

40



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

LIPIDOSIS HEPATICA IDIOPATICA
FELINA
EN LA MODALIDAD DE: PATOLOGIA

TRABAJO FINAL ESCRITO
DE LA PRACTICA PROFESIONAL

SUPERVISADA PARA LA OBTENCION DEL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A :
SALOME KOLOFFON TELLA



ASESORES DEL TRABAJO: DR. FRANCISCO TRIGO TAVERA
DR. ALFONSO LOPEZ MAYAGOITIA

MEXICO, D. F.

A 3 DE DICIEMBRE DE

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TRABAJO FINAL ESCRITO DE LA PRÁCTICA PROFESIONAL SUPERVISADA

LIPIDOSIS HEPÁTICA IDEOPÁTICA FELINA

EN LA MODALIDAD DE:

PATOLOGÍA

PRESENTADO ANTE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS PROFESIONALES

DE LA

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

DE LA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

POR:

SALOMÉ KOLOFFON TELLA

ASESORES DEL TRABAJO:

DR. FRANCISCO TRIGO TAVERA

DR. ALFONSO LOPEZ MAYAGOITIA

AGRADECIMIENTOS

Con profundo agradecimiento a la
Universidad Nacional Autónoma de México y a la
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
por haberme brindado una profesión
y muy buenos momentos.

A mis asesores el Dr. Francisco Trigo
y el Dr. Alfonso López por el apoyo
en la elaboración de este trabajo.

A todos mis maestros de la Facultad
por el cariño y el empeño que
pusieron en mi enseñanza.

CONTENIDO

	Página
1. Resumen	1
2. Introducción	2
• Definición	
• Terminología	
3. Fisiopatología de la lipidosis hepática	5
• Metabolismo lipídico	
• Patogenia de la lipidosis hepática	
4. Enfermedades del hombre caracterizadas por la presentación de lipidosis hepática	13
• Alcoholismo	
• Enfermedad de Kwashiorkor	
5. Enfermedades de los animales domésticos caracterizada por la presentación de lipidosis hepática	17
• Síndromes en bovinos	
• Síndromes en ponis	
• Síndromes en aves ponedoras	
• Síndromes en gatos	
6. Lipidosis hepática felina	20
• Lipidosis hepática secundaria	
• Lipidosis hepática idiopática felina	
7. Casos clínicos	43
• Caso 1	
• Caso 2	
• Caso 3	
• Caso 4	
8. Discusión	66
9. Conclusiones	70
10. Literatura citada	72

1. RESUMEN

KOLOFFON TELLA SALOMÉ. Lipidosis Hepática Idiopática Felina: Práctica Profesional Supervisada en la Modalidad de Patología. (Asesores: Dr. Francisco Trigo Tavera y Dr. Alfonso López Mayagoitia).

En el presente trabajo se presenta una revisión de la literatura sobre el síndrome de lipidosis hepática idiopática felina que ha tomado gran importancia en medicina veterinaria, particularmente en países en donde los animales son sobrealimentados. La patogenia sólo se conoce parcialmente siendo el estrés y la obesidad los dos factores más comúnmente involucrados. Se propone un modelo sobre la posible patogenia del síndrome. La prevención de este síndrome está ligada estrechamente a una alimentación correcta para evitar la obesidad al igual que el manejo apropiado para la prevención de estrés y anorexia. Los signos clínicos generalmente comienzan con anorexia, pérdida de peso progresiva, depresión y hepatomegalia, acompañados por niveles elevados de la actividad de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina en la sangre. En los casos en que estas enzimas se encuentren elevadas se recomienda hacer una biopsia hepática o citología para confirmar la vacuolización típica por grasa en los hepatocitos. Una vez diagnosticada la lipidosis hepática se debe continuar con exámenes clínicos y de laboratorio para excluir procesos patológicos causantes de lipidosis hepática como son la pancreatitis, *Diabetes mellitus* o enfermedades sistémicas o infecciosas. Una vez eliminados estos factores se puede hacer el diagnóstico final de lipidosis hepática idiopática felina. El tratamiento es fundamentalmente de tipo nutricional, el cual debe ser agresivo e iniciarse en las fases tempranas de la enfermedad para aumentar la probabilidad de sobrevivencia en los gatos afectados. Los gatos que no sobreviven o se sacrifican muestran a la necropsia obesidad, ictericia de severidad variable y un hígado pálido aumentado de tamaño con apariencia grasa. Se presentan 4 casos de gatos recibidos en la división de diagnóstico patológico en la Escuela de Medicina Veterinaria de la Universidad de la Isla del Príncipe Eduardo, Canadá. A la necropsia se encontró lipidosis hepática y después se realizó un estudio retrospectivo sobre los expedientes de estos casos con la finalidad de conocer la historia clínica, los signos clínicos, los exámenes de diagnóstico y el tratamiento aplicado, lo cual ayudó a llegar al diagnóstico definitivo de cada uno de ellos.

2. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades hepáticas constituyen uno de los principales retos encontrados en la práctica médica debido a la vulnerabilidad del hígado al daño y a la multiplicidad de manifestaciones clínicas que se originan de una disfunción hepática.

Entre la gran variedad de cambios morfológicos que se pueden presentar en el hígado, la lipidosis hepática es quizás una de las lesiones más frecuentemente diagnosticadas en patología humana y veterinaria ^(1,2,3).

Definición

La patogenia de la lipidosis hepática es compleja y puede deberse a distintos tipos de daño celular, algunos primarios y otros secundarios, pero independientemente del origen, la lipidosis hepática se define como la acumulación anormal de lípidos en el hepatocito. Por su relevancia en la patogenia de muchas enfermedades, la lipidosis hepática es un tema que continúa investigándose tanto en el hombre como en los animales ^(1,2,3).

Terminología

Antes de describir en detalle la patogenia de la lipidosis hepática es necesario revisar brevemente la terminología que con más frecuencia se utiliza para describir el cúmulo de grasa en cualquier tejido.

Por muchos años se han empleado los términos "degeneración grasa," "lipidosis," "cambio grasa" y "esteatosis"⁽⁴⁾ para describir cúmulos de lípido dentro del citoplasma de las células. Sin embargo, algunos autores de renombre como Cotran *et al.*⁽¹⁾ prefieren utilizar el término "cambio grasa" en lugar de "degeneración grasa", ya que mencionan que la acumulación de lípidos dentro de la célula no siempre implica un proceso degenerativo en la célula. De la misma forma, otros autores prefieren este término al de "infiltración grasa" ya que el cúmulo de grasa dentro del citoplasma no es el resultado de una infiltración en el sentido estricto de la palabra. Trigo y Mateos explican que un proceso infiltrativo es la acumulación de un metabolito en el espacio extracelular, y en el caso de los lípidos, estos se encuentran en el citoplasma celular.

Esteatosis es otro término comúnmente utilizado en patología para describir en forma genérica la presencia de lípidos en los tejidos. Este término tiene dos acepciones diferentes, en el primer caso esteatosis se utiliza para denotar acumulación anormal de grasa dentro del citoplasma de células, por lo que esta acepción es un auténtico sinónimo de lipidosis. En su segunda acepción, el término de esteatosis se utiliza para definir una acumulación excesiva de grasa fuera de las células parenquimatosas, como ocurre en la obesidad, cuando el tejido adiposo o tejido graso aumenta de volumen y densidad. Esteatosis también se utiliza como sinónimo de lipomatosis, vocablo utilizado particularmente en medicina veterinaria para designar la acumulación excesiva de grasa en el tejido muscular^(2,3,4). Por último, esteatosis extracelular ocurre cuando un tejido atrofiado es reemplazado por conglomerados de células de grasa o adipocitos como sucede en la atrofia de músculo o glándulas exócrinas⁽⁵⁾.

Finalmente, el término como lipodistrofia es utilizado para describir alteraciones generalmente de origen genético que resultan en un metabolismo de la grasa que provoca acúmulo de lípidos en el citoplasma de las células.

Debido a todas estas diferencias semánticas y a la multiplicidad de términos médicos utilizados para describir una acumulación anormal de grasa en las células o tejidos, Jones *et al.*⁽⁵⁾ proponen utilizar el término “cambio graso” para describir las lesiones sin tomar en cuenta si el proceso es degenerativo, infiltrativo o simplemente un reemplazo de grasa en tejidos atrofiados. También se explica que la infiltración grasa describe la llegada de grasa en el intersticio del tejido conectivo de órganos que normalmente no contienen cantidades apreciables de tejido adiposo y la degeneración grasa se da cuando hay degeneración de mielina y se produce grasa.

Para efecto de claridad, en este trabajo se utilizan el término cambio graso para describir una alteración morfológica caracterizada por acumulación excesiva de grasa en el hígado, mientras que el término “lipidosis hepática” es utilizado para describir en el individuo una enfermedad caracterizada por cambio graso en el hígado. En ambos términos se asume que la acumulación excesiva de lípidos en el hígado presupone la presencia de una alteración en la fisiología celular del hepatocito.

3. FISOPATOLOGÍA DE LA LIPIDOSIS HEPÁTICA

Aunque la lipidosis hepática es un hallazgo común, todavía existen enigmas sobre el origen de las anomalías metabólicas responsables de la acumulación excesiva de lípidos en el hígado. Debido a que la patogenia de la lipidosis es multifactorial, es necesario revisar brevemente los mecanismos normales del metabolismo de las grasas.

Metabolismo lipídico

Las grasas de los alimentos están constituidas principalmente por triglicéridos (grasa neutra) y por colesterol y fosfolípidos en menor cantidad. Como primer paso en la digestión, las grasas al llegar al intestino son emulsificadas por la bilis, fragmentándose en pequeños glóbulos lipídicos, lo que aumenta notablemente la superficie de contacto entre estos lípidos y sus enzimas correspondientes llamadas lipasas. Estas enzimas desdoblan a los triglicéridos (tres moléculas de ácidos grasos unidas a una de glicerol) y al colesterol del alimento, en ácidos grasos y monoglicéridos, mismos que al pasar por las células intestinales, son nuevamente transformados a triglicéridos. Una vez absorbidos en el intestino, los triglicéridos intestinales se combinan con proteínas, generalmente albumina, y pasan a la linfa en forma de diminutas gotas (0.08- 0.5 μ m) llamadas quilomicrones, los cuales son

nalmente vertidos a la circulación sanguínea a través el conducto linfático torácico. La permanencia de los quilomicrones en el torrente circulatorio es breve, ya que estos son rápidamente removidos de la sangre en un proceso bioquímico catalizado por la enzima lipasa lipoproteica. Esta enzima es particularmente abundante en células endoteliales del hígado y del tejido adiposo en donde los triglicéridos son hidrolizados a ácidos grasos y glicerol y transferidos rápidamente por la membrana celular hacia al interior de los hepatocitos y adipocitos⁽⁵⁾.

Una vez dentro de los hepatocitos y adipocitos, los triglicéridos son almacenados como fuente importante de energía para exportación a otros tejidos⁽⁶⁾. El hígado y el tejido adiposo son los principales almacenes de grasa en el organismo, estimándose que alrededor del 80% del volumen de un adipocito está constituido por triglicéridos. Esta es una de las formas más eficientes de almacenamiento de energía en el organismo ya que los lípidos almacenados, aunque son de molécula pequeña, tienen la facultad de liberar gran cantidad de energía^(7,8).

El movimiento y transporte de lípidos entre diferentes órganos o compartimentos es un proceso complejo y altamente regulado que requiere de varias enzimas, hormonas y substratos. Por ejemplo, cuando hay gran demanda de energía, la enzima lipasa sensible a hormonas (LHS) promueve la hidrolización y liberación de ácidos grasos de los tejidos hacia la sangre bloqueando a su vez la actividad enzimática de la lipasa proteica. Una vez hidrolizados, los ácidos grasos se combinan con la albúmina plasmática formándose así los llamados "ácidos grasos libres." La vida media de los ácidos grasos libres en la sangre es sólo de unos tres minutos ya que son rápidamente absorbidos por células de varios órganos incluyendo el hígado. Una vez

entro de los hepatocitos, los ácidos grasos libres son nuevamente metabolizados a triglicéridos en donde se almacenan como fuente de energía, tanto para el metabolismo local del hígado, como para la exportación por vía sanguínea a órganos distantes.

Por otro lado el movimiento de lípidos entre la sangre y los tejidos, para ser utilizados como fuente de energía, está íntimamente relacionado con el metabolismo de los carbohidratos y por lo tanto con la insulina^(7,8).

La secreción de insulina es estimulada por la hormona inhibidora gástrica y otras hormonas entéricas que se liberan al momento de ingerir alimentos. Una vez en la sangre, la insulina activa a los hepatocitos y a las células de otros tejidos preparándolos para la llegada de glucosa proveniente de los intestinos. La mayoría de la glucosa absorbida por los intestinos es transformada a glucógeno y almacenada en el hígado como fuente adicional de energía. Debido a su capacidad limitada para almacenar glucógeno, el hígado utiliza una vía alterna de almacenamiento de energía a partir de carbohidratos mediante la cual la glucosa es transformada a ácidos grasos por los hepatocitos^(7,8).

Los factores nutricionales necesarios para el metabolismo normal de los lípidos son los agentes lipotrópicos. Estos son colina, metionina, mioinositol, y la Vitamina B12.

El metabolismo de los ácidos grasos en el hígado está gobernado por tres mecanismos importantes los cuales mantienen una estrecha relación con el estado de nutrición del animal: 1. En etapas de postpandrio o de alimentación, cuando el nivel de glucosa es elevado, los ácidos grasos se esterifican en triglicéridos para almacenamiento y reserva de energía; 2. Cuando los niveles de triglicéridos son altos, los ácidos grasos son utilizados para la formación de ATP mediante el proceso de β -

oxidación, proceso que se da dentro de la mitocondria en el cual entran ácidos grasos para obtener Acetil CoA y así poder ser utilizados en el ciclo del ácido tricarboxílico. Para que el proceso de la β -oxidación se pueda realizar, es necesario transportar los ácidos grasos dentro de la mitocondria utilizándose la carnitina como transportador del citoplasma hacia el organelo. 3. Cuando los niveles de azúcar son bajos como ocurre en emaciación o en la *Diabetes mellitus* por falta de transporte de glucosa hacia el interior de la célula, los ácidos grasos pueden transformarse en cuerpos cetónicos, otra fuente importante de energía. Al mismo tiempo, cuando hay sobre producción de Acetil CoA mediante la oxidación de ácidos grasos, ésta en lugar de ser utilizada para la formación de ATP, es transformada a acetoacetato que es un cuerpo cetónico. Esta forma de energía puede ser utilizada por tejidos extrahepáticos como el corazón, músculo, riñones o hasta por el sistema nervioso central (SNC)^(7,8,9).

