los valores de otros catalizadores enzimáticos que puedan permitir una valoración más amplia del organismo en rumiantes neonatos.

Benjamin (3) señala las siguientes cantidades empleadas como parámetros tanto en animales adultos como neonatos:

Deshidrogenasa glutámica	0 - 3 mU/ml (BMC).
Transferasa carbamil ornitina	4.7 +/- 0.3 U.I/L.
	0 - 44.7 Síntesis de citrulina.
	0 - 1.66 Arsenólisis de citrulina.
	0.284 +/- 0.20 microM/Hr/min.
	< 500 Unidades Sigma.
	2.1 unidades OCT/ml. (Rerchard).
Deshidrogenasa de sorbitol	4.3 - 15.3 IL/L.
	0 - 4 mU/ml (BMC).
Aspartato aminotransferasa	20 - 34 U.I/L.
	178.2 +/- 55.8 U.I (Hycell).
	13 - 40 mU/ml (BMC).
	42 - 70 Unidades Sigma Frankel.
	36 - 95 Unidades Sigma Frankel.
	43.8 +/- 5.7 Unidades Sigma Frankel.
	135.8 +/- 91.7 Unidades Sigma Frankel.

El empleo de esta cifras como parámetro de diagnóstico en rumiantes neonatos es parcialmente inadecuado ya que el metabolismo de ellos es mayor que en los adultos por el proceso fisiológico en que se encuentran.

Flamand (16) al determinar algunos de los constituyentes séricos en becerras de un día de edad criadas posteriormente bajo un sistema intensivo, obtuvo los siguientes valores:

Aspartato amino transferasa	66.61 +/- 31.10 mU/ml
-----------------------------	-----------------------

Deshidrogenasa láctica	415.51 +/- 99.39 mU/ml
Fosfatasa Alcalina	296.96 +/- 78.69 mU/ml

Los valores en animales enfermos que fueron parte del grupo sometido a estudio, resultaron ser distintos a los comunicados por otros autores; en cambio en aquellas becerras clínicamente sanas, el perfil bioquímico fue similar a la indicada en la literatura (16).

La determinación bioquímica de la función hepática es una herramienta más en el diagnóstico que el médico clínico de campo debe emplear.

Las determinantes básicos de la forma en que el hígado ejerce sus funciones son, la integridad y vitalidad de sus sistemas enzimáticos. Los trastornos de las diversas funciones desarrollados por este órgano no inician simultáneamente ni progresan en forma paralela. (49)

Por su gran capacidad regenerativa del tejido hepático, las funciones enzimáticas poseen un grado de sensibilidad ante los agentes patógenos, de tal forma que, algunos de estos sistemas bioquímicos son menos sensibles que otros a factores lesivos. (49)

Las pruebas bioquímicas empleadas para estudiar la funcionalidad del hígado son complicadas y costosas, y por esta razón son poco utilizadas en el diagnóstico rutinario.

Las enzimas séricas, han sido más empleadas en los trabajos de investigación de ciertos problemas patológicos, pero en términos generales, son pocos los trabajos realizados en esta área de laboratorio clínico, de tal forma que, no existen actualmente valores estándar normales que permitan determinar la utilidad de cada prueba en rumiantes neonatos. (*)

La determinación del estado de salud en una becerro sospechosa de disfunción hepática, se basa en lo general, en pruebas cuyos resultados son comparados con los reportados en la literatura, correspondiendo a los valores normales de animales adultos. (*)

La falta de trabajos de investigación nacional que permitan obtener y establecer los rangos comparativos de las enzimas séricas indicadoras de daño hepático, dificultan identificar el grado de lesión hepática, así como, de la viabilidad que pueda tener la becerro y la opción de seguir criándola, empleando para esto, métodos que estimulen el metabolismo, provocando la recuperación de las células afectadas.

(*) Comunicación personal: M.V.Z. Juan José Enriquez Ocaña

De los trabajos de investigación relacionados específicamente con problemas hepáticos en becerros neonatos, señalan pruebas y detección de enzimas efectuadas bajo condiciones específicas, y los valores difieren entre los diferentes experimentos.

En ellos, se menciona la utilización de tetracloruro de carbono, niveles de proteína en la dieta y condiciones de alteraciones en las vías respiratorias. En ninguna de las informaciones se refiere específicamente a las alteraciones que pudieran presentar las becerros neonato de la raza Holstein Frisa y criadas bajo condiciones intensivas.

