

Ganadería bovina en el área de influencia de la EEA INTA San Pedro

Recomendaciones sobre sanidad, nutrición y manejo
Agosto 2023



Instituto Nacional de
Tecnología Agropecuaria
Argentina

Ganadería bovina en el área de influencia de la EEA INTA San Pedro. Recomendaciones sobre sanidad, nutrición y manejo. Agosto 2023



Equipo de redacción:

Editor y responsable de contenidos

Ignacio Gamietea - INTA San Pedro

Asesores técnicos:

Santiago Nava | INTA Rafaela -

Daniel Gustavo Méndez - INTA Gral Villegas

Germán José Cantón - INTA Balcarce

María Mercedes Lloberas - INTA Balcarce

Nicolás Morel - INTA Rafaela

Javier Schapiro - INTA Castelar

Sergio Gabriel Garbaccio - INTA Castelar

Juan Mattera - INTA Pergamino

Mariano Oyarzabal - LART, IFEVA, FAUBA

Gestión editorial:

Fedra Albarracín - INTA San Pedro

Corrección y divulgación del material a través de distintos medios:

Mariana Piola - INTA San Pedro

Lorena Peña - INTA San Pedro

Contenido	
Lista de figuras	3
Lista de tablas	3
Editorial	4
Intoxicación por <i>Solanum glaucophyllum</i> Desf. (Duraznillo Blanco) en bovinos	4
Sinonimia de la enfermedad	4
1 Introducción	4
2 Etiología	5
2.1 Nombre vulgar de la planta	5
2.2 Distribución geográfica y características de la planta	5
2.3 Principio tóxico	7
3 Epidemiología	7
3.1 Distribución geográfica de la enfermedad	7
3.2 Factores de riesgo que inciden sobre la prevalencia e incidencia de la afección	8
3.3 Huéspedes susceptibles (Factor de riesgo animal)	9
4 Patogenia	9
4.1 Acciones y efectos tóxicos de 1,25(OH) ₂ D ₃	9
5 Curso	11
6 Signos clínicos	11
7 Lesiones	11
7.1 Hallazgos en la necropsia	11
7.2 Lesiones microscópicas	12
8 Diagnóstico	12
8.1 Epidemiológico	12
8.2 Clínico	12
8.3 Anatomopatológico	13
9 Diagnóstico diferencial	13
10 Tratamiento	14
11 Profilaxis	14
12 Bibliografía	14
13 Anexo	14
13.1 Metabolismo, funciones y regulación fisiológica de la vitamina D	16
13.1.1 Síntesis y activación de la vitamina D	16
13.1.2 Efecto biológico de la vitamina D.	17

Lista de figuras

Figura 1. Colonias de <i>Solanum glaucophyllum</i> Desf., conocidas vulgarmente como “Duraznillares”	6
Figura 2. <i>Solanum glaucophyllum</i> Desf., principales características morfológicas externas	7
Figura 3. Diferentes estadios evolutivos de la enfermedad, en los que pueden hallarse animales consumiendo <i>S. glaucophyllum</i> en potreros “entecadores”. Los animales con signos clínicos constituyen una parte del problema. Los casos subclínicos, mucho más numerosos, implican pérdidas importantes. Adaptado de Gimeno, 2001	9
Figura 4. Acciones y efectos del 1,25(OH) ₂ D ₃ , principal metabolito responsable de los efectos tóxicos, contenido en <i>S. glaucophyllum</i> . Adaptado de Machado y col., 2020	10
Figura 5. Signos clínicos y lesiones macroscópicas en bovinos Intoxicados con <i>S. glaucophyllum</i> Desf	12
Figura 6. Mecanismos de control, interacción y retroalimentación de la hormona paratiroidea (PTH), el calcitriol [1,25(OH) ₂ D ₃] y el factor de crecimiento de fibroblastos-23 (FGF 23), en la regulación del calcio sérico. Adaptado de Rosol y Gröne, 2016	19
Figura 7. Metabolismo, funciones y regulación fisiológica de la vitamina D. Adaptado de Capen, 1991	20

Lista de tablas

Tabla 1. Muestra los valores medios y sus desvíos, considerados normales, para las concentraciones de calcio y fósforo en suero sanguíneo bovino	13
--	----

Editorial

En esta edición, se aborda la toxicidad por *Solanum glaucophyllum* Desf. (Duraznillo blanco) planta causal de la enfermedad conocida vulgarmente como “Enteque seco”. La misma se comporta como una enfermedad estacional dada por la caída de sus hojas durante el otoño. Los animales levantan estas hojas, junto con el resto del forraje, en el bocado intoxicándose en forma progresiva y acumulativa ya que estas contienen metabolitos activos de la vitamina D, y responsables de las lesiones y consecuente signología típica de la enfermedad.

Se revisan aquí la epidemiología de la intoxicación, patogenia y profilaxis en el bovino entre otras cuestiones.

Intoxicación por *Solanum glaucophyllum* Desf. (Duraznillo Blanco) en bovinos

Ignacio J. Gamietea

Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA).
Estación Experimental Agropecuaria San Pedro. Agencia de
Extensión Rural San Pedro; Argentina.

gamietea.ignacio@inta.gov.ar

Sinonimia de la enfermedad

Enteque seco osificante, Guata-í, Espichamento (Brasil); Enfermedad de Naalehu (Hawai); Calcinosis enzoótica de los bovinos (Alemania y Nueva Guinea); Enfermedad consuntiva de Manchester (Jamaica); Calcinosis (EE. UU.) (Perusia y Rodriguez, 2004).

1. Introducción

Se trata de una enfermedad tóxica ocasionada por el consumo de *Solanum glaucophyllum* Desf. planta calcinogénica nativa de la familia *Solanaceae* (ver Figura 1 y Figura 2), conocida vulgarmente como “duraznillo blanco”. Contiene como principios tóxicos metabolitos activos de la vitamina D₃ (Colecalciferol) siendo el principal 1 α ,25 dihidroxicolecalciferol [1,25(OH)₂ D₃], llamado también (Calcitriol) y responsable de las lesiones y consecuente signología típica de la enfermedad.

Las plantas calcinogénicas son aquellas que ocasionan calcinosis, en los animales que consumen dosis tóxicas de las mismas. Entendiéndose por calcinosis a la calcificación, depósitos de sales de calcio, en los tejidos blandos y vasos sanguíneos (Stöber y Gründer, 1994; Maynard y col., 1981). Cabe aclarar que si bien la caracterización de los principios calcinogénicos se realizó con *Solanum glaucophyllum* Desf. y *Cestrum diurnum*, el calcitriol ha sido identificado como el principio tóxico en otras plantas calcinógenas, como *Trisetum flavescens* (L). P. Beauv., y *Stenotaphrum secundatum* Kuntze

(Machado y col., 2020), las que ocasionan cuadros similares, en diversas regiones del mundo, afectando a animales en pastoreo. En todos ellos, la deposición de sales de calcio en los tejidos blandos se acompaña de un severo deterioro físico con depreciación de las reses (Gimeno, 2001).

La intoxicación por *S. glaucophyllum* afecta a varios sistemas orgánicos, ocasionando daños de tipo permanente. En su génesis se comporta como una enfermedad de naturaleza metabólica a causa de un trastorno primario de la asimilación, metabolismo intermedio y excreción del calcio (Ca) y fósforo (P).

La enfermedad afecta principalmente al ganado vacuno, y rara vez a los ovinos, búfalos, caballos y cerdos y se caracteriza por ocasionar, calcificación sistémica, hipoparatiroidismo, hipercalcitonismo, hipercalcemia, hiperfosfatemia, hiperplasia de células C tiroideas, atrofia paratiroidea, osteonecrosis y osteopetrosis (Machado y col., 2020).