Otra función hepática en el metabolismo de las grasas es la formación de lipoproteínas mediante las cuales ácidos grasos, colesterol y otros compuestos lipídicos pueden ser fácilmente transportados en la sangre⁽⁹⁾.

El contenido lipídico del plasma está constituido principalmente por colesterol, triglicéridos y fosfolípidos. La insolubilidad de estos productos tiene que ser modificada para que puedan estar en la circulación sanguínea, por lo que es necesaria la formación de lipoproteínas. Existen diferentes tipos de lipoproteínas que son los quilomicrones, las lipoproteínas de muy baja densidad (LMBD), las lipoproteínas de baja densidad (LBD) y las lipoproteínas de alta densidad (LAD). Cada una de estas lipoproteínas contienen partículas heterogéneas respecto a la composición química y a su metabolismo y esta composición determina su uso. El intestino y el hígado son los

tejidos en donde se lleva a cabo la síntesis de lipoproteínas y a continuación se describe cada una de estas.

Los quilomicrones son sintetizados en los enterocitos durante la absorción del alimento. Los ácidos grasos libres son tomados por los enterocitos para ser reesterificados a monoglicéridos que combinados con colesterol y fosfolípidos forman los quilomicrones⁽⁹⁾.

Las LMBD son producidas en el intestino y en el hígado y están formadas principalmente por altas concentraciones de triglicéridos y concentraciones moderadas de colesterol y fosfolípidos. Son la forma principal de transportación de los triglicéridos del hígado hacia el tejido adiposo. Durante el metabolismo de las LMBD son generadas las lipoproteínas de densidad intermedia (LDI), las cuales se forman de la liberación de triglicéridos por parte de las LMBD, éstas son excretadas por el hígado y son lipolisadas para formar LBD^(7,9).

Las LBD, como ya se explicó, son LDI que soltaron ya la mayoría de los triglicéridos, dejando, por lo tanto, una elevada concentración de fosfolípidos.

Las LAD son sintetizadas en el hígado y en el intestino y contienen una alta concentración de proteínas y una baja concentración de colesterol y fosfolípidos, los cuales son soltados por los quilomicrones y las LMBD durante la hidrólisis de los triglicéridos⁽⁶⁾. Estas lipoproteínas son un reservorio para colesterol, el cual es transportado hacia el hígado para que sea excretado, degradado o reutilizado⁽⁹⁾.

La síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (LMBD) es otro de los mecanismos mediante el cual el hígado transporta y elimina triglicéridos. La síntesis y el transporte de lipoproteínas hacia afuera del hepatocito son procesos que necesitan

de energía y desde luego de ATP⁽⁹⁾.

Patogenia de la lipidosis hepática

Debido a que la absorción, síntesis, utilización y movilización de lípidos en el hígado está regulada por numerosos procesos bioquímicos, es fácil darse cuenta que la lipidosis hepática puede originarse a partir de distintas fallas fisiológicas. En una forma simplificada, la lipidosis hepática puede deberse a una exagerada entrada de lípidos o carbohidratos al hígado, una exagerada síntesis o almacenamiento de lípidos, o a una falla en la movilización o secreción de lípidos del hígado hacia la sangre⁽¹⁰⁾.

Las teorías que se han propuesto para entender la patogenia del hígado graso están relacionadas con trastornos en la fisiología normal de la síntesis y la secreción hepática de los triglicéridos. Además de los daños fisiológicos y bioquímicos en la regulación, también intervienen los trastornos que se presentan en los diferentes pasos para la síntesis, transportación y excreción de lipoproteínas y apoproteínas⁽¹¹⁾.

El desbalance que se causa entre la cantidad de triglicéridos sintetizados y la cantidad de triglicéridos excretados está relacionado con la cantidad de ácidos grasos que llegan al hígado; este nivel se ve incrementado por un aumento de los ácidos grasos, un incremento en la síntesis de ácidos grasos o algún trastorno en la oxidación mitocondrial de estos⁽⁹⁾.

Los procesos que pueden causar la acumulación lipídica en el hígado, para comprenderlos mejor, se han dividido en tres mecanismos principales que son: (1) el aumento de la movilización de los ácidos grasos libres hacia el hígado, ya sea por el

umento del consumo de grasas o por el mecanismo de lipólisis en casos de animales con anorexia, (2) la disminución en la habilidad hepática de secretar o de formar lipoproteínas y (3) la disminución de la β -oxidación de los ácidos grasos⁽¹²⁾.

- Incremento en la movilización de los lípidos hacia el hígado.

Existen diversos factores que promueven la movilización de lípidos hacia el hígado entre los que sobresalen el estrés y una de sus secuelas, la anorexia. Por ejemplo, durante el estrés crónico, los niveles de glucosa descienden y causan una disminución en la secreción de insulina y un aumento en la producción de glucagón^(12,13,14). Estos dos procesos causan lipólisis y liberación de ácidos grasos libres en la circulación sanguínea, los cuales llegan finalmente al hígado donde son almacenados en forma de triglicéridos. Cuando el estrés es severo o prolongado, la acumulación de triglicéridos en el hígado aumenta hasta causar una lipidosis hepática. Ejemplos de este tipo de lipidosis hepática se presentan en vacas y yeguas en la etapa periparturienta, al igual que en los gatos⁽¹²⁾. La anorexia, por su parte, causa también la disminución de los niveles de glucosa, entre otras cosas, ocurriendo el mismo proceso que ocasiona el almacenamiento lipídico.

- Alteración en la formación y excreción de lipoproteínas.

Como se mencionó anteriormente, uno de los principales mecanismos por medio del cual el hígado elimina triglicéridos es la formación de lipoproteínas de muy baja densidad (LMBD). En la lipidosis hepática la formación o la unión de las proteínas

transportadoras o apoproteínas, pueden estar alteradas ^(12,13,15).

El proceso de anorexia también ocasiona la disminución de proteínas necesarias para el transporte de las grasas hacia fuera del hígado. Normalmente las grasas son transportadas hacia la circulación por medio de apoproteínas que se adhieren a los lípidos para formar lipoproteínas y de esta forma ser excretadas del hígado, al no existir una suficiente cantidad de apoproteínas, el hígado acumula a los triglicéridos ⁽¹²⁾.

Cualquier defecto que interfiera con la unión, el transporte intracelular o la secreción de triglicéridos en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (LMBD) también puede provocar la presentación de hígado graso. Estos defectos están relacionados con la inhibición en el transporte de las LMBD del retículo endoplásmico al aparato de Golgi, y el deterioro en la exocitosis de las LMBD ⁽¹²⁾.

Por otro lado ya se mencionó que la síntesis y el transporte de lipoproteínas hacia afuera del hepatocito es un proceso que requiere de energía. Por lo tanto cualquier trastorno o inhibición en la síntesis proteica, fosfolipídica o de ATP es factor importante en la patogenia de la lipidosis hepática ⁽¹²⁾.

- Impedimento en la oxidación de los ácidos grasos.

La deficiencia de aminoácidos como la lisina y la metionina hace que disminuyan los niveles de carnitina, una amina cuaternaria sintetizada por los aminoácidos anteriores en la membrana mitocondrial de los hepatocitos. Al verse disminuido el nivel normal de carnitina, la transportación de los ácidos grasos dentro de la mitocondria es impedida, por lo que la β -oxidación no se realiza impidiéndose la oxidación de los

cidos grasos^(15,16).

El daño de los peroxisomas hepáticos, organelos que intervienen en la oxidación lipídica, también pueden ocasionar problemas en el proceso⁽¹²⁾.

4. ENFERMEDADES DEL HOMBRE CARACTERIZADAS POR LA PRESENTACIÓN DE LIPIDOSIS HEPÁTICA

La lipidosis hepática es una lesión frecuentemente encontrada en material de autopsias y necropsias tanto en el hombre como en los animales domésticos. En ambos casos, la lipidosis puede ser primaria o secundaria. La lipidosis hepática en el hombre cobra particular importancia en el alcoholismo, disfunciones metabólicas, endocrinas y nutricionales⁽⁴⁾. A continuación se describen brevemente dos ejemplos de enfermedades importantes en medicina humana, el alcoholismo y la enfermedad de Kawasaki, enfermedades de tipo social que tienen como hallazgo común la presencia de hígado graso como parte fundamental de sus cuadros clínicos y patológicos.

Alcoholismo

En el caso del alcoholismo existen dos procesos causantes de lesiones hepáticas, uno caracterizado por cambio graso y otro causante de un proceso inflamatorio conocido como hepatitis alcohólica. Estos dos procesos patológicos

unque generalmente ocurren juntos, son independientes en su patogenia. La lipidosis es uno de los primeros cambios que resultan del daño tóxico del alcohol al hepatocito⁽⁴⁾. La acumulación de grasa en las células hepáticas comienza con la formación de pequeñas gotas de grasa en los hepatocitos de la región centrolobulillar o periportal (zona 3). Con el paso del tiempo y el aumento en la severidad del daño celular, estas gotas de grasa confluyen unas con otras formando grandes glóbulos lipídicos en el citoplasma desplazando el núcleo hacia la periferia. Más tarde, el cambio graso se extiende también de la región centrolobulillar a la zona media (zona 2) hasta llegar a las áreas periportales (zona 1)^(4,17).

Cuando el cambio graso avanza hacia una degeneración celular irreversible y la célula llega al llamado "punto de no retorno," el hepatocito finalmente pasa a un estado de necrosis o muerte celular. Como respuesta a la desaparición de estos hepatocitos por necrosis y debido a la capacidad de reparación del hígado, los hepatocitos restantes proliferan a través de un mecanismo de hiperplasia formando nódulos de tejido hepático. A este proceso se le denomina hiperplasia nodular.

Los cambios de lipidosis, necrosis e hiperplasia nodular van también acompañados de fibrosis perivenular y perisinusoidal la cual progresa si el daño celular persiste, a una fibrosis difusa y atrofia el hígado para terminar finalmente en la típica cirrosis hepática del alcoholismo crónico⁽¹⁷⁾.

La patogenia de la lipidosis hepática por alcoholismo se debe a que el alcohol origina un incremento en la lipólisis de la grasa aumentando por lo tanto la llegada de ácidos grasos al hígado. También se debe a una disminución en la oxidación de los ácidos grasos, aumento en la formación de triglicéridos y disminución en la salida de

as lipoproteínas del hepatocito debido al daño celular⁽¹⁷⁾.

• Enfermedad de Kwashiorkor

La lipidosis hepática es un cambio característico en el hígado de humanos con Kwashiorkor, síndrome que se presenta en niños en estado severo de malnutrición después de haber dejado de ser amamantados por sus madres. En su forma clásica, los niños con este síndrome, presentan un estado de malnutrición severo con un abdomen enormemente distendido. El síndrome de Kwashiorkor se presenta con mayor frecuencia en los países de África y Asia y en mucho menor grado en Latinoamérica en donde se le denomina simplemente como "Síndrome de malnutrición calórica y proteica⁽¹⁸⁾."

Uno de los cambios morfológicos más notables en el síndrome de Kwashiorkor, es la lipidosis hepática la cual está asociada principalmente a la deficiencia proteica. En este síndrome las vacuolas de grasa en la célula son pequeñas situándose preferentemente en los hepatocitos de la periferia de los lobulillos (zona 1). En casos severos las vacuolas se van agrandando pudiendo afectar también hepatocitos de otras zonas lobulillares⁽¹⁹⁾. La acumulación de triglicéridos o grasa dentro del hepatocito en individuos con Kwashiorkor se debe a dos mecanismos principales. El primero debido a una movilización exagerada de ácidos grasos de los tejidos adiposos hacia el hígado y el segundo debido a la deficiencia proteica en donde el hígado es incapaz de sintetizar las apoproteínas necesarias para el transporte de la grasa fuera del hepatocito hacia la circulación sanguínea⁽¹⁸⁾.

A pesar de que los cambios morfológicos en el hígado del niño con Kwashiorkor son extensos, la mayoría de las funciones del hígado se mantienen dentro de los límites normales y sólo ocasionalmente se produce falla hepática severa⁽¹⁸⁾.

La lipidosis hepática va acompañada de una notable baja en la síntesis de proteína causando una severa hipoproteinemia lo que a su vez causa anasarca observándose en la distensión abdominal típica del síndrome de Kwashiorkor⁽¹⁸⁾.

ENFERMEDADES DE LOS ANIMALES DOMÉSTICOS CARACTERIZADAS POR LA PRESENTACIÓN DE LIPIDOSIS HEPÁTICA

En medicina veterinaria existen diferentes síndromes que presentan cambio de uso como lesión importante y que explican en parte la signología en los animales domésticos afectados⁽¹⁶⁾.

Síndromes en bovinos

En los bovinos existen diferentes síndromes clínicos asociados con hígado graso como la cetosis bovina, el síndrome de la vaca gorda, la toxemia de la preñez y el síndrome de lipidosis hepática en vacas periparturientas^(20,21).

En vacas lactantes o en las últimas etapas de la gestación los requerimientos energéticos aumentan notablemente, existiendo movilización rápida de grasa de los tejidos hacia el hígado. En algunas vacas la llegada excesiva de ácidos grasos al hígado sobrepasa los niveles que este órgano es capaz de procesar, lo que resulta en un cúmulo excesivo de grasa dentro de los hepatocitos^(20,21).

El síndrome de lipidosis hepática bovina, el cual se presenta en vacas obesas productoras de leche, se da cuando por alguna causa fisiopatológica, como lo puede ser retención placentaria, metritis, mastitis, displacia abomasal, etc. el animal deja de comer provocándose así la lipidosis hepática^(2,21).

Síndrome en Ponis

La hiperlipemia equina es una enfermedad parecida al síndrome de lipidosis hepática bovina, que se presenta exclusivamente en ponis. Las hembras gestantes o lactantes, con condición obesa, dejan de alimentarse ya sea debido a alguna enfermedad o a la disminución abrupta de la disponibilidad de alimento. Debido a esto habrá una movilización excesiva de grasas pudiéndose causar la muerte del animal en una semana⁽²⁾.

Síndromes en aves productoras

La lipidosis hepática también se ha encontrado en gallinas ponedoras, pollos de engorde y recientemente en pavos. Dentro de los procesos encontrados en aves están el síndrome del hígado graso y el síndrome del hígado graso hemorrágico. Este último se da principalmente en gallinas de postura confinadas en jaulas alimentadas con dietas altas en energía. Las dos presentaciones están íntimamente relacionadas y la diferencia recae en que en la primera la producción de huevo baja y hay poca mortalidad mientras que en el síndrome del hígado graso hemorrágico no se llega a notar la disminución en la producción, pero existe alta mortalidad. Este último llega a afectar a gallinas viejas y obesas causando su muerte debido a la hemorragia masiva del hígado. La causa de la hemorragia no se conoce muy bien todavía, pero se presupone que es debido a que la grasa excesiva debilita los vasos sanguíneos hepáticos^(22,23).

