

Patogenia en Patología Veterinaria



Dr. Enrique L. Portiansky
Dr. Claudio G. Barbeito
Dra. Patricia E. Fernández
Dra. Andrea V. Pachamé

Patogenia en patología veterinaria / Enrique Leo Portiansky ... [et al.]. - 2a edición
para el alumno - La Plata: 2019.
Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online ISBN 978-987-86-2168-5

1. Patología Veterinaria. 2. Procesos Patológicos. I. Portiansky, Enrique Leo CDD 636.089

ISBN 978-987-86-2168-5



Contenido

Prólogo.....	5
Capítulo 1. Degeneración celular.....	6
Injuria y Lesión Celular Reversible	6
Tumefacción turbia y degeneración hidrópica.....	6
Degeneración Grasa	7
Calcificaciones patológicas	9
Capítulo 2. Muerte celular.....	10
Injuria Celular Irreversible. Muerte celular.....	10
Necrosis.....	10
Necrosis coagulativa.....	10
Necrosis licuefactiva	11
Necrosis caseosa.....	11
Capítulo 3. Disturbios circulatorios	12
Congestión y edema	12
Hemorragia y trombosis	13
Infarto	15
Capítulo 4. Inflamación y reparación.....	17
Inflamación aguda.....	17
Inflamación crónica.....	17
Regeneración y Reparación.....	17
Pleuritis fibrino-purulenta	18
Granuloma de base inmune, clásico, tuberculoso o epiteloide.....	19
Granuloma difuso.....	20
Granuloma Mixto	21
Granuloma de cuerpo extraño	22
Tejido de granulación.....	22
Fractura	23
Capítulo 5: Inmunopatología.....	26
Hipersensibilidad de tipo I, anafiláctica o alérgica.....	26
Hipersensibilidad de tipo II, anticuerpos citotóxicos.....	28
Hipersensibilidad de tipo III, inmunocomplejos circulantes	30
Hipersensibilidad de tipo IV, respuesta retardada.....	31
Amiloidosis	31
Capítulo 6. Alteraciones del crecimiento y la diferenciación celular y tisular	33
Alteraciones del crecimiento.....	33
Hipoplasia testicular	33
Atrofia por compresión.....	34
Alteraciones de la diferenciación celular.....	34
Metaplasia	35
Metaplasia prostática	35
Displasias	36
Capítulo 7. Neoplasias	37
Neoplasias mamarias	37
Papilomas.....	38

Tumor Venéreo Transmisible (TVT)	38
Carcinoma de células escamosas (CCE)	39
Capítulo 8. Agentes etiológicos animados e inanimados	41
Agentes etiológicos animados	41
Virus	41
Características generales de los virus y mecanismos de acción patógena	41
Los virus como agentes de enfermedad	41
Determinantes de virulencia	43
Parvovirus	43
Virus de la Leucemia Felina (retrovirus ARN, envuelto)	44
Bacterias	45
Características generales de las bacterias y mecanismos de acción patógena	45
Toxinas Bacterianas. Mecanismos de acción patógena	47
Bacterias Gram y shock séptico	47
Parásitos	49
Strongilosis en animales	49
Tromboarteritis verminosa	49
Equinococcus granulosus - Tenia hydatígena - Quiste hidatídico	49
Hongos	50
Micosis superficiales, dermatofitosis, dermatomicosis o tiña	50
Micotoxicosis	52
Agentes etiológicos inanimados	54
Agentes Físicos	54
Quemaduras	54
Agentes Químicos	55
Deficiencia de cobre – Hipocuprosis	55
Hipercuprosis	57

Prólogo

Se puede definir a la Patología como la ciencia que estudia la causa, el desarrollo y los cambios estructurales y funcionales que ocurren en los organismos vivos, relacionados con un estado lesivo o de enfermedad. El profesional clínico no puede diagnosticar, tratar y prevenir enfermedades sin comprender los procesos de daño que pueden conducir a este estado.

Surgen preguntas tales como: ¿Qué es lo que está mal?, ¿Quién es el causante? y ¿Cómo se produjo el daño? La primera pregunta se responde a través de los cambios morfológicos macro y microscópicos que se observan en los tejidos y órganos y sus consecuencias funcionales. El segundo interrogante conduce a la revelación del agente causal o etiología. Para comprender como se produjo el daño es necesario conocer el mecanismo de desarrollo de la lesión o la enfermedad, el cómo y el por qué se dañan las células y los tejidos, y la razón por la cual, a consecuencia de éstas, se producen otras lesiones en órganos y sistemas distantes e independientes. La patogenia es, por lo tanto, el desarrollo de estos tres interrogantes, vistos como un proceso.

El objetivo del presente trabajo es introducir al estudiante en el razonamiento sistemático del proceso Salud-Enfermedad, a través de la información sobre los mecanismos de injuria tisular y su denominación específica, comprendiendo a la enfermedad a nivel molecular, celular, tisular y orgánico, y conservando un sentido del “organismo en su totalidad” a través de una visión holística de la biología animal.

Es nuestra presunción que, conociendo los mecanismos patobiológicos básicos, se hallará el camino para comprender nuevas enfermedades y generar métodos más racionales y efectivos para prevenirlas, controlarlas y tratarlas.

En esta obra presentamos una sinopsis de los principales mecanismos patogénicos de una manera clara y compendiada, teniendo en mente que solo se puede entender a la enfermedad conociendo los procesos intrínsecos que la generan.

Capítulo 1. Degeneración celular

Injuria y Lesión Celular Reversible

Cuando en la célula se vulneran los mecanismos homeostáticos de adaptación, se alcanza el estado de lesión celular. Esta podrá ser reversible o irreversible según se supere o no un momento denominado punto de no retorno, a partir del cual la célula tiene como único camino la muerte.