En Argentina hay pocos datos sobre las pérdidas económicas causadas por plantas tóxicas. Sin embargo, como describen Riet-Correa y col. (2023) se sabe que estas ocasionan graves pérdidas económicas, incluyendo pérdidas directas por muerte de animales, pérdidas reproductivas, reducción de la producción, enfermedades subclínicas y disminución de la inmunidad, y pérdidas indirectas por el costo de las medidas de control, pérdida de forraje, reposición de animales muertos, reducción del valor de los campos y costos de diagnóstico y tratamiento.

El presente trabajo tiene como objetivo, proporcionar aspectos relacionados con la epidemiología de la intoxicación, patogenia,

características clínico-patológicas, profilaxis e impacto económico descrito en la bibliografía consultada, con énfasis en la provincia de Buenos Aires, Argentina.

2. Etiología

Enfermedad producida por la ingestión continuada de la planta *Solanum glaucophyllum* Desf.

Taxonomía de la especie en:

<http://www.darwin.edu.ar/Proyectos/FloraArgentina/DetalleEspecie.asp?forma=&variedad=&subespecie=&especie=glaucophyllum&genero=Solanum&espcod=12753>

2.1. Nombre vulgar de la planta

Duraznillo blanco, también conocido en ciertas áreas como Varilla, Palo hediondo (Rossi y col., 2014) entre otros.

2.2. Distribución geográfica y características de la planta

Planta nativa de Sudamérica, que en Argentina se la encuentra con frecuencia en los pastizales bajos de la Pampa húmeda (Rossi y col., 2014), ampliamente distribuida en el centro y este de la provincia de Buenos Aires, estando también presente en las provincias del Litoral (Gimeno, 2001).

Prospera generalmente en suelos anegadizos y fértiles como los de los bajos dulces, colonizando lagunillas poco profundas (Rossi y col., 2014), donde forma colonias conocidas como duraznilares (ver Figura 1) (Gimeno, 2001).



Figura 1. Colonias de *Solanum glaucophyllum* Desf., conocidas vulgarmente como "Duraznilares"

El *S. glaucophyllum* (ver Figura 2) se caracteriza por ser una planta rizomatosa, con tallos simples cilíndricos, poco ramificados, de 1 a 2 metros de altura o más. Las hojas son simples, ovales, lanceoladas, verde grisáceas y de 10 a 20 cm de largo y sus flores azul - violáceas. El fruto es una

baya globosa de 1 a 2 cm de diámetro, color azul-negruzco, que contiene varias semillas (Gimeno, 2001). Su ciclo vegetativo se inicia a principios de la primavera y se extiende durante todo el verano, hasta los primeros fríos del otoño, momento en que caen las hojas (Rossi y col., 2014).



Figura 2. *Solanum glaucophyllum* Desf., principales características morfológicas externas (A) Inflorescencia. Adaptado de Riet-Correa y col., 2023; (B) Detalle de las flores con corola rotácea y los 5 estambres amarillos conniventes. Adaptado de Rossi y col., 2014; (C) Detalle de las hojas lanceoladas. Adaptado de Rossi y col., 2014; (D) Fruto: baya, de 1 a 2 cm de diámetro, negro-azulada y glauca cuando madura. Adaptado de Schneider y col., 2021; (E) Flores y frutos en la parte apical de un vástago. Adaptado de Rossi y col., 2014; (F) Tallo joven con lenticelas amarillentas. Adaptado de Rossi y col., 2014; (G) Base de la planta mostrando los tallos, raíces finas y rizomas. Adaptado de Rossi y col., 2014.

2.3. Principio tóxico

Algunas plantas de las familias *Solanaceae* y *Poaceae* al sufrir hidrólisis bacteriana en el tracto digestivo de rumiantes y animales monogástricos, liberan precursores de vitamina D y $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Este último, principal metabolito responsable de los efectos tóxicos, contenido en *S. glaucophyllum* provoca directamente cambios en el metabolismo del calcio y el fósforo en los tejidos blandos y óseos (Machado y col., 2020). Para Perusia y Rodríguez, (2004) bastan 0.04 gr de hojas/kg de peso vivo semanalmente para provocar la intoxicación. En Gimeno, (2001) se describe que con tan solo 12 gramos semanales de hojas de

duraznillo alcanza para reproducir la enfermedad en una vaca de 300 Kg en 4 meses. También se pone de manifiesto que la concentración de vitamina D en *Solanum glaucophyllum* equivale a 130.000 UI/Kg de materia seca.

3. Epidemiología

3.1. Distribución geográfica de la enfermedad

La región donde usualmente se presenta la intoxicación por *S. glaucophyllum* suele coincidir con el área de distribución, ya descrita, de la

planta. Sin embargo, pueden presentarse casos fuera de dicha área, al consumir los animales reservas forrajeras como heno o ensilaje contaminado con hojas de *S. glaucophyllum*, ya que el proceso de secado y ensilaje no elimina el potencial tóxico de la planta (Machado y col., 2020). El principio tóxico es muy estable y resiste el secado y el almacenamiento por períodos superiores a 1 año (Radostits y col., 2007). Al respecto cabe mencionar el caso reportado por Micheloud y col. (2012), en bovinos de encierre a corral en la provincia de Buenos Aires, Argentina, los cuales consumieron heno de festuca contaminado con abundante cantidad de hojas y plantas enteras de *S. glaucophyllum*. También pueden aparecer animales enfermos fuera de la región habitual de presentación de casos, cuando estos viven parte de su vida en esta, y luego son transportados a otros lugares para terminar su período productivo (Perusia y Rodríguez, 2004).

3.2. Factores de riesgo que inciden sobre la prevalencia e incidencia de la afección

Aquí cabe destacar que la mayoría de los casos reportados describen la enfermedad bajo sistemas de pastoreo extensivo, aunque *S. glaucophyllum* es muy poco apetitoso y los animales usualmente no lo ingieren. No obstante, pueden hacerlo en períodos de sequía, especialmente sus brotes tiernos u hojas caídas y mezcladas con la pastura (Machado y col., 2020), ya que el principio activo no desaparece una vez caídas y muertas las hojas lo que se traduce en causa importante de ingestión e intoxicación (Perusia y Rodríguez, 2004). En veranos secos, las zonas bajas retienen suficiente humedad y permiten el crecimiento de plantas herbáceas, mientras que la vegetación resulta de pobre valor

en los terrenos altos, en consecuencia, los animales se alimentan casi exclusivamente en los bajos e ingieren voluntaria o involuntariamente hojas de “duraznillo blanco” (Gimeno, 2001).

La presentación de la enfermedad es de gravedad variable en las distintas explotaciones ganaderas e incluso existen grandes diferencias entre un potrero y otro. Surge así el concepto de “suelos entecadores” o “potreros entecadores”. La peligrosidad del duraznillo varía no sólo con la concentración de *S. glaucophyllum*, sino también con el tipo de pastos que lo acompañan. Por ejemplo, las hojas de duraznillo caídas sobre pasturas naturales de trébol blanco son fácilmente ingeridas y por lo tanto este tipo de comunidad vegetal es sumamente “entecadora”. Cuando las hojas del *S. glaucophyllum* caen sobre vegetales que permiten su rápido pasaje hacia el suelo, los duraznillos son mucho menos peligrosos (Gimeno, 2001). Relacionado a esto último, la prevalencia suele ser mayor en campos afectados de la provincia de Buenos Aires que en las zonas litorales del río Paraná, la causa estriba en que, en las zonas de islas las hojas que caen de la planta, por lo general, se pierden en el agua o se pudren en el suelo excesivamente húmedo teniendo menos posibilidades de ser ingeridas. (Perusia y Rodríguez, 2004).