El síndrome de lipidosis hepática de los pavos reportado por Gadzdzinski, et al. en 1994 presenta lesiones similares a las entidades anteriores⁽²⁴⁾.

Existe otro proceso caracterizado por degeneración grasa del hígado y del riñón que se presenta en gallinas de postura así como en pollos de engorda entre los 10 y 40 días de edad. Este síndrome llamado “hígado y riñón graso” es causado por una deficiencia de biotina en aves alimentadas con dietas a base de trigo. Aparentemente, el estrés es un factor desencadenante en este proceso. Se piensa que la deficiencia de biotina restringe la gluconeogénesis lo que hace que se aumente la conversión de piruvato a ácidos grasos⁽²²⁾.

Síndrome en gatos

Un importante síndrome de lipidosis hepática en gatos fue originalmente descrito en 1977 por Barsanti *et al.*⁽²⁵⁾. Este síndrome conocido como “lipidosis hepática idiopática felina” se presenta en gatos, los cuales, por alguna razón todavía no establecida, pero relacionada a un proceso de estrés⁽⁶⁾, dejan de comer lo cual provoca fallas importantes en el metabolismo lipídico. Esta falla en el metabolismo induce una lipidosis hepática severa la cual en gatos no tratados con terapias nutricionales agresivas tiene una mortalidad alta⁽¹³⁾. La patogenia y lesiones de este síndrome felino son ampliamente descritos en la siguiente sección.

6. LIPIDOSIS HEPÁTICA FELINA.

La patogenia de muchas de las enfermedades hepáticas de los gatos es difícil de entender debido al pobre conocimiento que se tiene sobre la fisiología del hígado felino. En los últimos años se han encontrado algunas diferencias anatómicas importantes que comienzan a explicar la razón por la cual el gato es más susceptible a las enfermedades hepáticas en comparación a otras especies de animales domésticos. Una diferencia anatómica importante en el hígado de los gatos es que el ducto pancreático se une con el ducto biliar antes de entrar al duodeno. Esta estrecha relación anatómica hace que cualquier alteración en el hígado o en el árbol biliar esté generalmente asociada a problemas pancreáticos⁽²⁶⁾.

Otra peculiaridad es que el gato tiene requerimientos proteicos de mantenimiento (20% de las kcal de la dieta) mayores en comparación de los perros y que los demás mamíferos (4 a 8% de las kcal de la dieta); además de que le es más difícil digerir las proteínas de las dietas comerciales⁽²⁷⁾.

Con respecto al metabolismo, el hígado felino también difiere del de las demás especies de dos formas: 1) En el hígado felino existe una deficiencia relativa de glucoronil transferasa, lo cual afecta la habilidad del gato para metabolizar muchos fármacos y 2) existe incapacidad para sintetizar la arginina, aminoácido esencial que forma parte integral del ciclo de urea, que interviene en la conversión de amoníaco en urea. Estas dos diferencias fisiológicas, particulares de los gatos, constituyen parte

importante en la patogenia de muchas enfermedades hepáticas felinas⁽²⁶⁾.

Otra diferencia con relación a las demás especies es que los gatos parecen estar en un estado de gluconeogénesis continua además de que el glucagón y la insulina responden menos a la glucosa en los gatos que en otras especies^(26,27).

En el caso de los felinos, la lipidosis hepática puede estar relacionada a una patología previa como *Diabetes mellitus*, pancreatitis, enfermedad intestinal inflamatoria, o colangiohepatitis entre otras⁽¹⁰⁾. En estos casos la acumulación de lípidos en los hepatocitos es causada por este proceso patológico previo y es por lo tanto una lipidosis secundaria. Por el contrario, cuando el animal presenta hígado graso en ausencia de problemas o enfermedades concurrentes, la lipidosis hepática es considerada como idiopática⁽¹²⁾.

A continuación se revisan brevemente estas dos formas de lipidosis hepática felina.

Lipidosis hepática secundaria.

Existen varias condiciones patológicas que pueden provocar la acumulación anormal de lípidos en el hígado de los gatos y en este caso la lipidosis hepática se considera de tipo secundario.

Entre las condiciones más conocidas que causan lipidosis secundaria en los gatos figuran la *Diabetes mellitus*, pancreatitis, colangiohepatitis, enfermedad intestinal inflamatoria, etc.^(10,37).

Estas condiciones pueden afectar el metabolismo hepático en diferentes formas, favoreciéndose así la acumulación de triglicéridos.

Lipidosis hepática secundaria relacionada a *Diabetes mellitus*

La *Diabetes mellitus* es una enfermedad metabólica importante tanto en humanos como en animales domésticos que se caracteriza por la deficiencia o actividad de la hormona insulina. En los gatos como en otras especies la lipidosis se relaciona con la deficiencia de insulina y un metabolismo anormal de glúcidos y grasas. Se ha encontrado que la insulina estimula a la lipasa proteica, enzima que cataliza la hidrólisis de los ácidos grasos a triglicéridos y así estos se integran al tejido adiposo. Al estar bajos los niveles de insulina, los ácidos grasos circulantes no se integran al tejido adiposo y regresan al hígado en donde son acumulados^(10,27).

Por otro lado, los bajos niveles de insulina estimulan a la lipasa sensible a hormonas, enzima que estimula la lipólisis. Esto ocasiona que el volumen normal de los ácidos grasos circulantes aumente todavía más, favoreciendo la formación de hígado graso en los gatos afectados. Además la síntesis lipoproteica se ve disminuida debido a la limitación de ATP por lo que no hay transportación de ácidos grasos hacia afuera del hígado⁽⁸⁾.

Lipidosis hepática secundaria relacionada a la pancreatitis

Existe una asociación clara entre la pancreatitis aguda y la lipidosis hepática en los gatos y a pesar de que no se conoce todavía la patogenia en común hay asociaciones que se conocen^(10,42).

Este tipo de pancreatitis se caracteriza por una inflamación de la porción exócrina del páncreas ocasionando la salida de enzimas, toxinas y sustancias vasoactivas lo que causa una autodigestión de los tejidos pancreáticos y peripancreáticos, además de daño hepático^(2,10). La pancreatitis aguda, una enfermedad que causa mucho dolor, provoca un estado de estrés suficientemente fuerte como para que el gato caiga en anorexia severa, factor central en el metabolismo normal de lípidos y causante de lipidosis hepática⁽⁴²⁾. El hallazgo comúnmente encontrado en el hígado de gatos con pancreatitis aguda es la lipidosis hepática, aunque se puede llegar a observar necrosis y colangiohepatitis⁽¹⁰⁾.

Lipidosis hepática secundaria relacionada a enfermedades infecciosas

La respuesta inflamatoria, independientemente de su causa o de su localización anatómica, también puede causar lipidosis hepática en los gatos. Se ha reconocido que una respuesta no específica de la inflamación suprime la actividad de la enzima peroxisomal, la cual interviene en la oxidación de los ácidos grasos. Se piensa que éste mecanismo pudiera ser el responsable de la lipidosis hepática frecuentemente observada en gatos con "enfermedad intestinal inflamatoria"^(11,27). Por otro lado también se ha encontrado que ciertas toxinas bacterianas anaeróbicas pueden producir lipidosis hepática al ser absorbidas en el intestino cuando hay cambios en la permeabilidad de la mucosa entérica como ocurre en la enteritis linfoplasmocítica crónica de los gatos. Aunque se desconoce la patogenia de este proceso también se ha descrito en medicina humana⁽²⁷⁾.

Lipidosis hepática secundaria relacionada con hipertiroidismo felino

La lipidosis hepática también se observa esporádicamente en gatos con hipertiroidismo. La asociación entre estos dos padecimientos no se conoce bien, pero se piensa que posiblemente está relacionada a la anorexia y a la pérdida de peso en la que caen los gatos con hipertiroidismo^(10,27). Por otro lado la cantidad excesiva de la hormona tiroidea puede producir un efecto tóxico en el hígado⁽¹⁰⁾.

Lipidosis hepática secundaria relacionada a anoxia

La síntesis y transporte de las lipoproteínas dependen directamente del metabolismo de oxidación de las grasas por lo que cualquier mecanismo que provoque hipoxia en los hepatocitos provoca a su vez la acumulación de triglicéridos en el hígado. Las causas más comunes de hipoxia hepatocelelular son anemia y congestión venosa pasiva⁽¹¹⁾. En el primer caso la falta de oxigenación de los hepatocitos se debe a una baja en el número de eritrocitos o en sus niveles de hemoglobina, mientras que en la congestión pasiva, la hipoxia se debe a una reducción en la circulación de la sangre en los acines hepáticos⁽¹¹⁾.

Lipidosis hepática secundaria relacionada con toxinas

Existen varios fármacos, químicos y toxinas vegetales que pueden producir lipidosis hepática si el gato es expuesto de forma crónica a pequeñas cantidades de estos^(11,27).

Lipidosis hepática idiopática felina

En contraste con la lipidosis hepática secundaria en donde existe una enfermedad o padecimiento como factor desencadenante, en la lipidosis hepática idiopática felina este proceso se lleva a cabo en gatos aparentemente normales ⁽¹²⁾. La lipidosis hepática idiopática felina o también llamada "síndrome del hígado graso felino" fue reportada por primera vez por Barsanti *et al.* en 1977 ⁽²⁵⁾. A partir de entonces este síndrome ha sido reconocido como una de las causas más importantes de muerte en gatos de Norteamérica ^(11,12).

El síndrome se presenta en gatos generalmente obesos que presentan, después de un proceso severo de estrés ⁽⁶⁾, anorexia por un periodo variable de tiempo. El estrés y la anorexia producen una restricción severa de proteínas y carbohidratos por lo que a través de la lipólisis se moviliza gran cantidad de energía del tejido adiposo hacia el hígado. Esta energía es almacenada por los hepatocitos en forma de triglicéridos hepáticos ^(8,26,30). Por otro lado, la deficiencia de proteínas impide la unión de los ácidos grasos con las apoproteínas para ser trasladados fuera del hígado, acumulándose la grasa en los hepatocitos y produciéndose así el hígado graso. Se considera que la lipidosis hepática en el caso de los gatos es multifactorial abarcando más de un proceso bioquímico anormal durante el acúmulo de grasa dentro de los hepatocitos.

El consumo excesivo de dietas ricas en grasas o carbohidratos pueden ocasionar la acumulación de triglicéridos. La obesidad ocasiona gran movilización de ácidos grasos libres de los adipocitos, los cuales la mayoría se dirigen hacia el hígado. Un hígado normal es capaz de tomar los ácidos grasos libres y reesterificarlos a triglicéridos en el momento que la cantidad de ácidos grasos exceda sus necesidades

energéticas, o su capacidad de formar lipoproteínas. En circunstancias normales esta situación desencadena que la insulina suprima la lipólisis mediante la acción de la HSL. Sin embargo cuando hay obesidad, la habilidad de la insulina de suprimir la lipólisis no es suficiente. En gatos obesos, por alguna razón no bien determinada, el riesgo de adquirir lipidosis hepática se incrementa en el momento en que el animal cae en anorexia⁽¹⁾.

El ayuno por más de dos semanas o la mala nutrición crónica, conduce a la presentación de lipidosis hepática. La lipólisis es inducida mediante la estimulación de la LHS la cual se activa por los bajos niveles de glucosa, concentraciones bajas de insulina y el incremento de glucagón, hormona del crecimiento, corticosteroides además del aumento del tono simpático ^(11,14,31). Los ácidos grasos liberados en forma de ácidos grasos no esterificados (NEFA), se dirigen hacia el hígado para ser oxidados a cuerpos cetónicos o reesterificados a triglicéridos. Los cuerpos cetónicos son utilizados como energía por el SNC y los triglicéridos son exportados como LMBD para ser distribuidos en todo el sistema. La capacidad hepática para la oxidación y la formación de cuerpos cetónicos es limitada y lenta, por lo que se crea un bloqueo metabólico favoreciendo la reesterificación de los triglicéridos. Cuando los niveles de nutrientes se reducen en el organismo, la disponibilidad de proteínas, colina, y otros factores importantes para la síntesis de lipoproteínas y apoproteínas, también se reduce, por lo que el estancamiento de triglicéridos en el hígado se ve favorecido⁽¹⁾.

Por ejemplo, al haber deficiencia de arginina, aminoácido esencial en los gatos, se bloquea la formación de lipoproteínas. Esto sucede debido a que su deficiencia incrementa las concentraciones de carbamoil fosfatasa, la cual al metabolizarse en

do orótico interfiere en la síntesis lipoproteica⁽¹⁵⁾.

El hígado es capaz de suplementar los requerimientos energéticos del músculo y el SNC mediante el metabolismo lipídico y la formación de cuerpos cetónicos cuando está en ayuno completo. Con esta fuente de energía, el animal puede llegar a cubrir hasta el 95% de sus necesidades calóricas. Mediante este tipo de metabolismo, el animal conserva las reservas de glucosa, reduce la necesidad de usar aminoácidos para la gluconeogénesis y conduce a un nivel muy pequeño de acumulación de triglicéridos en el hígado. Sin embargo hay una serie de mecanismos que pueden causar una lipidosis exagerada en respuesta a un ayuno prolongado y que mantienen una estrecha relación con la deficiencia de lipoproteínas, y la capacidad de adaptación del hepatocito para la formación de VLDL. Pero los factores que verdaderamente predisponen al gato a acumular cantidades excesivas de triglicéridos en el hígado, son todavía desconocidos⁽¹³⁾.

Se presupone que la deficiencia sistémica o local de carnitina influye en la predisposición a la formación de lipidosis hepática. La carnitina es una amina biogénica sintetizada en el hígado, a partir de la metionina y lisina, que ayuda a varias enzimas a favorecer la entrada de los ácidos grasos dentro de la mitocondria⁽³²⁾. La carnitina también, facilita la salida de ácidos de cadena corta de la mitocondria y también es encontrada en los peroxisomas asociada a la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga. En humanos la deficiencia de carnitina ha sido relacionada con el hígado graso y se piensa que este mismo mecanismo se presenta en los gatos con el síndrome de lipidosis hepática idiopática felina ya que este tipo de deficiencia está asociado a ayuno prolongado, obesidad, gestación, hipotiroidismo, hipopituitarismo e

hipoadrenocorticismo^(15,33,34).