La práctica cotidiana en el Centro de Recría de Tizayuca, Hidalgo, específicamente en la Etapa Desarrollo 1, lugar donde se manifiestan con mayor severidad los cambios en el hígado, y en donde la influencia de factores nutricionales, alteraciones de la homeostasis en el sistema respiratorio, circulatorio, deficiencias de minerales como el Selenio, la aplicación de fármacos hepatotóxicos como las tetraciclinas, macrólidos, quinolonas, nitrofuranos en forma descontrolada, tanto en el establo como práctica rutinaria, como en la etapa de Lactancia para controlar problemas digestivos y respiratorios, son situaciones con las cuales se pretendía realizar el comparativo entre la información de investigación y la práctica desarrollada en el país.

Es importante señalar que la presencia de afecciones hepáticas en las becerros de 4 a 6 meses de edad, que se criaban en la etapa de Desarrollo 1, eran causadas por la presencia de enfermedades como Mal de las Alturas ó Insuficiencia Cardíaca Congestiva Derecha (ICCD), Síndrome de Core pulmonare (Neumonía crónica) además, de que órganos como los pulmones y el corazón se afectaban principalmente, el hígado no escapaba de sufrir daño.

La utilización de pruebas de química sanguínea fueron una práctica que nuevamente fue empleada para sustentar el diagnóstico y por consiguiente, la eliminación de aquellos animales que presentaban alteraciones en sus niveles de enzimas plasmáticas, ya que la recuperación es casi nula.

El empleo de antisépticos de las vías biliares como colagogos y una terapia a base de vitaminas del complejo B para estimular el metabolismo del organismo animal no tenían efecto en animales afectados por las enfermedades descritas anteriormente.

Se debe de considerar que en el Mal de las alturas los animales tengan una predisposición genética y en el Síndrome de Core pulmonare la causa principal pueda ser la presencia de alteraciones del aparato respiratorio.

Por estos motivos, es importante contar con pruebas de laboratorio que sean fácilmente realizables, de tal forma que señalen la presencia de alteraciones del funcionamiento hepático, ya que en la práctica rutinaria de campo, resulta difícil emplear pruebas que requieren de procedimientos laboriosos.

En el laboratorio del centro de Recría de Tizayuca, Hgo., se empleaban las siguientes enzimas y sus valores:

GGT	15.7 +/- 3.99 U.I/L
	6.0 +/- 15.2 U.I/L
AST	20.0 - 34.0 U.I/L
SDH	1.0 +/- 1.78 U.I/L
GSH-Px	30.5 +/- 2.2 U.I/mol/ml de eritrocitos (1).

Si bien estos valores coinciden con los reportados en los diferentes experimentos descritos en los párrafos anteriores, al ser comparados con aquellos que obtuvo Flamand (16) en su trabajo de investigación efectuado en la etapa de Lactancia del mencionado centro de recría, son básicamente diferentes.

Se debe de considerar en este caso, las medidas que el laboratorio empleo para cuantificar los niveles séricos de enzimas.

La utilidad de emplear como ayuda colateral en el diagnóstico de alteraciones hepáticas a las enzimas eliminadas por la orina, es muy reducido, debido a que son pocas las enzimas del plasma que pudieran tener un valor como tal. Existe diferentes opiniones acerca del uso de la enzimuria tanto de sus bondades en que pueden señalar en caso de congestión hepática, un incremento de la actividad enzimática indicando un daño a nivel renal como consecuencia de la alteración vascular. En cuanto a sus desventajas, el contenido heterogeneo, pH, la osmolaridad y la variedad de solutos encontrados en la orina hacen una considerable diferencia en comparación con el plasma y de su utilidad para medir el grado de alteración de la glándula hepática (32).

La crianza intensiva de becerras de reemplazo de ganado lechero ha decaído actualmente por influencia de factores económicos, políticos y proyectos que el gobierno federal ha implementado.

Esto ha provocado la interrupción de investigaciones que a nivel de neonatos bovinos se realizaban en este importante centro de producción. Trabajos como la determinación del grado de daño que pudieran ocasionar la utilización de fármacos, el resultado del empleo de sustancias que estimulen el metabolismo y

promuevan la protección y regeneración de las células hepáticas y las demás del organismo animal, la aplicación de Selenio y su influencia sobre el sistema inmunitario y la respuesta de éste sobre la agresión de agentes patógenos como en los casos de neumonías. El uso de antisépticos hepáticos como lo es la urotropina y la respuesta del hígado a esta terapia son , entre otros trabajos que quedaron pendientes.

No obstante, es importante preparar profesionistas en esta actividad pues existen aún productores que mantienen en sus explotaciones, recrias que reemplazan a las vacas que están en el ocaso de su producción económica, promover la investigación en la pediatría bovina en sus diferentes aspectos, a pesar de las diferentes circunstancias que influyen en el desarrollo del trabajo científico, de tal forma que permitan emplear técnicas que faciliten el trabajo del médico de campo y puedan, por otra parte, disminuir el costo de producción.