La incidencia de esta enfermedad es muy difícil de estimar debido a la existencia de numerosos casos subclínicos. Los animales clínicamente enfermos constituyen sólo una parte de los afectados, siendo muchos más los vacunos clínicamente normales y que, sin embargo, muestran lesiones de calcificación (macro y/o microscópicas) a la inspección post-mortem, e incluso antes de encontrarse lesiones detectables al microscopio óptico, ya hay anorexia y pérdida de peso en los animales. La situación descrita se gráfica en la Figura 3 (Gimeno, 2001).

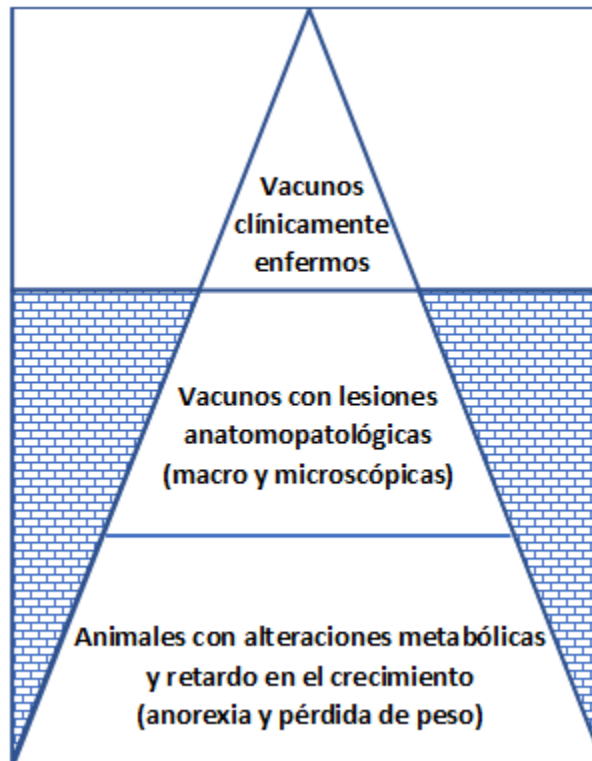


Figura 3. Diferentes estadios evolutivos de la enfermedad, en los que pueden hallarse animales consumiendo *S. glaucophyllum* en potreros “entecadores”. Los animales con signos clínicos constituyen una parte del problema. Los casos subclínicos, mucho más numerosos, implican pérdidas importantes. Adaptado de Gimeno, 2001

Perusia y Rodriguez, (2004) sostienen que se trata de una enfermedad de importante prevalencia en nuestro país, quizás no por la cantidad de muertes que llegue a producir, sino por la pérdida de kilos que potencialmente puedan producir los animales afectados, y además, la reducción de las áreas para la ganadería (“potreros entecadores”).

3.1. Huéspedes susceptibles (Factor de riesgo animal)

Afecta frecuentemente al ganado bovino, pudiendo también en menor medida afectar a ovinos, equinos, búfalos y porcinos (Machado y col., 2020). En todas las especies animales, se ven afectados ambos sexos y todas las edades (Radostits y col., 2007). Dentro del ganado bovino es más frecuente en vacas de cría, debido a que constituyen la población predominante en las zonas “entecadoras”. Ocasionalmente se la encuentra en toros, novillos y vaquillonas (Gimeno, 2001).

4. Patogenia

Se describen aquí las “Acciones y efectos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, principal metabolito responsable de los efectos tóxicos, contenido en *S. glaucophyllum*. No obstante, para comprender la patogenia de esta afección primero resulta útil conocer cuál es el metabolismo, funciones y regulación fisiológica, hasta el momento conocido, de la vitamina D en el organismo de un animal sano. Esto último se describe detalladamente en el [Anexo](#) de este trabajo.

4.1. Acciones y efectos tóxicos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

Para Machado y col. (2020) las acciones de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, pueden ser divididas didácticamente en acción directa y acción metabólica (ver **Figura 4**).

La acción metabólica comprende un aumento patológico de la absorción y reabsorción del calcio

y del fósforo y el fallo del sistema de regulación endocrina de la función metabólica ósea. En la intoxicación exógena, por el consumo de plantas calcinogénicas en los animales en pastoreo, la hipercalcemia es el resultado de un aumento de la concentración de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ glucósidos. Al respecto Jäpelt y col. (2012) encontraron en *S. glaucophyllum* un contenido de 200 ng de vitamina D/g de peso seco, 31 ng de $25(\text{OH})\text{D}_3$ /g de peso seco, y 32 ng/g de peso seco de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en su forma libre y 17 ng/g de peso seco en su forma glicosilada. La ingesta de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ se superpone con $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ de producción propia en el riñón y estimula la producción de proteínas de enlace al calcio (PECa), hipercalcemia e hiperfosfatemia debido a un aumento patológico en la absorción intestinal de calcio y la resorción renal de fósforo, respectivamente. La hipercalcemia promueve la retroalimentación negativa de la parathormona y desencadena la secreción de calcitonina de las células C tiroideas, lo que resulta en hipercalcitonismo e hipoparatiroidismo (Machado y col., 2020). La calcitonina incrementa la captación de calcio en el

hueso y la formación de osteoide inhibiendo igualmente la resorción ósea; esto se refleja en una reducida excreción urinaria de hidroxiprolina. En consecuencia, resulta aumentada la densidad del tejido óseo, cambio que recibe la denominación de **osteopetrosis**. La mayor demanda funcional se refleja en la proliferación de las células C (Gimeno, 2001).

La acción directa desarrolla cambios en las células musculares lisas arteriales (CMLA), lo que conduce a la mineralización sistémica de los tejidos blandos. También genera cambios degenerativos en los osteoclastos y los osteocitos, lo que da lugar a la osteopetrosis y la osteonecrosis. Para profundizar sobre esta teoría y otras acciones directas del $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sobre la mineralización sistémica puede consultarse la revisión realizada por Machado y col. (2020) y/o lo demostrado recientemente por Machado Da Costa, (2021) quien informa que las vesículas extracelulares producidas por las células del músculo liso vascular son cruciales para desarrollar la mineralización vascular, guardando una similitud con el proceso de formación ósea.