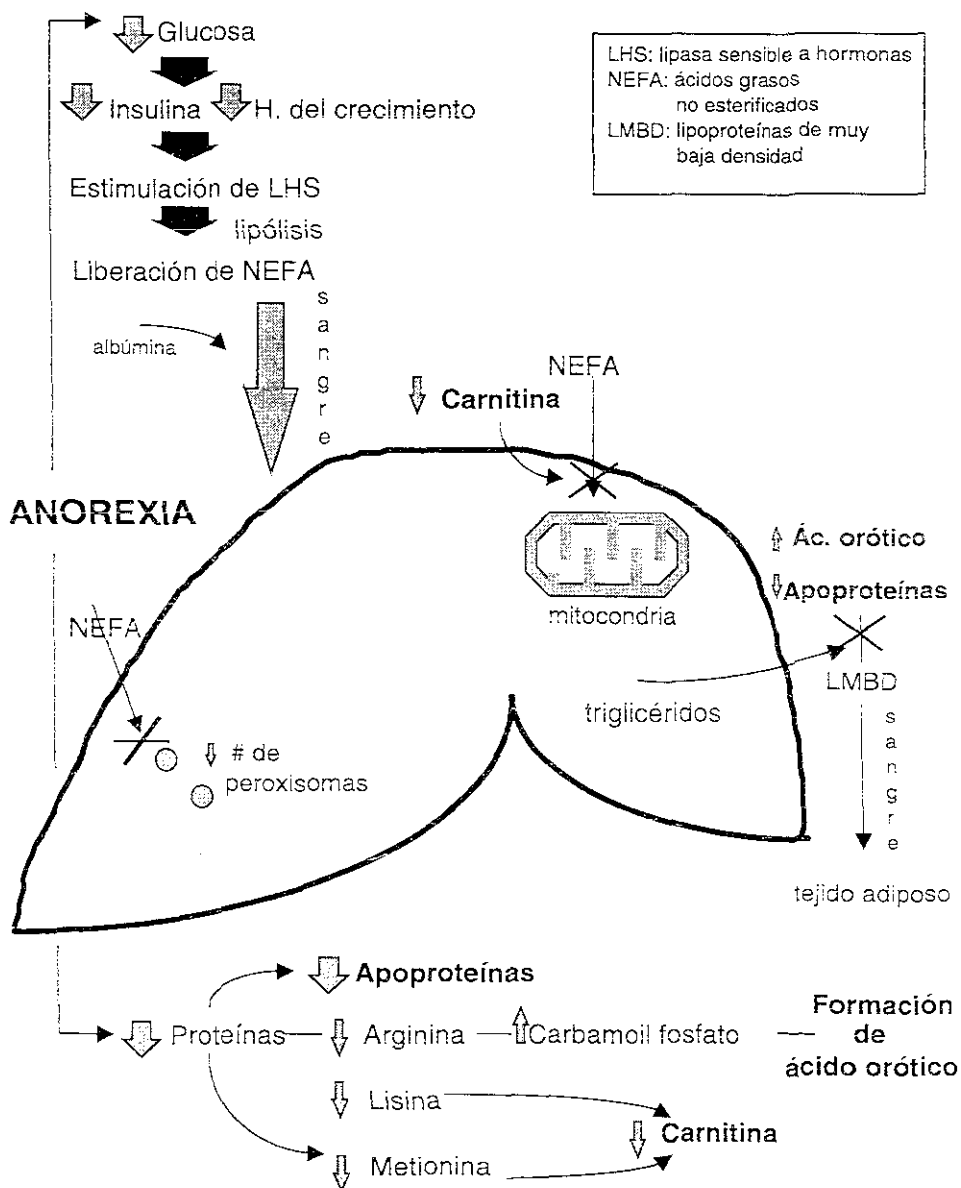
Los peroxisomas son organelos distribuidos en el citoplasma celular, que se presentan en mayor cantidad en los hepatocitos. Estos organelos participan en las funciones de respiración, glucogénesis y en la β -oxidación, por lo que cualquier disfunción de este organelo puede llevar a la formación de hígado graso. En estudios realizados se han encontrado diferencias significativas en la forma y el número de peroxisomas en el hepatocito de animales sanos comparándolos con gatos con lipidosis hepática severa⁽³⁴⁾. **(Fig. 1)**

Signos clínicos

El síndrome se reporta generalmente en gatos obesos, sin predisposición de sexo, en edad adulta, que viven la mayor parte de su vida dentro de una casa. En algunos casos existe el historial de algún episodio que haya causado estrés en el gato seguido casi inmediatamente por un fenómeno de anorexia y de pérdida excesiva de la masa muscular⁽⁶⁾.

El síndrome se caracteriza por pérdida de peso progresiva, depresión, deshidratación e ictericia. La anorexia completa puede durar desde varios días hasta algunas semanas y en algunos casos puede presentarse vómito y diarrea. Siendo el hígado el órgano más afectado por este síndrome, algunos llegan a desarrollar signos de falla hepática severa con signología nerviosa debido a la presencia de hepatoencefalopatía^(12,35,36). En el examen clínico y a la palpación abdominal se puede apreciar en la mayoría de los gatos hepatomegalia marcada⁽³⁶⁾.

Fig. 1 Posible patogenia del Síndrome de lipidosis hepática idiopática felina



- Hallazgos clinicopatológicos

Los siguientes hallazgos clinicopatológicos han sido relacionados con el síndrome de lipidosis hepática idiopática felina. Aunque no todos los hallazgos son consistentes con los casos encontrados en la literatura, estos sirven como base para distinguir al síndrome idiopático del de tipo secundario y de otras patologías hepáticas.

1) Hemograma

A diferencia de las lipidosis secundarias, la forma idiopática de este padecimiento no está asociada a un leucograma alterado ⁽³⁶⁾. Sin embargo hay que tomar en cuenta que algunos gatos con este síndrome pueden presentar un leucograma por estrés y anemia normocítica, normocrómica no regenerativa, de severidad variable. Es común encontrar poiquilocitosis sin ser un hallazgo patognomónico ^(6,11,12,27,29,36,35).

2) Química sanguínea

La concentración de electrolitos séricos depende de la condición del gato, pudiendo presentarse hipopotasemia e hipofosfatemia ⁽³⁶⁾.

Los niveles de la creatinina sérica y la urea están elevados generalmente de manera secundaria a la posible deshidratación o a algún daño renal concurrente. La anorexia puede causar incremento en la actividad de la creatinincinasa debido al desgaste muscular que se causa ⁽¹²⁾.

Los niveles séricos de glucosa y colesterol varían de acuerdo al estado de salud del animal. Generalmente el aumento en el colesterol está relacionado con obstrucción

de los ductos biliares, pancreatitis, insuficiencia renal o *Diabetes mellitus*^(12,29).

Lo que sí es consistente en todos los informes de lipidosis hepática idiopática felina es el aumento de la actividad de la fosfatasa alcalina (ALP), la alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST). Aunque se presenta hiperbilirrubinemia la actividad de la γ -glutamyl transferasa (GGT) permanece generalmente dentro del rango normal⁽³⁶⁾. Es importante señalar que en la mayoría de los reportes se registra que la elevación de la ALP sérica es mayor en la lipidosis hepática idiopática que en cualquier otra enfermedad hepática de los gatos^(9,36).

3) Urianálisis

Hay bilirrubinuria y puede haber lipiduria en el sedimento. El origen de esta lipiduria no ha sido determinado, pero se sospecha que si existe es por vacuolización de los túbulos renales o por cantidades anormales de lípidos circulantes.

– Hallazgos patológicos e histopatológicos

Las causas de acumulación de grasa en el hígado se dividen en cuatro grupos: nutricional, metabólica, tóxica, o anóxica. Las dos primeras causan engrosamiento del hígado y coloración amarilla, y en las dos últimas se observa un hígado de tamaño normal o reducido y necrosis⁽²⁵⁾.

A continuación se presentan los hallazgos comúnmente encontrados en gatos con el síndrome de lipidosis hepática idiopática felina.

1)Examen macroscópico.

La condición corporal de gatos con lipidosis hepática idiopática felina es generalmente obesa por lo que se encuentran grandes depósitos de grasa subcutánea. En la mayoría de los gatos las mucosas y la grasa se encuentran de color amarillo como resultado de ictericia ^(2,3,9).

La lipidosis hepática es un proceso difuso que afecta todo el hígado causando varios cambios en su apariencia normal. El hígado se torna amarillo pálido con consistencia grasosa y friable además de aumentar de tamaño y mostrar bordes redondeados^(2,3,5,11,27). En la mayoría de los casos se puede apreciar un patrón zonal del parénquima hepático, en donde se ve un puntilleo rojo oscuro (zonas normales) entremezclado con zonas simétricas de coloración pálido amarillenta (zonas con lipidosis) ^(1,3,5). **(Fig. 2)** Típicamente, las muestras de hígado flotan al ponerse en formalina debido a su altos contenidos de grasa.

2) Examen microscópico

En el examen microscópico del hígado con lipidosis se observa típicamente una vacuolización del citoplasma de los hepatocitos. De acuerdo al tamaño, las vacuolas se clasifican arbitrariamente en microvacuolas o macrovacuolas y ambos tipos tienden a presentarse consistentemente en los hepatocitos ^(1,2,3,5,9,11,12,36). **(Fig. 3 y 4)**

Las áreas rojo oscuras que se apreciaron macroscópicamente corresponden microscópicamente a hepatocitos normales mientras que las áreas amarillentas corresponden a hepatocitos con lipidosis. Las vacuolas vacías que se observan en los hepatocitos de hígados con lipidosis procesados rutinariamente para histopatología,

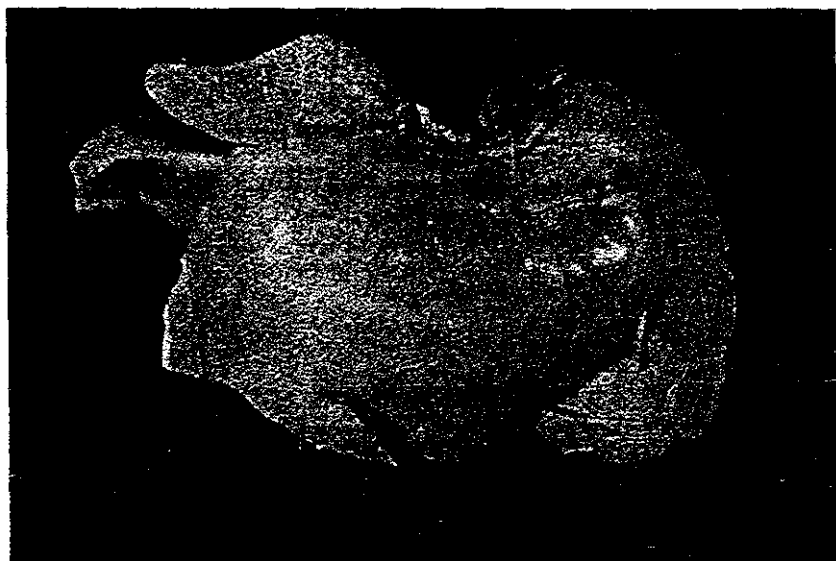


Fig. 2 Hepatomegalia con cambio graso severo y difuso en un gato

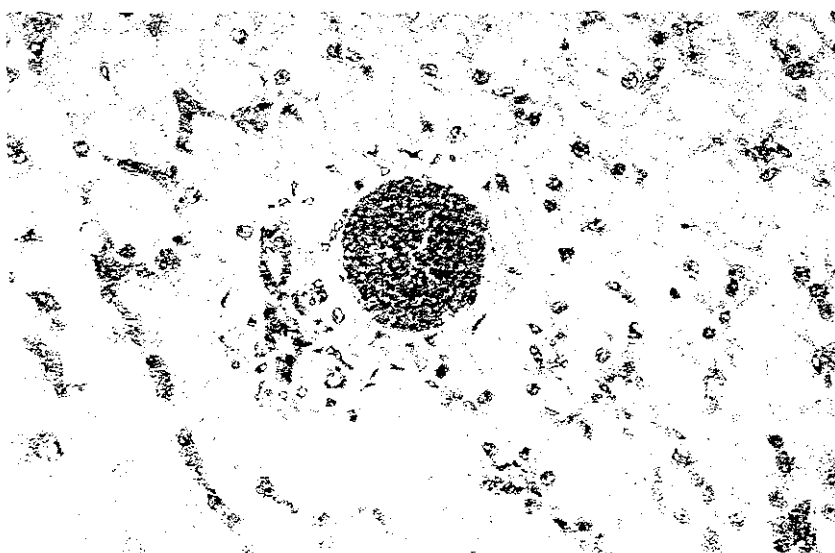


Fig. 3 Microfotografía de hígado de gato con vacuolización de los hepatocitos moderada difusa. H y E.

corresponden a espacios lipídicos que se formaron antes de que se perdiera el lípido con los solventes utilizados en el procesamiento de tejidos. También se llega a apreciar colestasis canalicular.

En casos avanzados de lipidosis hepática el patrón se vuelve difuso, la cantidad y tamaño de las vacuolas por hepatocito aumenta de tal forma que estas llegan a desplazar el núcleo hacia la periferia de la célula. La respuesta inflamatoria en los hígados afectados es muy discreta o nula ya que el síndrome no está asociado a ningún proceso inflamatorio o necrótico^(11,12,27).

Al igual que en otros tejidos con lipidosis, para verificar la naturaleza química de las vacuolas se recomienda histoquímica, utilizando la tinción de rojo oleoso en donde los lípidos se tiñen de color rojo^(12,36). **(Fig. 5 y 6)**

3) Examen ultraestructural

Al realizar el estudio ultraestructural de un hígado graso se encuentran diferencias morfológicas que ayudan a comprender la patogenia de la lipidosis. Center *et al.*⁽³⁵⁾ realizaron un estudio comparando los hepatocitos de gatos sanos con los hepatocitos de gatos con lipidosis hepática severa encontrándose los siguientes cambios en los gatos con lipidosis:

Los hepatocitos de los gatos con lipidosis presentan los organelos celulares desplazados hacia la periferia debido a las inclusiones lipídicas que aquí se observan. Estas inclusiones lipídicas varían en tamaño y en cantidad, presentándose generalmente vacuolas grandes en pequeñas cantidades o vacuolas pequeñas en grandes cantidades^(35,37).