Se debe tener siempre presente, la existencia de reactivar los centros de crianza intensiva que son fuentes importantes de investigación, docencia y de trabajo para nuestro gremio y de aquellas otras persona que pudieran tener relación con esta difícil pero honrada y magnífica profesión.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Banco Nacional de Crédito Rural.: Programa Fondo del Fideicomiso para la Descentralización de los Establos Lecheros del Distrito Federal. Proyectos Documentados: Gerencia del Centro de Recría. Prodel-Banrural. México, 1989.
- 2.- Banks, W.S.: Histología veterinaria aplicada. Editorial El Manual Moderno. México, D.F. 1986.
- 3.- Benjamin, M.M.: Manual de patología clínica veterinaria. Editorial Limusa. México, D.F. 1990.
- 4.- Blood, D.C., Henderson, J.A., Arundel, J.A. y Gay, C.C.: Medicina veterinaria. 7a edición. Vol. 1. Editorial Interamericana McGraw-Hill. Mexico, D.F. 1992.
- 5.- Bradford, D.S.: Large animal internal medicine. C.V.Mosby Company Editor. E.U.A. 1990.
- 6.- Cevallos, V. G. F.: Situación actual de reemplazos de ganado lechero. Memorias del Curso Internacional sobre Crianza de Becerras. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. 1991. 1-9. Fac. Med. Vet. Zoot. U.N.A.M. México, D.F. (1991).
- 7.- Coles, H. Embert.: Diagnóstico y patología en veterinaria. Editorial Interamericana. México, D.F. 1989.
- 8.- Conn, E.E. y Stumpf, K.P.: Bioquímica fundamental. 3a edición. Editorial Limusa. México, D.F. 1978.
- 9.- Coodley, L.E.: Diagnostic enzymology. Lea and Febiger Company. Philadelphia, E.U.A. 1970.
- 10.- Davidson, Israel and Henry Bernard John Editors.: Tood-Stanford: Clinical diagnosis by laboratory methods. 14th edition. W.B. Saunders Company. E.U.A. 1969.
- 11.- De la Fuente, E.G.: Importancia de la crianza de becerras en la ganadería lechera nacional. Memorias sobre el Curso de Crianza de Becerras. Facultad

- de Medicina Veterinaria y Zootecnia. 1979. 396-399. Fac. Med. Vet. Zoot. U.N.A.M. México, D.F. (1981).
- 12.- Dellmann, A. Dieter and Brown, M. Esther.: Textbook of veterinary histology. Lea and Febiger. Philadelphia, E.U.A. 1087.
 - 13.- Dukes, H.H. y Swenson, J.M.: Fisiología de los animales domésticos. Tomo 1. Aguilar Editor. México, D.F. 1981.
 - 14.- Emiko, Iwase.: Studies on blood chemical finding and hepatic disorders in dairy cows. Japanese Journal of Veterinary Research. 35:2. 131. (1987).
 - 15.- Fawcett, D.W.: Tratado de histología. 11a. Edición. Editorial Interamericana-Mc Graw Hill. México, D.F. 1989.
 - 16.- Flamand, G.D.L.: Perfil bioquímico en becerras holstein de un día de edad del centro de cría de Tizayuca, Hidalgo. Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. U.N.A.M. Fac. Med. Vet. Zoot. México, D.F. 1983.
 - 17.- Frandson, D.R.: Anatomy and physiology of farm animals. Lea and Febiger. E.U.A. 1986.
 - 18.- Frerking, H., Blesenkemper. E., Schwartz. E. Von.: Enzymes studies in healthy calves up to eight old and results of factor analysis. In Veterinary Bulletin. 53:9. (1983).
 - 19.- Ganong, F.W.: Fisiología médica. 12a Edición. Editorial El Manual Moderno. México, D.F. 1990.
 - 20.- Gayton, A.C.: Tratado de fisiología médica. 6a. Edición. Editorial Interamericana. México, D.F. 1977.
 - 21.- Getty, R.: The anatomy of the domestic animals. W.B. Saunders Company. U.S.A. 1975.
 - 22.- Goodman, S.L. y Gilman, A.: Bases farmacológicas de la terapéutica. 5a. Edición. Nueva Editorial Interamericana. México, D.F. 1978.
 - 23.- Gran, H. y Walter, P.: Histología y anatomía microscópica comparada de los mamíferos domésticos. Editorial Labor. Barcelona, España. 1975.
 - 24.- Ham, W.A.: Tratado de histología. 7a. Edición. Editorial Interamericana. México, D.F. 1975.