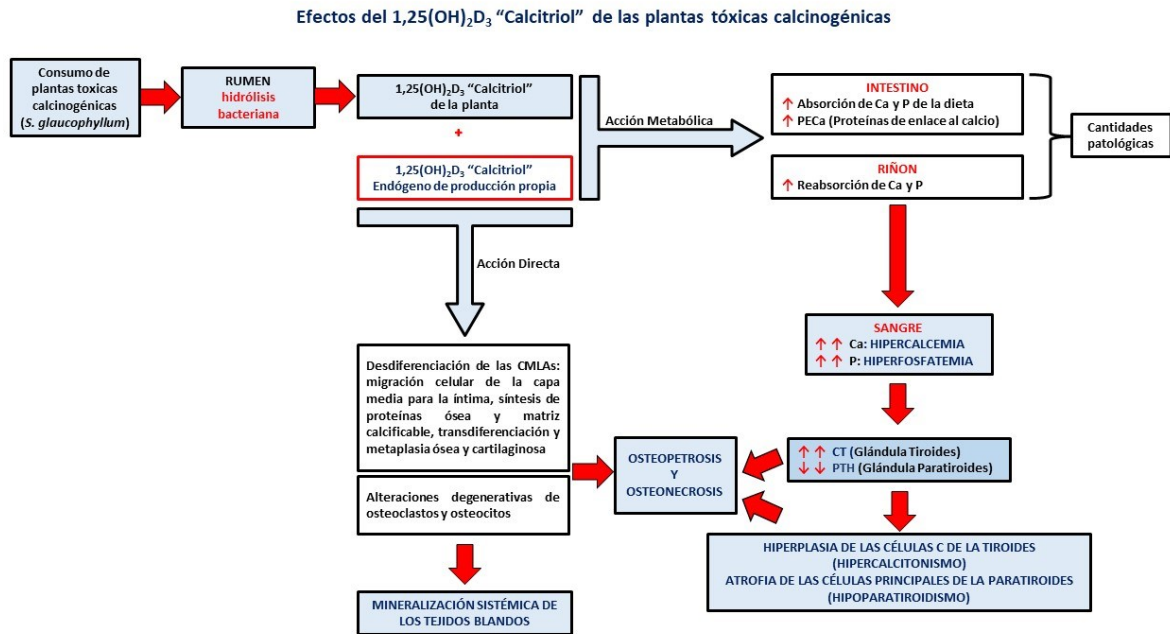


Figura 4. Acciones y efectos del $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, principal metabolito responsable de los efectos tóxicos, contenido en *S. glaucophyllum*. Adaptado de Machado y col., 2020

5. Curso

En el curso de las enfermedades tóxicas a semejanza de lo que ocurre en las enfermedades metabólicas y carenciales, hay que distinguir entre una fase inicial con predominancia de trastornos funcionales y a continuación un estadio en el que se suman, además, las modificaciones orgánicas progresivas (Stöber, 1989).

Tanto de forma natural como experimental, esta es una enfermedad caracterizada por una evolución crónica, y manifestaciones clínicas secundarias a la mineralización sistémica (Machado y col., 2020).

6. Signos clínicos

Los signos clínicos iniciales se caracterizan por cambios en el estado nutricional y productivo general, como anorexia, emaciación, retracción abdominal y disminución de la producción de carne y leche. Los cambios posturales, como la marcha corta y rígida, la cojera y la cifosis toracolumbar, se observan comúnmente. A medida que la condición clínica evoluciona, estos cambios posturales empeoran y se hacen más evidentes. Los animales permanecen echados durante largos períodos, y al levantarse lo hacen con dificultad, permaneciendo sobre las articulaciones carpianas (arrodillado) antes de levantarse por completo. Cuando están de pie, apoyan las extremidades en la punta de las pezuñas. La extremidad está ligeramente arqueada, y las articulaciones presentan movilidad reducida debido a la mineralización de los ligamentos. Los animales con lesiones cardiovasculares graves muestran renuencia a moverse y, cuando se estimulan, desarrollan taquipnea, disnea, taquicardia y edema pulmonar,

y pueden progresar rápidamente a la muerte. Los cambios cardíacos, como el soplo y la arritmia, pueden identificarse clínicamente (Machado y col., 2020). La calcificación de los vasos sanguíneos puede ser palpable, por ejemplo, durante el examen rectal (Blood y Radostits, 1992; Radostits y col., 2007).

7. Lesiones

7.1. Hallazgos en la necropsia

Son frecuentes la emaciación inespecífica, la anasarca y la ascitis (Blood y Radostits, 1992; Radostits y col., 2007). La inspección del sistema circulatorio revela calcificaciones extensas en corazón y grandes vasos, especialmente en aurícula y ventrículo izquierdos, y en la aorta. La superficie endotelial se presenta rugosa y áspera debido a las placas de mineralización que hacen relieve hacia la luz (ver Figura 5 B). A menudo se reconoce también a simple vista, o por palpación, la calcificación de arterias de mediano calibre (Gimeno, 2001). La calcificación suele también estar presente en pleura y parénquima pulmonar y en la mayoría de las demás vísceras, tendones y ligamentos (Radostits y col., 2007). Los pulmones no colapsan, están pálidos y firmes a la palpación, y a veces con áreas de enfisema y edema pulmonar (Machado y col., 2020). En los cartílagos articulares se aprecian lesiones de desgaste y ulceración (Gimeno, 2001), presentando las articulaciones de las extremidades artritis degenerativa (Radostits y col., 2007). En riñones la nefrocalcinosis se caracteriza por estrías blanquecinas dispuestas radialmente en las regiones corticales y medulares. La osteopetrosis se manifiesta en huesos densos y pesados, con marcada reducción de la cavidad medular. (Machado y col., 2020).

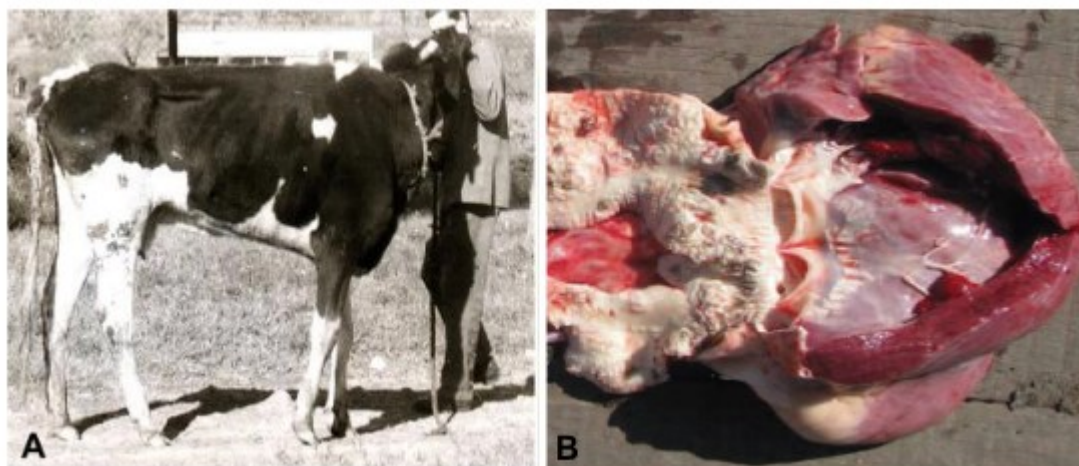


Figura 5. Signos clínicos y lesiones macroscópicas en bovinos Intoxicados con *S. glaucophyllum* Desf. (A) Bovino que muestran abdomen retraído, deficiente estado corporal (pérdida de peso) y apoyo en punta de las pezuñas en sus extremidades anteriores. Adaptado de Machado y col., 2020. (B) Corazón bovino: extensa mineralización del endocardio y válvulas. Aorta: superficie endotelial, rugosa y de aspecto áspero a causa de la presencia de placas de mineralización multifocales a coalescentes. Adaptado de Micheloud y col., 2012.

7.2. Lesiones microscópicas

Histológicamente se verifican áreas de mineralización en las arterias musculares, con diferente grado de mineralización de la túnica media y pérdida de ondulación en la lámina elástica interna. En contraste, las arterias elásticas exhiben mineralización íntima y medial. La mineralización vascular de vasos de mediano y gran calibre es un sello distintivo de esta patología, pero no se limita a estos vasos; los mismos cambios son evidentes en el examen histológico de los capilares renales y de la carótida rete mirabile. El calcio se acumula en la luz de los túbulos contorneados y mineraliza la membrana basal y el intersticio renal. En los pulmones, la pared alveolar se engrosa, formando grandes áreas de aspecto mixoide compuestas por células fusiformes, macrófagos, células gigantes y áreas de mineralización (Machado y col., 2020).