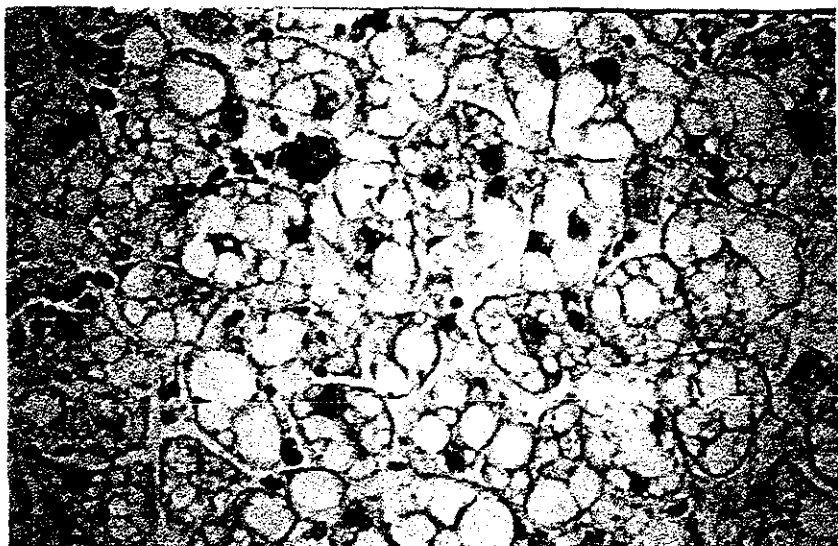


Fig. 4 Microfotografía de hígado de gato con vacuolización severa y difusa de los hepatocitos y colestasis multifocal. H y E.

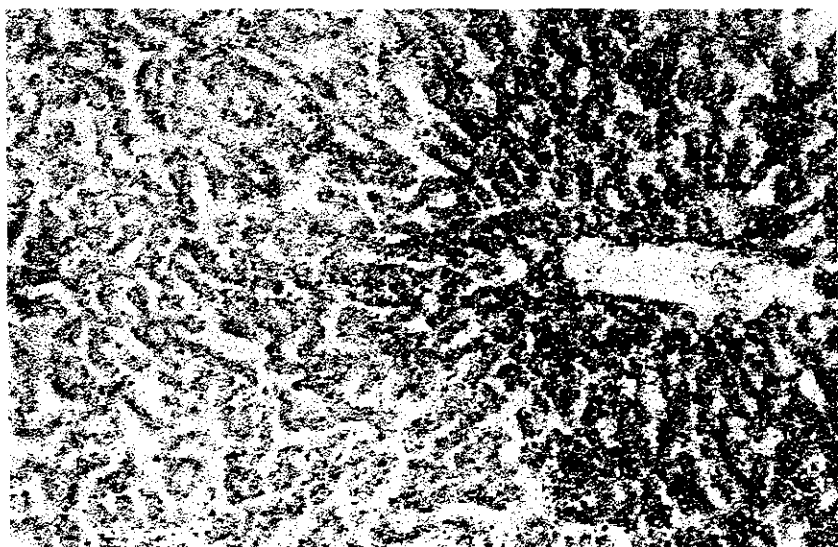


Fig. 5 Microfotografía de hígado de gato con cambio graso centrolobulillar severo. Rojo oleoso.

La densidad moderada y la apariencia homogénea de las vacuolas lipídicas en microscopía electrónica son compatibles con triglicéridos⁽²⁹⁾.

Con respecto a los organelos en los hepatocitos con lipidosis, se observa ultraestructuralmente, disminución en la cantidad de retículo endoplásmico, el aparato de Golgi es difícil de identificar y el número de peroxisomas está disminuido mostrando morfología anormal. Como se mencionó anteriormente, la importancia de los peroxisomas en el metabolismo lipídico es su intervención en el preprocesamiento de los ácidos grasos antes de entrar a la mitocondria para ser oxidados^(35,37). Existe un menor número de mitocondrias, éstas de mayor tamaño, comparándolas con los hepatocitos normales de gatos sanos^(13,29,35).

Los sinusoides hepáticos y el espacio de Disse se encuentran atenuados debido a la distensión celular provocada por la grasa. Al igual de lo que sucede con microscopía de luz, la microscopía electrónica no muestra la presencia de células inflamatorias en el hígado de gatos con lipidosis ^(29,35).

– Técnicas de diagnóstico

Existen diferentes técnicas para el diagnóstico de la lipidosis hepática en el hombre y los animales.

Un gato que presente la historia clínica de haber caído en anorexia, con pérdida de peso progresiva y con los signos clínicos antes descritos es sospechoso de presentar este síndrome. Los niveles de la actividad de las enzimas pancreáticas aumentadas, especialmente de la ALP y la hiperbilirrubinemia, son datos que sirven para acercarse al diagnóstico final. Otro medio de diagnóstico es la ultrasonografía, en

donde el hígado con cambio graso se observa aumentado de tamaño, hiperecoico y además existen anomalías en la vesícula biliar^(11,36,37).

El diagnóstico definitivo de lipidosis hepática se realiza por medio de citología o biopsia de gatos enfermos. El primer método, que se realiza mediante la punción de aguja fina (PAF), es menos invasivo y permite evaluar la estructura microscópica de los hepatocitos. La identificación del 50% de las células con vacuolización severa es compatible con lipidosis hepática debido a que la vacuolización lipídica es común en los hepatocitos del gato^(6,11,12). Si se encuentran células inflamatorias en el aspirado, se debe de tomar en cuenta otro desorden hepático, ya que el síndrome de lipidosis hepática idiopática felina no está asociado a necrosis o inflamación⁽¹¹⁾. **(Fig. 7)**

En el caso de la biopsia el diagnóstico se da como positivo si se encuentra grasa en más del 5% de los hepatocitos por campo^(4,6,31).

El diagnóstico de la lipidosis hepática idiopática es de tipo excluyente, pues una vez diagnosticada la lipidosis hepática por medio de biopsia se debe de conocer el estado general del animal, si existen otros padecimientos y si hay causas que desencadenan el estrés, la anorexia y la lipidosis. Si después de esta búsqueda no existe relación alguna con la presencia de hígado graso, se puede hacer el diagnóstico de la lipidosis hepática idiopática.

– Tratamiento

La recuperación de los gatos con lipidosis hepática depende principalmente del diagnóstico precoz para que se pueda iniciar lo antes posible la terapia de soporte con fluidos y nutrientes.

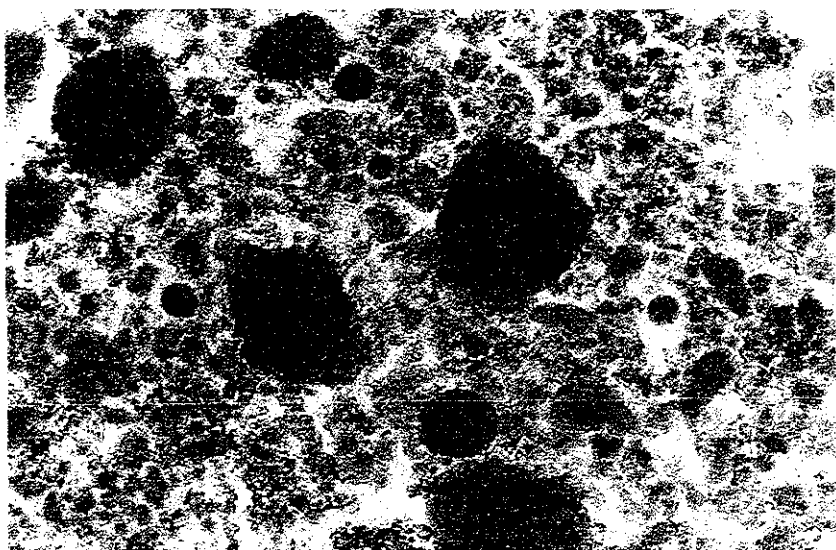


Fig. 6 Microfotografía de hígado de gato mostrando cambio graso severo difuso. Rojo oleoso.

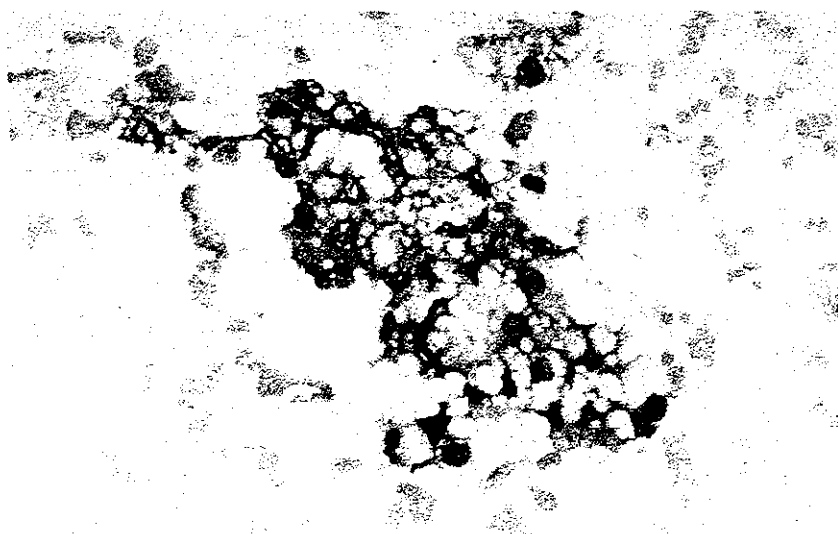


Fig. 7 Citología de hígado de gato mostrando hepatocitos con vacuolización citoplasmática severa. Wright

Debido a que los gatos bajo estas condiciones se rehusan a comer, es necesaria la alimentación forzada. Aunque existen varios métodos para alimentar gatos con anorexia como la forma oral, la sonda nasogástrica o esofagogástrica, la mayoría de los autores coinciden en que la mejor manera de sacar adelante al animal es mediante la implantación de una sonda gástrica. Este método además de permitir el suministro exacto y consistente de nutrientes, no interfiere con la capacidad del gato para deglutir^(13,36,38). La implantación de la sonda gástrica debe de ser realizada con el máximo cuidado ya sea mediante endoscopia o por medios no endoscópicos. En la técnica se utiliza una sonda con un globo en la punta, el cual se infla por dentro del estómago para evitar el goteo, que pudiera ocasionar infiltración de alimento en la cavidad abdominal^(28,36).

En gatos sumamente enfermos, se recomienda el uso de la sonda nasogástrica hasta que el animal se encuentre lo suficientemente estable como para que soporte la anestesia y el proceso quirúrgico necesario para la implantación de la sonda gástrica^(13,36,38).

Las consideraciones terapéuticas que se deben de tomar en cuenta en la dieta de los gatos con lipidosis hepática deben de estar basadas en:

- la provisión de niveles adecuados de energía, se recomiendan 80 a 100 Kcal/kg. de peso vivo⁽³³⁾ o mediante la fórmula $Kcal = (30 \times \text{peso del animal en Kg}) + 70 \times 1.4^{(36)}$.
- el mantenimiento de un balance positivo de nitrógeno.
- la suplementación de los electrolitos necesarios.
- la suplementación de los aminoácidos necesarios para la producción de

lipoproteínas y de precursores de carnitina ⁽³⁷⁾.

tratar de manera sintomática problemas de hepatoencefalopatía, coagulopatía, vómito, infección por inmunodepresión o cualquier secuela causada por la lipidosis.

evitar la deshidratación⁽³³⁾,

evitar la administración de lactato, pues se puede ocasionar acidosis.

No existe una dieta previamente diseñada para combatir la lipidosis hepática, pero bajo las bases citadas, los diferentes autores recomiendan varias fórmulas. Se recomiendan diferentes alimentos comerciales^a, basados en dietas altas en proteínas de alta calidad y con las cantidades de carbohidratos necesarias para cubrir los requerimientos nutricionales las cuales deben de ser diluidas con agua para que puedan ingresar fácilmente por la sonda^(16,34,39).

También se recomienda un suplemento vitamínico y mineral y la administración de l-carnitina y otros electrolitos.

La dosis recomendada es de:

l-carnitina	50 a 100 mg/kg.
taurina	250 a 500 mg/d
tiamina	100-200 mg/d
zinc	7 a 8 mg/d
vitamina E	20 a 10 UI/d ⁽⁴⁰⁾

suplemento vitamínico balanceado

^a Feline a/d, k/d, c/d, Hill's Pet Products, Topeka, Kan.
Eukanuba Nutritional Recovery Formula/ Feline , Iams Company, Dayton, Oh.

Inicialmente se recomienda la administración de 2 a 4 ml/kg. de alimento cada 4 horas, hasta ir aumentando y llegar a 50 a 100 ml diarios, siempre y cuando con estas cantidades se cubran los requerimientos energéticos del animal, lo cual depende del alimento que se esté utilizando. También se recomienda suplementar con Vitamina B₁₂ ya que es necesaria para la incorporación de la metionina y la alanina en proteínas⁽⁴¹⁾.

En los gatos que vomitan después de ser alimentados mediante la sonda gástrica se recomienda la administración de metoclopramida, como antiemético, 30 minutos antes de que el gato sea alimentado para evitar el vómito ⁽³⁹⁾.

Es recomendable que una vez estabilizado el gato sea llevado a casa para disminuir el estrés de estar hospitalizado y de personas y lugares desconocidos. Además es recomendable que el dueño comience a ofrecerle al gato pequeñas cantidades de alimento sólido y al mismo tiempo ir disminuyendo la cantidad de alimento introducido por sonda. La sonda debe de ser removida cuando el gato consume por sí solo sus requerimientos calóricos diarios. Generalmente esto sucede entre las 3 a 6 semanas de haber sido colocada la sonda^(33,39).

El pronóstico de la lipidosis hepática idiopática felina está directamente relacionada con la agresividad de la terapia nutricional que se le aplique al animal y con el monitoreo continuo de las enzimas hepáticas para comprobar el éxito de la terapia. Se reporta que los gatos que no son tratados adecuadamente tienen solamente 10% de posibilidades de sobrevivir, en cambio si se implementa una terapia nutricional adecuada las posibilidades de sobrevivencia aumentan hasta un 80%. Una vez recuperados, el síndrome raramente recurre y la mayoría de los gatos muestran

completa salud ⁽³⁹⁾. Es muy importante que después de recuperado el gato le sea vigilada la dieta, además de procurar que éste realice ejercicio, para evitar que vuelva a estar obeso y así predisponer de nuevo al síndrome.

7. CASOS CLÍNICOPATOLÓGICOS.

Durante la estancia en el Departamento de Patología de la Universidad de la Isla del Príncipe Eduardo en Canadá se participó en la División de Diagnóstico Patológico realizando necropsias diarias de los casos que se presentaban. De estos casos se escogieron 4 gatos con lipidosis hepática.

Los casos de lipidosis hepática se escogieron por la relevancia del síndrome de lipidosis hepática idiopática felina en los últimos años al ser la patología hepática más encontrada en Norteamérica. Con estos casos se buscó relacionar la historia clínica, la signología y los exámenes de diagnóstico con los resultados del examen patológico para llegar al diagnóstico final y clasificar la lipidosis en primaria o idiopática o en secundaria. Es necesario enfatizar que en la realización de cualquier estudio patológico es de suma importancia tomar en cuenta la historia reportada por el clínico para poder integrar un diagnóstico certero de acuerdo a los hallazgos patológicos.