- 25.- Hamilton, J.D., Boyd, D.S y Mossman, W.H.: Embriología humana. Interamericana Editorial. Buenos Aires, Argentina. 1968.
- 26.- Harper, A.H.: Manual de química fisiológica. 5a. Edición. El Manual Moderno. México, D.F. 1976.
- 27.- Harvey, G.D.: Bioquímica para estudiantes de veterinaria. UTHEA. México, D.F. 1970.
- 28.- Hidiroglou, M. and Thompson, B.K.: Serum alkaline phosphatase activity in beef cattle. Annual Research Veterinary. 11:4. 381-389. (1980).
- 29.- Jones, D.B.: The use of hepatic biochemical tests: a clinical perspective. Compendium of Continuing Education for the Practicing Veterinarian. 8:130. 1-45. (1986).
- 30.- Jubbs, K.V.F., Kennedy, C.P and Palmer, N.: Pathology of domestic animals. Academic Press Inc. Third ed. Vol2. U.S.A. 1985.
- 31.- Junqueira, L.C. y Carneiro, J.: Histología básica. Salvat Editores. México, D.F. 1979.
- 32.- Kaneko, J.J. and Cornelius, E.C.: Clinical biochemistry of domestic animals. Academic Press. E.U.A. 1971.
- 33.- Kumiko, Sanda.: Serum enzyme activities in dairy cattle. Considerations of their diagnostic, significance in experimental and clinical case. Japanese Journal of Veterinary Research. 31:2. 97. (1983).
- 34.- Laguna, J. y Piña, G.E.: Bioquímica. 3a. Edición. La Prensa Médica Mexicana. México, D.F. 1979.
- 35.- Laverman, H.L, Jr., Ruppner, R., Norman, B.B., Adams, J.C., Farver, B.T.: Metabolic and cellular profile testing in calves maintained under feedlot conditions: Protein fractions and lactate dehydrogenase isoenzymes-changes over time. American Journal Veterinary Research. 43:5. 884-886. (1982).
- 36.- Lehninger, L.A.: Bioquímica. 2a. Edición. Ediciones Omega. Barcelona, España. 1989.
- 37.- Lesson, R.C., Lesson, S.T. y Paparo, A.A.: Histología. 5a. Edición. Editorial Interamericana. México, D.F. 1990.

- 38.- Levison, A.J.: Clinical laboratory diagnosis. 7a.Th. Lea and Febiger. E.U.A. 1969.
- 39.- MacGilvery, W.R.: Bioquímica. Editorial Interamericana. México, D.F. 1970.
- 40.- Mydway, William, Prier, James E.y Wilkinson, John S.: Patología clínica veterinaria. UTEHA. México. 1986.
- 41.- Nishita, Toshiho.: Developmental changes of lactate deshydrogenasa isoenzymes in bovine fetal tissues. Japanese Journal Veterinary Science. 43:5. 709-713. (1981).
- 42.- Pikel, L.M., Zaremba, W. and Grunert, E.: AST, GLDH, gamma GT, total bilirrubin und CPK during the firts week of life in prematurely born vital calves and calves with respiratory distress syndrome. Journal Veterinary Medical. 36:2. 122-131. (1989).
- 43.- Reece, O.W.: Physiology of domestic animals. Lea and Febiger. E.U.A. 1991.
- 44.- Robbins, L.S., Coutran, R.S. y Kumar, V.: Patología estructural y funcional. Nueva Editorial Interamericana. 3a Edición. México, D.F. 1987.
- 45.- Ruckebush, V.P., Lavis-Philippe and Dunlop, R.: Physiology of small and large animals. B.S.Decker Inc. U.S.A. 1991.
- 46.- Sadler, W.T.: Lagman: Embriología médica. 5a. Edición. Editorial Médica Panamericana. México, D.F. 1990.
- 47.- Schawarze, E. y Schroder, L.: Compendio de anatomía veterinaria. Tomo II. Editorial Acribia. España. 1984.
- 48.- Schawarze, E. y Schoder, L.: Compendio de anatomía veterinaria. Tomo VI. Editorial Acribia. España. 1984.
- 49.- Sodeman, A.W.y Sodeman Jr. A.W.:Fisiopatología básica. 4a. Edición. Editorial Interamericana. México, D.F. 1969.
- 50.- Sumano, L.H. y Ocampo, C.L.: Farmacología veterinaria. McGraw-Hill. México, D.F. 1988.
- 51.- Thompson, J.C. and Pauli, J.V.: Calostrual transfer of gamma glutamil transpeptidase in calves. New Zeland Veterinary Journal. 29:12. 223-226. (1981).

- 52.- Tietz, W.N.: Fundamentals of clinical chemistry. W.B.Saunders Company. E.U.A. 1970.
- 53.- West, S.E., Todd, R.W., Mason, S.H. y Van Brugger, T.J.: Bioquímica médica. McGraw-Hill. México, D.F. 1978.
- 54.- White, A., Handler, P., Smith, L.E., Hill, L.R. y Lehman, R.I.: Principios de bioquímica. McGraw-Hill. México, D.F. 1978.