8. Diagnóstico

El diagnóstico de las intoxicaciones por plantas se basa en los datos epidemiológicos, clínicos y patológicos, identificación botánica y análisis químicos de las plantas (Tokarnia y col., 2000).

La presencia de mineralización sistémica macroscópica y microscópica es un sello distintivo de la enfermedad y resulta esencial para el diagnóstico final (Machado y col., 2020).

8.1. Epidemiológico

Al respecto resulta importante remarcar que la enfermedad se manifiesta por lo general en animales de más de dos años, y hace su aparición en verano y otoño, especialmente en épocas de sequía y en potreros "entecadores" (Gimeno, 2001). Aunque, como se mencionó con anterioridad al tratar la distribución geográfica de la enfermedad, esta puede presentarse en áreas y condiciones que no son las habituales.

8.2. Clínico

Los signos anteriormente descritos, permiten reconocer fácilmente el problema en animales clínicamente enfermos. En casos subclínicos y para un correcto diagnóstico diferencial, podría resultar de utilidad la determinación de los valores séricos de calcio y fósforo (Gimeno, 2001). Los valores medios considerados normales y su dispersión para el caso del calcio y fósforo sérico

según Stöber y Gründer, (1994) se especifican en la Tabla 1. En los casos de intoxicación con *S. glaucophyllum* según Radostits y col. (2007) existen aumentos del 20-25% en las concentraciones de calcio (hasta 3,4 mmol/l o 13,63 mg/dL) y fósforo sérico (hasta 4 mmol/l o 12,39 mg/dL). Para Stöber y Gründer, (1994) la calcinosis siempre cursa con una hiperfosfatemia notable. La calcificación del tejido puede

detectarse radiológicamente. La anemia es común en animales intoxicados por *S. glaucophyllum* (Radostits y col., 2007). Esta se presenta debido a la depresión de la médula ósea que origina la ingestión de “duraznillo blanco”, con un significativo descenso en el porcentaje de células en mitosis. La médula ósea se torna incapaz de reponer los eritrocitos al ritmo normal (Gimeno, 2001).

Tabla 1. Muestra los valores medios y sus desvíos, considerados normales, para las concentraciones de calcio y fósforo en suero sanguíneo bovino.

		Media (dispersión)	
		Terneros	Adultos
Suero sanguíneo	Calcio	2,2 (1,8-2,5) mmol/l	2,5 (2,0-3,0) mmol/l
		8,82 (7,21-10,02) mg/dL	10,02 (8,02-12,02) mg/dL
	Fosfato inorgánico	3,0 (2,0-3,5) mmol/l	2,0 (1,6-2,3) mmol/l
		9,29 (6,19-10,84) mg/dL	6,19 (4,96-7,12) mg/dL

Adaptado de Stöber y Gründer, 1994.

8.3. Anatomopatológico

En aquellos casos donde se sospeche la intoxicación, los hallazgos de calcificaciones cardiocirculatorias y pulmonares en la necropsia son característicos. Aunque cabe aclarar que esto no garantiza el diagnóstico, ya que las mismas son irreversibles. En consecuencia, animales afectados por otras enfermedades pueden presentar lesiones que obedecen a una intoxicación pasada con “duraznillo blanco” (Gimeno, 2001).

9. Diagnóstico diferencial

Enfermedades crónico-consuntivas:

- Paratuberculosis
- Gastroenteritis parasitaria (el así llamado “enteque parasitario”).
- Tuberculosis
- Leucosis

Conviene aquí resaltar que la intoxicación con *S. glaucophyllum* no produce diarrea. No obstante, animales con “enteque seco” bien pueden padecer al mismo tiempo enfermedades como las ya mencionadas, que si la producen (Gimeno, 2001).

Enfermedades carenciales:

- Carencias de fósforo y de cobalto

En ambas hay anorexia, emaciación, hirsutismo y dificultades en la locomoción, por nombrar solamente algunos signos similares (Gimeno, 2001).

Iatrogenia:

Si la sintomatología, lesiones y resultados de laboratorio son coincidentes con los del “enteque seco” debería considerarse la posibilidad de sobredosificaciones con vitamina D. (Gimeno, 2001), dado que la sobredosis repetida con vitamina D, por inyección o administración en alimentos compuestos, replica los hallazgos clínicos y de necropsia (Radostits y col., 2007).

Finalmente, no puede descartarse, la existencia de otros vegetales con efectos calcinogénicos aun no demostrados en la región descrita anteriormente para *S. glaucophyllum* en provincia de Buenos Aires (Gimeno, 2001).

10. Tratamiento

A la fecha la intoxicación por *S. glaucophyllum* produce una enfermedad crónica debilitante sin un tratamiento eficaz (Machado y col., 2020).

11. Profilaxis

Esta comprende todas aquellas acciones tendientes a “prevenir” la aparición de la enfermedad (evitar potreros entecadores, control mecánico/químico de la planta etc.), y en el caso de que esta suceda, todas aquellas que buscan “controlar” y/o contrarrestar su propagación en la población (retirar los animales del potrero/campo problema, cercar la zona problema con alambrado eléctrico etc.). En general, los ajustes de manejo están indicados para evitar el consumo de plantas, ya que el proceso de secado y ensilaje como se dijo anteriormente no elimina el potencial tóxico de la planta. Una baja reversibilidad de la intensidad de mineralización y un ligero aumento de peso, se pueden obtener cuando los animales, en el curso de la intoxicación, son llevados a áreas donde la planta no se encuentra (Machado y col., 2020). Al respecto Radostits y col. (2007) mencionan que la reabsorción de los depósitos de calcio en los tejidos es mínima incluso 5 años después de retirar los animales de los pastos afectados. No obstante, para Machado y col. (2020), no debería someterse a estos animales a un manejo estresante porque pueden desarrollar edema pulmonar agudo debido a lesiones ya instaladas en el sistema cardiovascular, especialmente insuficiencia valvular severa.

13. Bibliografía

- Bikle, D. D. (2014). Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemistry & biology*, 21 (3), 319-329. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016>
- Blood, D. C., & Radostits, O. M. (1992). Enfermedades causadas por agentes químicos (II) - Enfermedades causadas por plantas venenosas. En: D.C. Blood, & O.M. Radostits. *Medicina Veterinaria* (7ª ed., vol II, p. 1445-1446). Nueva Editorial Interamericana
- Capen, C. C. (1991). Las hormonas reguladoras del calcio: hormona paratiroidea, calcitonina y colecalciferol. En: L.E. McDonald. *Endocrinología Veterinaria y Reproducción*. (4ª ed., p. 117-127). Editorial Interamericana
- Craig, L. E., Dittmer, K. E., & Thompson, K. G. (2016). Chapter 2 - Bones and Joints. In: M. G. Maxie (ed.) *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals* (6th ed., Vol. 1, p.16-164). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-5317-7.00002-3>.
- DeLuca, H. F. (2004). Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80 (6), 1689S-1696S. <https://academic.oup.com/ajcn/article/80/6/1689S/4690513>
- Gimeno, E. J. (2001). Calcinosis enzoótica en rumiantes: Un problema vigente de la ganadería nacional. *Anales de la Academia Nacional de Agronomía y Veterinaria*. 54, 207-232. <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/29626>
- Horst, R. L., Goff, J. P., & Reinhardt, T. A. (1994). Calcium and vitamin D metabolism in the dairy cow. *Journal of Dairy Science*. 77 (7), 1936-1951. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(94\)77140-X](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(94)77140-X)
- Jäpelt, R. B., & Jakobsen, J. (2013). Vitamin D in plants: a review of occurrence, analysis, and biosynthesis. *Frontiers in Plant Science*, 136 (4), 1-20. <https://doi.org/10.3389/fpls.2013.00136>
- Jäpelt, R. B., Silvestro, D., Smedsgaard, J., Jensen, P. E., & Jakobsen, J. (2012). Quantification of vitamin D₃ and its hydroxylated metabolites in waxy leaf nightshade (*Solanum glaucophyllum* Desf.), tomato (*Solanum lycopersicum* L.) and bell pepper (*Capsicum annuum* L.). *Food Chemistry* 138, 1206-1211. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.11.064>
- Machado Da Costa, M. (2021). Calcinosis enzoótica en ovinos por *Nierembergia veitchii* y *Nierembergia rivularis*. Tesis de doctorado. Universidad de la República (Uruguay). Facultad de Veterinaria. <https://hdl.handle.net/20.500.12008/28849>
- Machado, M., Castro, M. B., Gimeno, E. J., Barros, S. S., & Riet-Correa, F. (2020). Enzootic calcinosis in ruminants: a review. *Toxicon* 187, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2020.08.009>
- Maynard, L. A., Loosli, J. K., Hintz, H. F., & Warner, R.G. (1981). *Nutrición Animal*. (4ª ed., p. 318-327) McGraw-Hill de México