A continuación se presenta la recopilación de los expedientes de los 4 casos clínicos junto con los resultados del estudio patológico.

Caso 1

Reseña

Nombre: ?

Especie: felino

Raza: Europeo doméstico

Edad: 3 años

Sexo: hembra

Anamnesis

El animal fue encontrado en la calle por lo que no se tiene historia clínica.

Examen Físico.

Constantes fisiológicas: Temperatura: 37.5 C

Frecuencia cardíaca: 160/min

Frecuencia respiratoria: 40/min

Tiempo de llenado capilar: 3 seg.

Peso: 5.38 Kg

Deshidratación

Presencia de estructura palpable en la porción craneal del abdomen del lado derecho.

Ictericia

Desorientación

Debilidad

Signos clínicos

Ictericia

Depresión

Deshidratación 10%

- Diagnósticos diferenciales

Lipidosis hepática.

Colangiohepatitis.

- Pruebas de diagnóstico y resultados.

1) Química sanguínea.

	Valor obtenido	Valores de referencia
	Sodio	153 mmol/L
B	Potasio	3.8 mmol/L
	relación Na:K	40
B	Cloro	105 mmol/L
	Calcio	2.41 mmol/L
	Fósforo	1.29 mmol/L
A	Urea	13.7 mmol/L
	Creatinina *	87 umol/L
A	Glucosa	7.9 mmol/L
A	Colesterol *	5.58 mmol/L
A	Bilirubina total	240 umol/L
A	Bil. Conjugada	117 umol/L
	Bil. Libre	123 umol/L
A	Amilasa	1392 U/L
A	Fosfatasa Alcalina	1098 U/L
A	CK	3248 U/L
A	AST *	1353 U/L
A	ALT	1498 U/L
A	Gamma-GT	11 U/L
B	Prot. Totales	64 g/L
	Albumina	32 g/L
	Globulina	32 g/L
	Relación A:G	1
	Lipasa	32 U/L
A	SDH	114 U/L

* Denota interferencia por hemólisis, ictericia o turbidez

A: alto

B: bajo

Interpretación: La elevación de la bilirrubina, ALP y GGT sugirieron obstrucción del fluido biliar. El aumento de la ALT y SDH sugirió daño hepatocelular.

) Hemograma

	Valores obtenidos	
Leucocitos	$7.4 \times 10^9/L$	
Eritrocitos	$6.9 \times 10^{12}/L$	
Hemoglobina	103 g/L	
Hematocrito	0.303 L/L	
Volumen celular promedio	43.8 FL	
Hemoglobina celular promedio	14.9 Pg	
Concentración de hemoglobina Celular promedio.	340 g/L	
Distribución de eritrocitos	18.8 %	
Plaquetas	Acumuladas	
Diferencial de leucocitos		($\times 10^9/L$)
Neut. Seg.	91 %	6.734
Neut. Banda		
Metamielocitos		
Eosinófilos		
Basófilos		
Linfocitos	7 %	0.518
Monocitos	1 %	0.074
Cels. Desintegradas	1 %	0.074
Metarubricitos		
Cambios tóxicos		
Correlación de Cels. Blancas	$7.4 \times 10^9/L$	

Morfología de los eritrocitos

Anisocitosis
Policromasia

Plasma

Hemólisis
Turbidez
Osteoclastia 3+
Proteína 61 g/L
Fibrinógeno
Reticulocitos
Cuerpos Heinz 2+

- Tratamiento

1er. día

Terapia de fluidos: Solución de lactato de Ringer 60 ml/kg./hr

- Resolución

Debido a la procedencia del animal y a la pobre prognosis se decidió aplicar la

eutanasia.

- Necropsia.

1) Examen macroscópico.

El gato tenía complexión obesa con grandes depósitos de grasa en el tejido subcutáneo y en el mesenterio. Presentó ictericia moderada además de algunos cambios autolíticos y pseudomelanosis. Los pulmones estaban congestionados moderadamente y sin evidencia de consolidación. Los cambios más significativos se encontraron en el hígado que peso 556 g. (10.3% del peso del animal), el cual tenía apariencia hinchada, coloración amarillo pálida y con una apariencia de tipo zonal. El tejido hepático flotó cuando fue puesto en formalina. La médula ósea y el páncreas estaban autolisados pero macroscópicamente se observaban normales. El cerebro sin cambios patológicos aparentes.

Diagnóstico presuntivo: Lipidosis Hepática Idiopática Felina.

2) Examen microscópico

Los cambios significativos se encontraron principalmente en el hígado. Estos fueron vacuolización en todas las áreas acinares. Los hepatocitos estaban hinchados y contenían numerosas vacuolas las cuales ocupaban el citoplasma desplazando el núcleo hacia la periferia de la célula. Pequeñas cantidades de material granular amarillo, compatible con pigmento biliar, se encontraron dentro del citoplasma y en algunas células de Kupffer.

Se realizó histoquímica y al teñir el tejido con rojo oleoso se confirmó que las

vacuolas citoplasmáticas estaban formadas por glóbulos de grasa.

Diagnóstico final: Lipidosis hepática idiopática felina

Interpretación: Aunque las lesiones encontradas no son específicas, los cambios morfológicos sugirieron lipidosis hepática. Al no haberse encontrado lesiones en otros órganos o tejidos la causa de la lipidosis hepática se consideró de origen primario o idiopático.

- **Caso 2**

- **Reseña**

Nombre: Tubby

Especie: Felino

Raza: Siames

Edad: 7 años

Sexo: Hembra

- **Anamnesis**

El animal fue remitido al hospital con historia clínica de anorexia, y pérdida de peso progresiva. El gato estuvo vomitando.

- **Examen Físico**

Constantes fisiológicas: Temperatura: 39.3 C

Frecuencia cardiaca: 180/min

Frecuencia respiratoria: 44/min

Tiempo de llenado capilar: 1 a 2 seg.

Peso: 7.09 Kg

Ictericia

Atrofia muscular

Distensión abdominal del lado derecho

Petequias en piel en región abdominal

- **Signos Clínicos**

Depresión

Anorexia

Ictericia

Vómito

- Diagnósticos Diferenciales

Colangiohepatitis

Lipidosis hepática

Neoplasia hepática

- Pruebas de Diagnóstico y Resultados.

1) Química sanguínea

		Valor Obtenido	Valores de referencia
	Sodio	157 mmol/l	150-160
B	Potasio	3.1 mmol/l	4.0-5.8
	relación Na:K	51	
B	Cloro	114 mmol/l	118-128
	Calcio	2.27 mmol/l	2.23-2.80
	Fósforo	1.06 mmol/l	1.03-1.92
A	Urea	14.1 mmol/l	5.00-11.00
H	Creatinina	195 umol/L	63-153
A	Glucosa	12.2 mmol/l	3.3-5.6
	Colesterol	2.29 mmol/l	2.00-4.00
A	Bilirubina Total	27 umol/L	0-17
A	Bil. Conjugada	14 umol/L	0-4
	Bil. Libre	13 umol/L	
A	Amilasa	1933 U/L	490-1000
A	Alcalina Fosfatasa	406 U/L	10-35
A	CK	428 U/L	0-300
A	AST	139 U/L	20-50
A	ALT	461 U/L	13-55
	Gamma-GT	0 U/L	0-5
B	Prot. Totales	60 g/L	68-80
	Albumina	29 g/L	22-38
	Globulina	37 g/L	
	Relación A:G	0.82	
	Lipasa	108 U/L	3-125
A	SDH	34 U/L	1-12

2) Hemograma

	Valores obtenidos
Leucocitos	$7.2 \times 10^9/L$
Eritrocitos	$5.11 \times 10^{12}/L$
Hemoglobina	76 g/L
Hematocrito	0.231 L/L
Volumen celular promedio	45.1 fL
Hemoglobina celular promedio	14.9 Pg
Concentración de hemoglobina Celular promedio.	330 g/L
Distribución de eritrocitos	18.8 %
Plaquetas	Acumuladas
Morfología plaquetaria	Gigantes
Diferencial de leucocitos	
Neut. Seg.	84 %
Neut. Banda	3 %
Metamielocitos	
Eosinófilos	1 %
Basófilos	
Linfocitos	11 %
Monocitos	1 %
Cels. Desintegradas	
Metarrubricitos	2 /100 Cels. Blancas
Cambios tóxicos	1+
Correlación de Cels. Blancas	$7.1 \times 10^9/L$
Morfología de los eritrocitos	
Anisocitosis	2+
Poikilocitosis	ligera
Rouleaux	2+
Plasma	
Hemólisis	
Turbidez	
Ictericia	ligera
Proteína	66 g/L
Fibrinógeno	
Reticulocitos	0%
Cuerpos Heinz	3+

Interpretación: Linfopenia moderada relacionada con estrés, anemia normocítica normocrómica no regenerativa.

1) Radiología.

Se observó líquido pleural de volumen moderado en el hemitórax derecho y colapso de los lóbulos pulmonares. El mediastino apareció engrosado.

2) Ultrasonido.

Se realizó ultrasonografía del abdomen encontrándose el parénquima hepático hiperecoico.

3) Citología

Se realizó una punción con aguja fina en el hígado y se aspiró líquido pleural y estos fueron los resultados:

Líquido pleural: El fluido contenía sangre y algunas gotas de grasa. Se apreciaron algunas células nucleadas con neutrófilos, linfocitos y macrófagos en su mayoría. La mayoría de los macrófagos presentaron eritrofagia lo cual indica hemorragia secundaria a daño cardiovascular.

Hígado: Se apreció un fondo compuesto básicamente de eritrocitos. Las células nucleadas encontradas fueron hepatocitos y células epiteliales del tracto biliar. La mayoría de los hepatocitos contuvieron vacuolas redondas de diferente tamaño. Estos hallazgos fueron compatibles con lipidosis hepática.

- Tratamiento.

1er. día

Terapia de fluidos: Solución de lactato de Ringer y 12 mEq KCl /500 ml a razón de 18 ml/hr IV

Antibióticos: Ampicilina 150 mg IV tres veces al día para tratar infecciones secundarias provocadas por la inmunosupresión y como terapia prequirúrgica.

2o. día

Colocación de sonda nasoesofágica

Terapia nutricional: Ensure^R 35 ml diarios

Antibióticos: Ampicilina 150 mg IV tres veces al día

Antiheméticos: Metoclopramida 2 mg tres veces al día

3er. día

Colocación de tubo gástrico bajo anestesia general

Terapia de fluidos: Solución de Ringer lactato y 12 mEq KCl/ 500 ml a razón de 18 ml/hr IV

Antibióticos: Ampicilina 150 mg IV tres veces al día

Antiheméticos: Metoclopramida 2 mg tres veces al día

4o. día

Terapia nutricional: Iams Nutritional Recovery Diet^R (2 Kcal/ml)

Necesidades calóricas totales del animal 193 ml diarios

Se cubrieron 1/3 de las necesidades calóricas del animal por lo que se administraron

65 ml diarios dividido en 6 dosis diluido en agua.

Clavamox^R vía sonda gástrica.

– Resolución

Debido al empeoramiento de la condición del animal se practicó la eutanasia.

– Necropsia

1) Examen macroscópico.

El gato presentó un tubo gástrico. Se encontraron hemorragias petequiales en el

tejido subcutáneo al igual que en el músculo de la pared abdominal. El animal presentó una masa muscular normal y abundantes reservorios de grasa.

Los pulmones mostraron áreas de atelectasia moderada.

El hígado estaba agrandado, de color amarillo y con textura grasosa. Se tomaron muestras de este tejido y al ponerse en formalina flotaron.

2) Examen microscópico.

Hígado: en todas las regiones acinares los hepatocitos estaban distendidos debido a la presencia de pequeñas vacuolas las cuales obliteraban los sinusoides. Algunos de los hepatocitos además contuvieron pigmento amarillo café. La mayoría de las células de Kupffer mostraron pigmento granular café.

Corazón: Existió hipertrofia del miocardio y en algunas áreas se observó fibrosis.

Páncreas: Se observaron nódulos con hiperplasia en el tejido acinar.

Diagnostico final: Lipidosis hepática severa difusa

Cardiomiopatía moderada

Petequias multifocales en tejido subcutáneo y muscular.

Las lesiones hepáticas fueron características de lipidosis hepática y al no encontrarse lesiones relacionadas lo suficientemente severas para provocar el hígado graso, la lipidosis se consideró de tipo primario.

• **Caso 3**

– **Reseña**

Nombre: Hannah
Especie: felino
Raza: Europeo doméstico
Edad: 4 años
Sexo: hembra

– **Anamnesis**

El animal fue remitido al hospital por la presencia de ictericia. El dueño reportó que la gata había estado muy tranquila y había disminuido su apetito en la última semana, notando pérdida de peso. También reportó que, una semana antes de que el problema comenzara, había salido de vacaciones dejando a la gata con otra persona.

– **Examen Físico**

Constantes fisiológicas: Temperatura: 38.6 C
Frecuencia cardíaca: 180/min
Frecuencia respiratoria: 24/min
Tiempo de llenado capilar: 2 seg.

Peso: 4.14 Kg
Palpación de masa abdominal del lado derecho.
Deshidratación
Ictericia
Pérdida de peso

– **Signos Clínicos**

Anorexia
Depresión
Ictericia
Deshidratación del 7 al 8%

Vómito

– Diagnósticos Diferenciales

Lipidosis hepática

Pancreatitis crónica

Peritonitis

– Pruebas de Diagnóstico y Resultados.

1) Química sanguínea

		Valores obtenidos	Valores de referencia
	Sodio *	151 mmol/L	150-160
B	Potasio	2.6 mmol/L	4.0-5.8
	relación Na:K	58	
B	Cloro	96 mmol/L	118-128
	Calcio *	2.41 mmol/L	2.23-2.80
	Fósforo *	1.09 mmol/L	1.03-1.92
B	Urea	3.4 mmol/L	5.00-11.00
	Creatinina *	78 umol/L	63-153
A	Glucosa *	17.1 mmol/L	3.3-5.6
B	Colesterol *	1.84 mmol/L	2.00-4.00
A	Bilirrubina Total *	324 umol/L	0-17
A	Bil. Conjugada	253 umol/L	0-4
	Bil. Libre	71 umol/L	
A	Amilasa *	1996 U/L	490-1000
A	Alcalina Fosfatasa	363 U/L	10-35
A	CK	409 U/L	0-300
A	AST *	251 U/L	20-50
A	ALT *	416 U/L	13-55
	Gamma-GT *	3 U/L	0-5
	Prot. Totales *	59 g/L	68-80
	Albúmina *	31 g/L	22-38
	Globulina	28 g/L	
	Relación A:G	1.11	0.60-1.50
	Lipasa	69 U/L	3-125
A	SDH *	26 U/L	1-12

Interpretación: La hiperbilirrubinemia, la elevación de la ALP, ALT, SDH significa
lipidosis hepática o colangiohepatitis.

2) Hemograma

	Valores obtenidos	
Leucocitos	24.2 x10 ⁹ /L	
Eritrocitos	6.1 x 10 ¹² /L	
Hemoglobina	99 g/L	
Hematocrito	0.273 L/L	
Volumen celular promedio	44.9 fL	
Hemoglobina celular promedio	16.2 Pg	
Concentración de hemoglobina celular promedio.	361 g/L	
Distribución de eritrocitos	16.3 %	
Plaquetas	374 x10 ⁹ /L	
Diferencial de leucocitos		(x10 ⁹ /L)
Neut. Seg.	55 %	2.475
Neut. Banda	19 %	0.855
Metamielocitos		
Eosinófilos	4 %	0.18
Basófilos		
Linfocitos	17 %	0.765
Monocitos	5 %	0.225
Cels. Desintegradas		
Metarrubricitos	16 /100 Cels. Blancas	
Cambios tóxicos	3+	
Correlación de Cels. Blancas	4.5 x 10 ⁹ /L	
Morfología de los eritrocitos		
Anisocitosis	2+	
Policromasia	1+	
Plasma		
Hemólisis		
Turbidez		
Ictericia	4+	
Proteína	50 g/L	
Fibrinógeno		
Reticulocitos	2.5 %	
Cuerpos Heinz	4+	

3) Urianálisis

Resultados macroscópicos: El método de recolección fue caída libre obteniéndose 3 ml.

Apariencia:	Amarilla brillante con turbidez leve.		
Gravedad Específica:	1.027	Sangre:	-
ph:	6.5	Urobilinógeno:	1.7 umol/L
Proteína:	++	Bilirrubina:	+++
Glucosa:	++		
Cuerpos cetónicos:	-		

No se observaron células inflamatorias ni epiteliales.

4) Ultrasonido.

Se realizó ultrasonografía del abdomen, específicamente en el hígado encontrándose aumento en la ecogenicidad, observándose compresión de la vesícula biliar, lo que es compatible con lipidosis hepática.

El páncreas se observó adyacente al duodeno y al estómago y existió incremento de la ecogenicidad de la grasa peripancreática. Estos cambios sugirieron pancreatitis.

5) Citología.

Se realizó punción con aguja fina guiada con ultrasonido en el parénquima hepático. El aspirado contenía sangre y algunos cúmulos de hepatocitos. Todos los hepatocitos presentaron vacuolas de diferente tamaño, no se observaron hepatocitos normales. El aspirado fue consistente con lipidosis hepática.

- Tratamiento

1er. día

Terapia de fluidos: PL 148 IV 28 ml/hr y 25 mEq/L KCl

Terapia nutricional: 15 ml de gerber^R con pollo y vegetales *ad libitum*

2o. día

Colocación de sonda gástrica

Terapia de fluidos: PL 148 IV 8 ml/hr y 25 mEq/L KCl

PL 56 vía sonda gástrica 2 ml/hr

3er. día

Terapia de fluidos: PL148 IV 8 ml/hr

PL56 vía sonda gástrica 2 ml/hr

Terapia Nutricional: Eukanuba Recovery Diet^R diluida con 25 ml de agua (1.8 Kcal/ml)

Necesidades calóricas totales del animal: 130 ml diarios

Se cubrieron 1/3 de las necesidades calóricas del animal administrándose 45 ml diarios dividido en 6 dosis diluido en agua

4o. día

Terapia nutricional: Se cubrieron 2/3 de las necesidades calóricas del animal administrándose 90 ml diarios dividido en 6 dosis diluido en agua

Aplicación de Insulina 1 unidad SC diluida con agua estéril

Terapia de fluidos: PL148 IV 8 ml/hr y 15 mEq KCl/L

PL56 vía sonda gástrica 2 ml/hr

5o. día

Terapia nutricional: Se cubrieron las necesidades calóricas del animal administrándose 130 ml diarios dividido en 6 dosis diluido en agua

Aplicación de Insulina 1 unidad SC diluida con agua estéril

Terapia de fluidos: PL148 IV 8 ml/hr y 15 mEq KCl/L

PL56 vía sonda gástrica 2 ml/hr

Antibióticos: Ampicilina 20 mg/kg. IV tres veces al día

Vitaminas: Complejo B IV y Vit. K 0.5 cc en sonda gástrica

6o. día

Terapia nutricional: Se cubrieron las necesidades calóricas del animal administrándose 130 ml diarios dividido en 6 dosis diluido en agua

Aplicación de Insulina 1 unidad SC diluida con agua estéril

Terapia de fluidos: PL148 IV 8 ml/hr y 15 mEq KCl/L

PL56 vía sonda gástrica 2 ml/hr

Antibióticos: Ampicilina 20 mg/kg. IV tres veces al día

Vitaminas: Complejo B IV y Vit. K 0.5 cc en sonda gástrica

– Resolución

El animal murió

– Necropsia.

1) Examen macroscópico.

La condición corporal del cadáver era obesa encontrándose grandes depósitos de grasa en el tejido subcutáneo. Las mucosas presentaron coloración amarilla, correspondiendo a ictericia. Se encontró separación del tejido subcutáneo y de las fascias alrededor de la sonda gástrica colocada. Se observó exudado fibrinopurulento mezclado con alimento en estas áreas debido a la salida de alimento por filtración de la sonda colocada.

El hígado se observó de color amarillo, agrandado y con textura grasosa.

El páncreas mostró consistencia firme con apariencia nodular.

2) Examen microscópico:

Los hepatocitos de todas las regiones acinares estaban marcadamente distendidos con múltiples vacuolas de diferente tamaño, las cuales estaban obliterando la mayoría de los sinusoides hepáticos. Muchos de los canalículos se encontraron distendidos con bilis.

La mayoría de los lóbulos pancreáticos se mostraron separados por fibrosis interlobular, además de la presencia de células inflamatorias mononucleares. Dentro de algunos lóbulos hubo incremento del tejido conectivo intersticial con atrofia de los acines pancreáticos. Algunos de los lóbulos periféricos mostraron necrosis coagulativa la cual se extendió hacia el tejido adiposo peripancreático. También se observaron cúmulos de células inflamatorias degeneradas en esta área.

Los vasos sanguíneos pulmonares contuvieron trombos hialinos lo que sugiere Coagulación Intravascular Diseminada.

La pared abdominal alrededor de la sonda gástrica fue examinada encontrándose partículas de alimento entre las fascias y un gran número de células inflamatorias, predominando los neutrófilos.

Diagnostico final: Lipidosis hepática severa y difusa con colestasis canalicular moderada y difusa.

Pancreatitis crónica fibrosa intersticial.

Miositis supurativa local extensiva aguda

Interpretación: la lipidosis en este caso se considera de tipo secundario a la pancreatitis crónica.

- **Caso 4**

- **Reseña**

Nombre: Ralph

Especie: Felino

Raza: Europeo doméstico

Edad: 14 años

Sexo: Macho

- **Anamnesis**

El gato comenzó a orinar fuera del arenero y en gran cantidad por lo que fue remitido a la clínica el 15 de diciembre de 1995. Al gato se le diagnosticó *Diabetes mellitus* y desde entonces el gato fue tratado con insulina, pero la pérdida de peso continuó, además de que el apetito del animal cada vez estaba más afectado. Comenzó con sinología nerviosa y después con convulsiones. Presentó diarrea.

- **Examen Físico.**

Constantes fisiológicas: Temperatura: 37.8 C

Frecuencia cardíaca: 160/min

Peso: 5.5 Kg

Pulso femoral fuerte

Hipersensibilidad

- **Signos Clínicos**

Rigidez de extremidades posteriores.

Convulsiones

Hipersensibilidad

– Pruebas de Diagnóstico y Resultados.

1) Química sanguínea

		Valores obtenidos	Valores de referencia
A	Sodio	161 mmol/L	150-160
B	Potasio	3.9 mmol/L	4.0-5.8
	relación Na:K	41	
	Cloro	123 mmol/L	118-128
	Calcio	2.55 mmol/L	2.23-2.80
B	Fósforo	0.69 mmol/L	1.03-1.92
B	Urea	4.1 mmol/L	5.00-11.00
	Creatinina	91 umol/L	63-153
A	Glucosa	14.5 mmol/L	3.3-5.6
A	Colesterol	5.57 mmol/L	2.00-4.00
	Bilirrubina Total	9 umol/L	0-17
	Bil. Conjugada		0-4
	Bil. Libre		
	Amilasa	782U/L	490-1000
A	Alcalina Fosfatasa	150 U/L	10-35
	CK	47U/L	0-300
A	AST	53U/L	20-50
A	ALT	211U/L	13-55
A	Gamma-GT	8U/L	0-5
	Prot. Totales	74 g/L	68-80
	Albúmina	35 g/L	22-38
	Globulina	39 g/L	
	Relación A:G	0.9	
	Lipasa	61U/L	3-125
A	SDH	39U/L	1-12

2) Hemograma

	Valores obtenidos	
Leucocitos	$5.5 \times 10^9/L$	
Eritrocitos	$8.29 \times 10^{12}/L$	
Hemoglobina	114 g/L	
Hematocrito	0.341 L/L	
Volumen celular promedio	41.1 fL	
Hemoglobina celular promedio	13.8 Pg	
Concentración de hemoglobina	335 g/L	
Celular promedio		
Distribución de eritrocitos	10.6 %	
Plaquetas	Acumuladas	
		($\times 10^9/L$)
Neut. Seg.	72 %	3.96
Neut. Banda	%	
Metamielocitos		
Eosinófilos	2 %	0.110

Basófilos		
Linfocitos	25 %	1.375
Monocitos	1 %	0.055
Cels. Desintegradas		
Metarubricitos		
Correlación de Cels. Blancas	5.5 x10 ⁹ /L	
Morfología de los eritrocitos		
Anisocitosis	2+	
Poiquilocitosis	2+	
Acantocitosis	Notable	
Fragmentos de Cels. Rojas		
Plasma		
Proteína	76 g/L	
Fibrinógeno		
Cuerpos Heinz	Algunos	

– Tratamiento

Debido a que este animal no fue tratado en el hospital de pequeñas especies de la Escuela de Medicina Veterinaria de la Universidad de la Isla del Principe Eduardo no se pudieron tener los registros del tratamiento que se le administró.

– Necropsia.

1) Examen macroscópico.

El animal presentó buena condición corporal. El hígado se encontró ligeramente pálido con un patrón reticular aparente. El cerebro, la médula espinal y las demás vísceras no mostraron cambios macroscópicos.

2) Examen microscópico.

El hígado mostró presencia difusa de microvacuolas dentro de los hepatocitos con hiperplasia discreta de las células Ito. Las células Kupffer estaban llenas de pigmento amarillo café. Este pigmento también se llegó a apreciar en los hepatocitos y

es consistente con pigmento biliar.

El páncreas estuvo caracterizado por hiperplasia nodular leve del parénquima exócrino y existió abundante material acelular eosinofílico homogéneo consistente con amiloidosis. Hubo presencia moderada de células inflamatorias básicamente linfocitos y células plasmáticas en el tejido conectivo.

El riñón mostró engrosamiento moderado de las membranas basales de los capilares glomerulares. Existió degeneración tubular moderada.

Los demás órganos no presentaron cambios patológicos aparentes.

Diagnostico final: Amiloidosis moderada de los islotes pancreáticos.
Pancreatitis intersticial discreta multifocal subaguda.
Hiperplasia nodular discreta del páncreas exócrino.
Lipidosis hepática moderada difusa.
Glomerulopatía membranosa discreta.

Interpretación: La lipidosis hepática encontrada se consideró secundaria a la *Diabetes mellitus*

8. DISCUSIÓN

En este trabajo se presentaron los casos de 4 gatos en donde se diagnosticó lipidosis hepática por medio de los estudios clínicos, anatomopatológicos e histopatológicos. En los casos 1 y 2 la lipidosis hepática fue de tipo primario y se llegó a este diagnóstico basándose en las lesiones macroscópicas y microscópicas y al no haberse encontrado cambios en otros órganos o tejidos que pudieran explicar la anorexia o la lipidosis. En los casos 3 y 4 la lipidosis hepática se clasificó como secundaria basándose en los hallazgos encontrados al examen histopatológico. En el caso 3 la lipidosis hepática estuvo asociada a una pancreatitis aguda mientras que el caso 4 se encontró amiloidosis de los islotes pancreáticos, por lo que la lipidosis fue considerada como secundaria a *Diabetes mellitus*⁽²⁾.

El diagnóstico patológico del Síndrome de lipidosis hepática idiopática felina es de tipo excluyente ya que para llegar a él se necesita evaluar el estado general del gato y al no encontrar ningún cambio o lesión relacionados con el cambio graso, la lipidosis se clasifica en idiopática. Si en esta evaluación existe alguna lesión que se relacione con la presentación del cambio graso la lipidosis será de tipo secundario.

Según la literatura, la lipidosis hepática idiopática felina se presenta en gatos obesos de edad adulta, sin predisposición de sexo o raza y que generalmente atraviesan por un periodo de anorexia y muestran pérdida de peso severa, ictericia y

hepatomegalia. Este criterio de diagnóstico es compatible con la historia clínica y con los hallazgos a la necropsia del caso 2. En el caso 1 la historia clínica era incompleta debido a la procedencia incierta del gato; sin embargo, los hallazgos a la necropsia fueron compatibles con lo reportado por los autores^(6, 12,13,37,45,46).

Estos autores proponen que una elevación substancial de la ALP con respecto al incremento de las demás enzimas hepáticas puede ser utilizado como método complementario de diagnóstico en la lipidosis hepática idiopática felina ya que en otras enfermedades en donde existe daño hepático en gatos esta diferencia no se presenta^(6,12,13,37). En los casos 1 y 2 en donde se diagnosticó el síndrome de lipidosis hepática idiopática felina por medio de histopatología, las enzimas hepáticas se encontraron elevadas, pero no se observó elevación significativa de la ALP con respecto a la elevación de las demás enzimas hepáticas, por lo que estos hallazgos no coinciden completamente con la propuesta de los autores^(6,12,13,37).