- Micheloud, J. F., Rodríguez, A. M., Campora, L., Webber, N., Campero, C. M., & Odriozola, E. R. (2012). Caso inusual de calcinosis enzoótica por el consumo de *Solanum glaucophyllum* en un encierro a corral. *Revista de Medicina Veterinaria (Buenos Aires)* 93 (3/4), 59-62.
<http://hdl.handle.net/20.500.12123/2092>
- National Research Council (NRC). (2001). Nutrient requirements of dairy cattle. (7th ed. Rev.) National Academy Press.
<http://profsite.um.ac.ir/~kalidari/software/NRC/HELP/NRC%202001.pdf>
- Norman, A. W., Nemere, I., Zhou, L. X., Bishop, J. E., Lowe, K. E., Maiyar, A. C., Collins, E. D., Taoka, T., Sergeev, I., & Farach-Carson, M. C. (1992). 1, 25(OH)₂ vitamin D₃, a steroid hormone that produces biologic effects via both genomic and nongenomic pathways. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 41 (3-8), 231-240.
[https://doi.org/10.1016/0960-0760\(92\)90349-N](https://doi.org/10.1016/0960-0760(92)90349-N).
- Perusia, O. R., y Rodríguez Armesto, R. (2004). *Plantas Tóxicas y Micotoxinas*. Cuaderno de Divulgación Técnica N° 4 (4a ed., p. 43-47). Circulo de Médicos Veterinarios. Departamento Las Colonias Prov. de Santa Fe.
- Radostits, O. M., Gay, C. C., Hinchcliff, K. W., & Constable, P. D. (2007). Diseases associated with toxins in plants, fungi, cyanobacteria, plant-associated bacteria, and venoms in ticks and vertebrate animals. Calcinogenic glycoside poisoning (Enzootic calcinosis) In: O.M. Radostits, C.C. Gay, K. W. Hinchcliff, & P.D. Constable. *Veterinary Medicine a textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats*. (10th ed., Part II, p. 1861-1862). Saunders Elsevier.
- Riet-Correa, F., Machado, M., & Micheloud, J. F. (2023). Plants causing poisoning outbreaks of livestock in South America: A review. *Toxicon: X*, 17, 100150.
<https://doi.org/10.1016/j.toxcx.2023.100150>
- Rosol, T. J., & Gröne, A. (2016). Chapter 3 - Endocrine Glands. In: M.G. Maxie (ed). *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals* (6th ed., Vol. 3, p. 269-357.e1). Elsevier
<https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-5319-1.00014-1>.
- Rossi, C. A., De Magistris, A. A., González, G. L., Carou, N. E., & De Loof, E. P. (2014). Plantas de interés ganadero de la región del bajo delta del Paraná (Argentina). Editorial Universidad Nacional de Lomas de Zamora (UNLZ). Facultad de Ciencias Agrarias.
http://www.agrarias.unlz.edu.ar/archivos_descargas/biblioteca/LIBRO%20FORRAJERAS%20DEL%20DELTA%20-%20Rossi%20et%20al.%202014-2.pdf
- Schneider, B., Hadad, H., y Rodríguez, E. (2021). Plantas acuáticas del río Paraná Medio. Universidad Nacional del Litoral (UNL). <https://hdl.handle.net/11185/6737>
- Stöber, M. (1989). Intoxicaciones. En: G. Rosenberger *Enfermedades de los bovinos*. (Vol. 2, p. 357-358). Hemisferio Sur
- Stöber, M., y Gründer, H. D. (1994). Aparato circulatorio y sangre. Sangre. Análisis bioquímico de la sangre. En: G. Rosenberger. *Exploración clínica de los bovinos*. (3^a ed., p. 222-235). Hemisferio Sur.
- Tokarnia, C. H., Dobëiner, J., & Peixoto, P. V. (2000). *Plantas Tóxicas do Brasil* (p. 310). Heliantos.

13. Anexo

13.1. Metabolismo, funciones y regulación fisiológica de la vitamina D

13.1.1. Síntesis y activación de la vitamina D

La vitamina D representa un grupo de hormonas esteroides, esenciales para regular el nivel de calcio en los vertebrados (Jäpelt y col., 2012). Se clasifica en cinco clases diferentes numeradas del 2 al 6. Las dos formas principales de vitamina D son el **colecalfiferol (vitamina D₃)** y **ergocalciferol (vitamina D₂)** (Jäpelt y Jakobsen, 2013). Tanto la vitamina D₂ como la D₃ se forman por irradiación ultravioleta de los esteroides, **ergosterol** y **7-dehidrocolesterol**, respectivamente. El ergosterol se produce en los vegetales y el 7-dehidrocolesterol en los animales (Maynard y col., 1981).

Normalmente existen dos formas, por medio de las cuales los rumiantes obtienen la vitamina D:

- **Fuente endógena de vitamina D₃.**

El **colecalfiferol** puede ser sintetizado en la epidermis, a partir de moléculas precursoras de **7-dehidrocolesterol**, por una reacción fotoquímica catalizada por los rayos ultravioleta (longitud de onda, 290 nm - 320 nm) del sol (Capen, 1991; Rosol y Gröne, 2016). Donde el 7-dehidrocolesterol se convierte a previtamina D₃ la que subsecuentemente experimenta conversión térmica a vitamina D₃ (colecalfiferol) que penetra en los capilares dérmicos y se enlaza con una proteína específica de enlace a vitamina D₃ (PED), para su transporte al hígado (Capen, 1991).

Cabe destacar que la piel y las secreciones sebáceas contienen el 7-dehidrocolesterol que al activarse sobre o dentro de la piel puede ser absorbido, o, en el caso de los animales lamarse y ser ingerido (Maynard y col., 1981).

Esta fuente endógena de vitamina D resulta ser la más importante, en el ganado que vive al aire libre y expuesto al sol.

- **Fuente exógena de vitamina D₂.**

El **ergocalciferol** puede ser sintetizado en vegetales a partir de moléculas precursoras de **ergosterol** contenidas en estos, por acción de la energía radiante del sol. Cabe aclarar que para que esto ocurra el tejido vegetal debe encontrarse muerto o dañado, ya que la vitamina D₂ nunca está presente en plantas vivas. Situación que ocurre habitualmente durante la confección del heno, que es curado (secado) al sol. Sin embargo, aun el heno desecado en la oscuridad inmediatamente después de cortarse tiene algo de vitamina. Esto se debe a que las hojas muertas o dañadas de una planta en crecimiento responden a la irradiación, aunque los tejidos vivos no lo hagan. A este hecho se debe la presencia de vitamina D en el ensilaje de maíz.