La deficiencia de carnitina se ha asociado a la presencia de lipidosis hepática en humanos y a la patogenia de la lipidosis hepática idiopática felina^(11,12,29,32,33). La deficiencia proteica que ocasiona la anorexia causa la disminución en los niveles de lisina y metionina por lo que se impide la síntesis de carnitina^(11,12, 29, 33). Por otro lado existen estudios en donde han sido medidos los niveles de carnitina séricos, encontrándose aumentados en gatos con el síndrome, en comparación con gatos sanos; sugiriendo con esto la inexistencia de la relación con el síndrome de lipidosis hepática idiopática⁽³⁴⁾.

Cuando el síndrome de lipidosis hepática idiopática felina fue descrito por

primera vez por Barsanti en 1977⁽²⁶⁾, la mortalidad de los gatos con este síndrome era de hasta un 90%. Sin embargo a raíz de los estudios sobre la patogenia del síndrome y los tratamientos de soporte, la tasa de mortalidad ha disminuido considerablemente. Actualmente se considera que con la terapia nutricional agresiva, la tasa de mortalidad de los gatos afectados se puede reducir al 20% o sea una sobrevivencia media del 80%^(39,40,46). En los casos 2 y 3 se siguió la terapia recomendada por los autores. Lamentablemente el gato del caso 2, con lipidosis hepática idiopática fue presentado tardíamente al hospital por lo que el tratamiento no fue efectivo y se decidió por la eutanasia. En el caso 3 el animal mostró gran mejoría al principio del tratamiento, pero finalmente murió. Aunque el tratamiento parecía estar funcionando, de acuerdo a la disminución de la actividad de las enzimas hepáticas, hubo goteo de alimento de la sonda hacia la cavidad abdominal por lo que el gato murió por complicaciones de peritonitis iatrogénica.

Por otro lado Center⁽¹¹⁾ señala que los animales tratados con más oportunidades de sobrevivir son los jóvenes, además remarca que los gatos que generalmente tienen éxito con el tratamiento son aquellos que tienen el síndrome de lipidosis hepática idiopática comparado con los gatos con lipidosis hepática secundaria, debido a que estos últimos tienen otros problemas que agravan su situación. Por lo que es importante identificar la causa primaria de la lipidosis hepática para tratarla y aumentar las posibilidades de sobrevivencia del gato. Además de la peritonitis iatrogénica del caso 3, la pancreatitis crónica no fue cuidadosamente tratada, por lo que estas entidades disminuyeron las probabilidades de éxito del tratamiento.

Los responsables de los gatos de los casos 1 y 4 decidieron no tratarlos por lo

que se les aplicó la eutanasia.

El diagnóstico precoz de este síndrome es de gran importancia para lograr el éxito del tratamiento nutricional. Se recomienda que después de conocer la historia del animal se realice un examen físico completo y cuando se detecte hepatomegalia y enzimas hepáticas elevadas se incluya en el diagnóstico diferencial el síndrome de lipidosis hepática idiopática felina y se comience de inmediato el tratamiento. Se recomienda realizar una punción con aguja fina del hígado para confirmar el diagnóstico de lipidosis hepática y después descartar alguna patología asociada a ésta y así llegar al diagnóstico del síndrome idiopático.

La prevención de este síndrome está ligada a la alimentación y al estrés al que puede ser sometido el animal y es muy importante tomar estos dos aspectos en cuenta para prevenir su presentación. El estudio de los requerimientos nutricionales del gato así como de su etología, es de gran ayuda para conocer la patogenia del síndrome. La importancia de estos estudios se relaciona en que estos dos factores juntos o separados pueden ser desencadenantes de la presentación del síndrome.

9. CONCLUSIONES

El Síndrome de lipidosis hepática idiopática felina es el resultado de un conjunto de eventos metabólicos que se presenta en gatos generalmente obesos que en algún momento, relacionado con un proceso de estrés, caen en anorexia prolongada y pérdida de peso progresiva. Esto desencadena una serie de efectos que alteran el metabolismo hepático de los lípidos y causa un daño hepático severo al hígado. Aunque los mecanismos que influyen la acumulación excesiva de lípidos en el hígado del gato no se conocen con certeza, se han identificado varios factores fisiológicos que desencadenan el síndrome de lipidosis hepática idiopática felina.

Al inicio hay una gran movilidad lipídica durante la etapa de anorexia, seguida por una incapacidad particular del hígado felino para metabolizar esta afluencia lipídica a los hepatocitos adecuada y rápidamente.

Sumado a esto está la deficiencia proteica, ocasionada por la anorexia, que impide la movilización de los lípidos fuera del hígado mediante diferentes mecanismos. Uno es la incapacidad de formar lipoproteínas, las cuales transportan a los ácidos grasos fuera del hígado, otro se debe a la deficiencia de arginina lo que fomenta la formación de ácido orótico impidiendo la formación lipoprotéica y por último está la deficiencia de carnitina, entidad asociada al gato, la cual interfiere en el transporte de los ácidos grasos hacia la mitocondria para ser metabolizados en energía.

Por esto se puede concluir que los altos requerimientos proteicos del gato (20% de las kcal de la dieta), comparados con los de los demás mamíferos (4 a 8% de las kcal de la dieta), sumados a la incapacidad del hígado felino a metabolizar los lípidos adecuadamente en condiciones de anorexia, lo predisponen a la acumulación de lípidos en el hígado y por lo tanto al síndrome de lipidosis hepática idiopática felina.

El diagnóstico precoz del Síndrome de lipidosis hepática idiopática felina es el principio para el éxito del tratamiento. Además es importante diferenciar entre el síndrome de la lipidosis hepática idiopática y la lipidosis hepática de tipo secundario para así enfocar el tratamiento a la causa primaria de la lipidosis hepática.

El método de diagnóstico definitivo de la lipidosis hepática es mediante la biopsia del tejido hepático aunque la citología es de gran ayuda, porque además de ser un método menos invasivo, se puede llegar al diagnóstico.

Los 4 casos presentados en el trabajo fueron diagnosticados con lipidosis hepática. En los casos 1 y 4 la lipidosis hepática fue diagnosticada hasta el momento de la necropsia y en este momento la lipidosis se clasificó en idiopática o secundaria. El diagnóstico del caso 1 se integró con los resultados macroscópicos y los microscópicos. Los cambios macroscópicos más significativos fueron aumento de tamaño y coloración amarillo pálida del hígado, además de que el tejido flotó en formalina. Los microscópicos fueron vacuolización severa de los hepatocitos y no se encontró ninguna otra lesión que se relacionara con el cambio graso. Por esto la lipidosis se clasificó en idiopática. En el caso 4, ya se conocía el estado diabético del gato, pero no su condición de lipidosis hepática. También se integraron ambos

resultados encontrando lesiones hepáticas parecidas al caso 1, además de la amiloidosis en los islotes pancreáticos, confirmando la *Diabetes mellitus*, por lo que la lipidosis se clasificó en secundaria. En los casos 2 y 3 la lipidosis hepática fue diagnosticada por medio de citología encontrándose vacuolización de todos los hepatocitos encontrados en el aspirado. La clasificación de idiopática o secundaria no se realizó hasta el momento de la necropsia. En el caso 2 las lesiones encontradas en el hígado fueron parecidas a las del caso 1, sin encontrarse ninguna lesión relacionada con la lipidosis hepática, por lo que ésta también fue clasificada como idiopática. En el caso 3, ya se había sospechado de pancreatitis, lo cual sólo fue confirmado hasta encontrar en el examen microscópico fibrosis, inflamación y necrosis del páncreas. Hasta este momento la lipidosis hepática se clasificó como secundaria.

El síndrome de lipidosis hepática idiopática felina es la patología hepática más común en los gatos de Norteamérica. Se piensa que esto está relacionado con la tendencia de los últimos años de los gatos hacia la obesidad y tal vez también esté relacionado con el mejor conocimiento sobre la patogenia y el diagnóstico de este síndrome.

10. LITERATURA CITADA

1. Cotran, R., *et al.*: Robbins. Pathologic Basic of Disease. 4a. ed. New York: W.B. Saunders Co., 1989.
2. Carlton, W. y McGavin, M.: Thomson's. Special Veterinary pathology. 2nd. ed. San Luis: Mosby, 1995.
3. Jubb K.V.F., Kenedy P.C., Palmer N.: Pathology of Domestic Animals. New York: Academic Press, 1993.
4. Wright, R.: Liver and Billiary Disease. 2nd ed. New York: Bailliére Tindall W.B. Saunders Co., 1979
5. Jones T.C., Hunt D.R., King N.W.: Veterinary Pathology. Philadelphia: Williams and Wilkins 1997
6. Hubbard, B.S. y Vulgamott, J.C.: Feline Hepatic Lipidosis. Continuing Education Article no. 2 Spring Feline Focus 1992; (14)4: 459-464.
7. Swenson, M.J.: Duke's Physiology of Domestic Animals. Ithaca: Cornell University Press, 1993.
8. J, Cunningham.: Fisiología Veterinaria. México, D.F.: Interamericana Mc Graw-Hill, 1994.
9. Ettinger, S.J.: Veterinary Internal Medicine. Toronto: WB Saunders, 1994.
10. Schiff, L., *et al.*: Diseases of the liver. 6th. ed. New York: J.B. Lippincott Co., 1987.
11. Guildford M., *et al.*: Strombeck's. Small Animal Gastroenterology. 3rd ed. New York: W.B. Saunders Co., 1996.

12. Dimsky, D.S., Taboada J.: Feline Idiopathic Hepatic Lipidosis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 1995; 25: 357-371
13. Biourge, V.: Sequential findings in cats with hepatic lipidosis. *Feline Practice* 1993; (21) 1: 25-28.
14. Biourge, V.C, *et al.*: Experimental induction of hepatic lipidosis in cats. *American Journal of Veterinary Research* 1994; (55)9: 1291-1302.
15. Riggs, C.M.: Idiopathic Feline Hepatic Lipidosis. *Feline Practice* 1991; (19) 1:12-15.
16. Dimsky, D.S.: Feline Hepatic Lipidosis. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)* 1997; (12) 1: 28-33
17. Stenger, R.: *Interpretation of Liver Biopsies*. New York: Reiven Press, 1984.
18. Davison, S., *et al.*: *Human Nutrition and Dietetics*. London: Churchill Livingstone, 1979.
19. Hruby, S., Wainwright, J.: Fat embolism in Kwashiorkor. *South African Medical Journal*. 1976;50:2032-2034.
20. Cebra, C., *et al.*: Hepatic lipidosis in anorectic, lactating Holstein cattle: a retrospective study of serum biochemical abnormalities. *J Vet Intern Med* 1997; (11)4: 231-237.
21. Cornelius, C.: *Animals Models in Liver Research*. New York: Academic Press, 1993.
22. Sleeson, S., *et al.*: *Poultry. Metabolic disorders and micotoxins*. Ontario: University Books, 1995.
23. Calnek, B.W., *et al.*: *Diseases of Poultry*. 10^a ed. Iowa: Iowa State University Press, 1997.
24. Gazdzinski, S.: Case report: hepatic lipidosis in turkeys. *Avian Diseases* 1994; 38: 379-384

5. Barsanti, J.A., *et al.*: Prolonged anorexia associated with hepatic lipidosis in three cats. *Feline Practice* 1977; 3: 52-57.
6. Baker, D.H., Czarnecki-Maulden, G.L.: Comparative nutrition of cats and Dogs. *Annual Review of Nutrition* 1991;11: 239-257.
7. Zawie, D.A., Garvey M.S.: Feline hepatic disease. Symposium on Advances Medicine II, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 1984 (14)6:1201-1235.
8. Biourge, V., *et al.*: Effects of protein, lipid or carbohydrate supplementation on hepatic lipid accumulation during rapid weight loss in obese cats. *Am J Vet Res*1994; (55) 10: 1406-1415.
9. Center S.A., *et al.*: Feline hepatic lipidosis: Better defining the syndrome and its management. *Proceedings of the 16th forum of ACVIM*. 1998
10. Thornburg, L. *et al.*: Fatty liver syndrome in cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1982;18: 397-400.
11. Hall, J.A., *et al.*: Lipid composition of hepatic and adipose tissues from normal cats and from cats with idiopathic hepatic lipidosis. *J Vet Intern Med* 1997; (11) 4: 238-242.
12. Rebouche, C.J., Engel A.G.: Carnitine metabolism and deficiency syndromes. *Mayo Clinical Proceedings*.1983; 58: 533-540.
13. Jacobs, G., *et al.*: Comparison of plasma, liver, and skeletal muscle carnitine concentrations in cats with idiopathic hepatic lipidosis and healthy cats. *America Journal of Veterinary Research* 1990; (51) 9: 1349-1351.
14. Jacobs, G., *et al.*: Treatment of idiopathic hepatic lipidosis in cats: 11 cases (1986-1987). *J American Veterinary Medicine Assoc* 1989; (195)5: 635-638.
15. Center, S.A. *et al.*: Ultraestructural hepatocellular features associated with severe hepatic lipidosis in cats. *American Journal of Veterinary Research*. 1993; (54) 5: 724-731.

Pazak, H.E., *et al.*: Characterization of serum lipoprotein profiles of healthy, adult cats and idiopathic feline hepatic lipodosis patients. *Journal of Nutrition* 1998; 128: 2747S-2750S.

Center S.A.: Hepatic Ultrastructural and Metabolic Derangements in Cats with Severe Hepatic Lipodosis. *Proceedings of the 9th Forum of ACVIM*. 1991

Yeager, A. E., Mohammed H.: Accuracy of ultrasonography in the detection of severe hepatic lipodosis in cats. *American Journal of Veterinary Research* 1992; (53)4:597-599.

Research Roundgroup: Changes and challenges in feline nutrition. *Journal of American Veterinary Medicine Assoc* 1993; (203)10:1395-1400.

Center, S.A.: Nutritional support for dogs and cats with hepatobiliary disease. *American Society for Nutritional Sciences* 1998; suppl. 2733S-2745S.

Frank, A. y Feinstein, R.E.: Hepatic lipodosis associated with severe vitamin B12 deficiency recognized by liver cobalt status in three cats. *Feline Practice* 1991; (19) 5: 16-20.

Akol, K.G., *et al.*: Acute pancreatitis in cats with hepatic lipodosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1993; (7) 4: 205-209

Bruner, J.M., *et al.*: High feline trypsin-like immunoreactivity in a cat with pancreatitis and hepatic lipodosis. *Journal of American Veterinary Medicine Assoc* 1997; (210)12: 1757-1760

Macy, D.: Feline Pancreatitis. *Current Veterinary Therapy X Small Animal Practice Kirk*. 893-898.

Center, S., *et al.*: A retrospective study of 77 cats with severe hepatic lipodosis: 1975-1990. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1993; (7) 6: 349-359.

Biourge, V., *et al.*: Spontaneous occurrence of hepatic lipodosis in a group of laboratory cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1993; (7)3:194-197.