El heno de leguminosas, que se produce en forma tal, que permite preservar la mayoría de las hojas y su color verde contiene cantidades considerables de vitamina D. Por ejemplo, la alfalfa contiene de 650 a 2.200 U.I./kg. La concentración de vitamina D aumenta con el estado de madurez de la alfalfa dado por el mayor contenido de hojas muertas en estas (Maynard y col., 1981).

Resulta interesante destacar que los animales expuestos a la luz solar en las latitudes más bajas pueden no necesitar vitamina D en la dieta. El heno curado al sol también puede proporcionar suficiente vitamina D para prevenir los síntomas de la deficiencia de vitamina D (National Research Council, 2001).

Ambas vitaminas, D₂ y D₃, deben ser metabólicamente activadas antes de poder producir sus funciones fisiológicas conocidas en las células blanco (ver Figura 7).

El **colecalfiferol** sintetizado en la piel se transporta al hígado ligado a PED donde por acción de la enzima 25-hidroxilasa se convierte en 25-hidroxicolecalciferol [**25-(OH) D₃**], principal

forma circulante en vertebrados (Jäpelt y col., 2012). Posteriormente en el riñón, por acción de la 1 α -hidroxilasa se convierte en la principal forma activa, 1,25 dihidroxicolecalciferol [**1,25(OH)₂D₃**], llamado también “**Calcitriol**” (Machado y col., 2020). Este es el metabolito más activo que se conoce entre los derivados de la vitamina D₃ (Gimeno, 2001) y considerada la forma fisiológicamente activa de la vitamina D (Maynard y col., 1981).

Por su parte, cuando el **ergocalciferol** es ingerido y absorbido por el intestino, experimenta una serie de pasos similares de activación metabólica como los descritos para el colecalciferol. No obstante, los metabolitos más activos del ergocalciferol son el **25-(OH) D₂** y **1,25(OH)₂ D₂** respectivamente (Capen, 1991).

En resumen y unificando, la vitamina D suministrada por la piel o la dieta, es rápidamente transportada y secuestrada por el hígado donde es hidroxilada en C-25 por una 25-hidroxilasa para producir 25-hidroxivitamina D [25-(OH) D]. La actividad de la 25-hidroxilasa está mal regulada y depende principalmente de la concentración de vitamina D. La concentración circulante de 25-(OH) D es el biomarcador aceptado para el estado de vitamina D, ya que esto refleja tanto la ingesta dietética como la producción de piel (Jäpelt y Jakobsen, 2013; Rosol y Gröne, 2016; Craig y col., 2016). Por lo tanto, la concentración de 25-(OH) D en plasma es el mejor indicador del estado de vitamina D de un animal (Horst y col., 1994). Algunos estudios indican que la vitamina D₂ y vitamina D₃ actúan igualmente en el mantenimiento del estado de vitamina D, mientras que otros indican que la vitamina D₂ es menos eficaz que la vitamina D₃. Respecto a esto último Bikle, (2014) sostiene que las diferencias que la vitamina D₂ tiene con D₃ en la cadena lateral reducen su afinidad por la PED, lo que resulta en una eliminación más rápida de la circulación, limitan su conversión a 25-(OH) D₂ por al menos algunas de las enzimas 25-hidroxilasa y alteran su catabolismo por la 24-hidroxilasa. Por lo tanto, a menos que se administre diariamente, la suplementación con D₂ no da como resultado un nivel sanguíneo tan alto de 25-(OH) D como cantidades comparables de D₃.

Horst y col. (1994) determinaron que las vacas normalmente poseen concentraciones de 25-(OH) D en plasma entre 20 y 50 ng/ml y que las concentraciones plasmáticas de 25-(OH) D por debajo de 5 ng/ml son indicativas de deficiencia de vitamina D mientras que las concentraciones de 200 a 300 ng/ml indicarían toxicosis por vitamina D.

Contrariamente a la escasa regulación que experimenta la 25-hidroxilasa, la bioconversión de 25-(OH) D a 1,25(OH)₂ D o a 24,25(OH)₂ D, está estrictamente regulada, por los niveles de calcio y fósforo sérico, niveles sanguíneos de 1,25(OH)₂ D, hormona paratiroidea (PTH), la calcitonina (CT) y el factor de crecimiento de fibroblastos-23 (FGF 23) entre otros (Jäpelt y Jakobsen, 2013; Rosol y Gröne, 2016), y parecen relacionarse y controlarse recíprocamente por factores similares. Cuando la síntesis de 1,25(OH)₂ D se incrementa, la formación de 24,25(OH)₂ D decrece y viceversa (ver Figura 7). Cabe aquí aclarar que la enzima 24-hidroxilasa metaboliza el pasaje de 25(OH) D a 24,25(OH)₂ D, evitando su activación (Capen, 1991).

Por último, hay que destacar que la degradación catabólica del 1,25(OH)₂ D₃ se produce en el interior de todas las células blanco, principalmente por oxidación de la cadena lateral de la molécula. Esa reacción es catalizada por la enzima 24-hidroxilasa (ver Figura 7). La hidroxilación a nivel del carbono 24 es seguida por hidroxilaciones en la cadena lateral hasta llegar a la formación de ácido calcitroico, una molécula inerte que se elimina con la bilis (Gimeno, 2001).

13.1.2. Efecto biológico de la vitamina D

El metabolito activo, **1,25(OH)₂D₃**, media su efecto biológico uniéndose al receptor de vitamina D (RVD) y los mecanismos por los cuales realiza su efecto biológico se puede dividir en dos: uno genómico y otro no genómico. El mecanismo genómico está mediado por los RVD nucleares que al unirse a 1,25(OH)₂D₃ interactúa con el ADN para modular la expresión génica, mientras que la vía no genómica incluye interacciones con los RVD en la membrana celular. La vía no genómica generalmente funciona muy rápido, es decir, en

segundos y minutos, mientras que las respuestas genómicas suelen tardar de unas pocas horas a días (Norman y col., 1992). El efecto de la activación de los RVDs en los tejidos-blancos clásicos (intestino, riñón, hueso y glándula paratiroides) conduce a elevar los niveles de calcio y contribuir a la homeostasis de este. Esas acciones están mediadas por la inducción de **proteínas de enlace al calcio (PECa)** (Gimeno, 2001). Tanto $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$ como $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ tienen afinidades comparables por el RVD (Bikle, 2014).

El calcitriol aumenta la absorción de calcio y fosfato del intestino. Desde un punto de vista funcional, se puede pensar que el calcitriol provoca la retención de suficientes iones minerales para asegurar la mineralización de la matriz ósea (Rosol y Gröne, 2016).

A medida que la concentración de Ca en el plasma disminuye a <10 mg/dl, las glándulas paratiroides se estimulan para producir PTH (la concentración de PTH en plasma está regulada principalmente por el Ca plasmático). A su vez, la PTH estimula la activación de $25(\text{OH})\text{D}_3$ al aumentar la enzima 1α -hidroxilasa en el riñón para formar $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (ver Figura 7). La PTH es la más activa e importante en la regulación de la enzima 1α -hidroxilasa" (Horst y col., 1994). Luego $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, aumenta las concentraciones séricas de calcio y fósforo al actuar sobre tres objetivos: aumento de la absorción del intestino, reabsorción en los riñones y movilización de los huesos (DeLuca, 2004; Craig y col., 2016). En cambio, si el Ca plasmático es >10 mg/dl, se deprime la secreción de PTH y consecuentemente la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ también (Horst y col., 1994) y en su lugar se fomenta como se dijo anteriormente la conversión de $25(\text{OH})\text{D}_3$ a $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, evitando su activación (Capen, 1991). Por lo cual la formación de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ está directamente relacionada con las necesidades de calcio del animal. Cuando el organismo recibe una dieta pobre en calcio, aumenta la cantidad de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ producido en el riñón el que va a determinar una mayor absorción intestinal de calcio (Gimeno, 2001), ya que induce la síntesis de PECa, y responsables de la absorción de este en el

intestino (Machado y col., 2020). La capacidad absorbente del intestino para calcio es una función directa de la cantidad de PECa presente (Capen, 1991), está también interviene en la absorción de fósforo (Maynard y col., 1981). Lo contrario ocurre si la alimentación es rica en calcio y fósforo; la producción de calcitriol disminuye. Existe, en consecuencia, un verdadero sistema de retroalimentación que regula la producción endógena de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Ahora bien, si el animal recibe un aporte exógeno de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ese mecanismo de regulación es anulado y la absorción de calcio no va a depender de las necesidades de calcio del animal (Gimeno, 2001). Lo antes dicho explica por qué la cantidad ingerida de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ que puede producir efecto tóxico es más baja que la de la vitamina D_3 , pues cuando se administra el primero, no opera el mecanismo de retroalimentación que regula la conversión de $25(\text{OH})\text{D}_3$ a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ por la enzima renal 1α -hidroxilasa (Maynard y col., 1981). Este es el paso limitante de tasa en el metabolismo de la vitamina D y la razón del retraso entre la administración de vitamina D y la expresión de sus efectos biológicos (Capen, 1991). Hay que destacar que $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ejerce una fuerte retroalimentación negativa "inhibición de producto" sobre la enzima 1α -hidroxilasa en el riñón para disminuir su propia producción (Capen, 1991; Craig y col., 2016).

Los principales inhibidores de la síntesis y secreción de PTH son el aumento sérico de calcio $[\text{Ca}^{2+}]$ y calcitriol. La inhibición de la síntesis de PTH por calcitriol completa un importante circuito de retroalimentación endocrina entre las células principales paratiroides y las células epiteliales renales, porque la PTH estimula la producción renal de calcitriol (ver Figura 6). A su vez el calcitriol o la hiperfosfatemia estimula la expresión de FGF 23 por los osteocitos, que disminuye la reabsorción de fósforo de los túbulos renales y la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inhibiendo la enzima 1α -hidroxilasa y activando la enzima 24 -hidroxilasa que cataboliza a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. El resultado de la actividad de FGF23 es disminuir la concentración plasmática de fósforo (Craig y col., 2016)

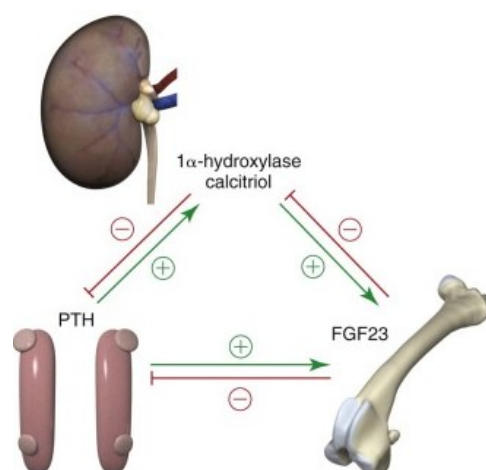


Figura 6. Mecanismos de control, interacción y retroalimentación de la hormona paratiroidea (PTH), el calcitriol [1,25(OH)₂D₃] y el factor de crecimiento de fibroblastos-23 (FGF 23), en la regulación del calcio sérico. Adaptado de Rosol y Gröne, 2016

Por su parte la calcitonina, secretada por las células C tiroideas, en respuesta a la hipercalcemia, reduce el calcio plasmático. Las acciones de la hormona paratiroidea y la calcitonina son antagónicas en la resorción ósea pero sinérgicas en la disminución de la reabsorción tubular renal de fósforo. Los efectos hipocalcémicos de la calcitonina son principalmente el resultado de la inhibición transitoria de la resorción ósea osteoclástica. Los osteoclastos tienen receptores específicos para la

calcitonina en sus superficies. Aunque la calcitonina puede bloquear completamente la resorción ósea, la inhibición es un efecto transitorio debido a la regulación negativa de la función del receptor. La importancia fisiológica de la calcitonina para la regulación del calcio y el fosfato es significativamente menor en comparación con la PTH. La falta de calcitonina tiene poco efecto sobre el equilibrio de calcio y la densidad ósea (Rosol y Gröne, 2016).

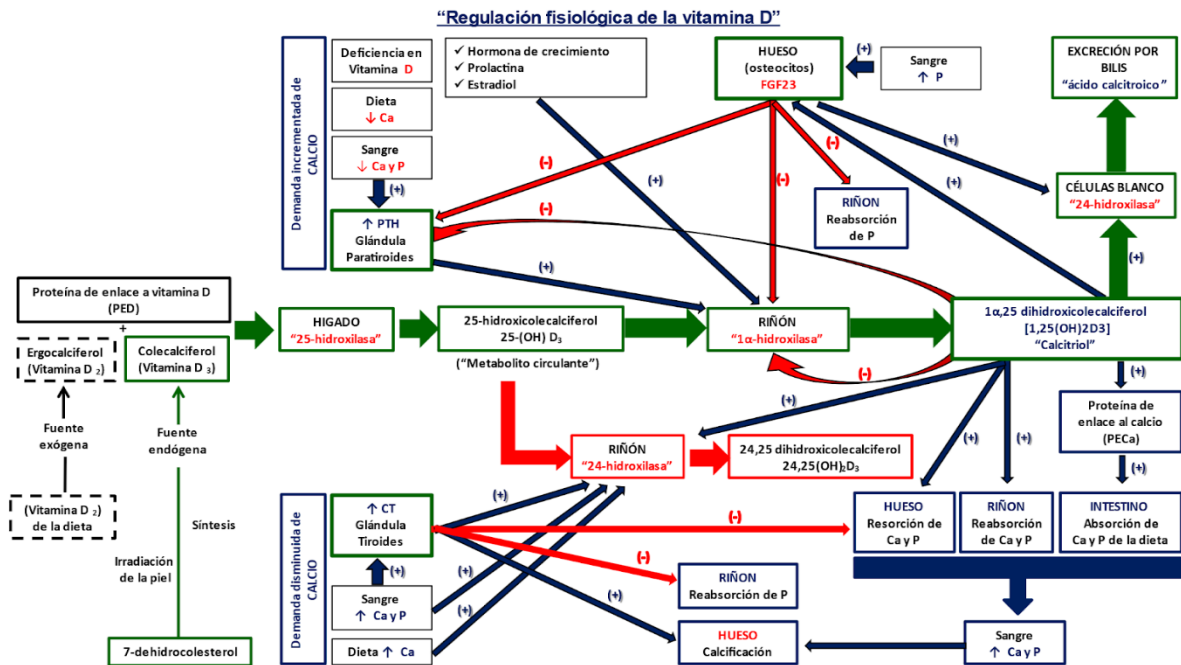


Figura 7. Metabolismo, funciones y regulación fisiológica de la vitamina D. Adaptado de Capen, 1991