Como modelos de lesión celular reversible, conocida también como degeneración o proceso degenerativo, se pueden considerar la tumefacción turbia y la degeneración hidrópica, que en realidad son dos estados del mismo proceso, y la degeneración grasa.

Tumefacción turbia y degeneración hidrópica

Estos procesos son dos momentos de la misma lesión, cuyos límites son imprecisos. El proceso degenerativo está relacionado con un exceso de entrada de agua a la célula, el cual es común a numerosas lesiones producidas por diversos agentes (hipoxia, tóxicos, radicales libres, virus, bacterias, parásitos, respuesta inmune alterada, etc.). El agua ingresa inicialmente en el citosol y posteriormente en el interior de las organelas, a las que termina alterando. Resulta evidente que, ante el ingreso de agua, el tamaño celular aumenta. Sin embargo, no se debe confundir este proceso con el de la hipertrofia, que es un mecanismo homeostático en el que se incrementa el tamaño celular, pero debido a un crecimiento de sus organelas y un aumento en la síntesis proteica.

Las células de los animales no poseen una pared rígida ni vacuolas que mantengan su volumen como ocurre con las células vegetales, ni tampoco vacuolas pulsátiles que permitan eliminar el agua; por lo tanto, requiere de otro tipo de mecanismo para mantener su balance hídrico. Ese mecanismo lo brinda la bomba de sodio y potasio, una ATPasa de membrana. Esta bomba se encarga de eliminar de la célula 3 cationes sodio (Na^+) por cada 2 cationes potasio (K^+) que hace ingresar desde el medio extracelular. Este proceso tiene una doble importancia: por un lado, se genera un gradiente electroquímico que es fundamental, por ejemplo, para el funcionamiento del sistema nervioso y, por otra parte, los iones sodio se “hidratan” debido a que son hidrofílicos y arrastran agua al salir de la célula. Dado que la bomba transporta los iones en contra de un gradiente electroquímico, este proceso constituye un transporte activo primario que requiere de la hidrólisis de ATP, con la consecuente liberación de energía. En algunas células, esta bomba consume más del 25% del ATP sintetizado por sus mitocondrias.

Como se mencionó anteriormente, las causas que llevan a la disfunción de la bomba de sodio y potasio y, como consecuencia, generan el proceso degenerativo, son diversas. Para simplificar los ejemplos, se las puede agrupar en injurias hipóxicas e injurias de membrana.

La hipoxia es la disminución de la llegada de oxígeno a un tejido. El oxígeno es el último receptor de electrones en la cadena respiratoria que está acoplada a la fosforilación oxidativa, proceso en el que se forma el ATP en las crestas mitocondriales. A partir de lo expuesto, se puede deducir que cualquier mecanismo

que genere una reducción significativa en la producción de ATP producirá una disminución de la actividad de la bomba de sodio y potasio, con la consecuente alteración del equilibrio hídrico en la célula. Una de las causas más frecuentes del estado hipóxico es la ausencia de llegada de sangre a los tejidos debido a un defecto vascular, proceso conocido como isquemia. Al no disponer del oxígeno suficiente para mantener la síntesis mitocondrial de ATP, se estimula la actividad de la enzima fosfofructoquinasa, que incrementa la glucólisis anaeróbica. Sin embargo, en la mayoría de las células, y en especial en aquellas de alta actividad metabólica, este mecanismo es insuficiente, ya que la síntesis de ATP por esta vía no alcanza los niveles requeridos para que la bomba de sodio y potasio funcione normalmente. Como consecuencia, se pierde el control del volumen celular debido al almacenamiento intracelular de agua.

Por su parte, el daño en la membrana puede tener distintos orígenes. Por ejemplo, puede obedecer a la presencia de radicales libres extra o intracelulares que reaccionan con los lípidos de membrana y generan su peroxidación. También puede ocurrir como consecuencia de la acción de toxinas bacterianas, tóxicos químicos, venenos de serpiente o por acción de las células linfocitarias *Natural Killer* (células NK). El daño en la membrana permitiría que el agua ingrese en grandes cantidades al interior de la célula a través de la bicapa dañada y a favor de un gradiente de concentración.

Independientemente de cuál sea el origen de la injuria, el agua llega primero al citosol y luego pasa a las organelas. Esto genera un estado de tumefacción de las organelas y del núcleo. Las organelas membranosas toman aspecto vesiculoso, los ribosomas se desprenden del RER, se pierden las microvellosidades, se generan estructuras con capas de membrana concéntricas (figuras de mielina) y la cromatina comienza a formar grumos. Si la disfunción continúa, la bomba de calcio tampoco funcionará correctamente. Esto conducirá al ingreso de calcio al citosol y de allí a las mitocondrias desde el líquido intersticial. Este momento podría ser considerado como el punto de no retorno, instancia en la cual el proceso reversible se transforma en irreversible.

Macroscópicamente, el ingreso intracelular de agua genera que los órganos se agranden, se tornen más friables y que disminuya su densidad. Microscópicamente las células son más grandes, de aspecto vacuolado y citoplasma pálido.

Degeneración Grasa

Este proceso degenerativo se caracteriza por la acumulación anormal de lípidos en las células. Estos lípidos son, por lo general, triglicéridos, aunque también pueden encontrarse otros tales como el colesterol y los fosfolípidos.

La célula afectada con mayor frecuencia es el hepatocito, debido a su relevante participación en el metabolismo lipídico. No obstante, también se observa en el corazón, los músculos esqueléticos y los riñones.

Los ácidos grasos absorbidos en el intestino se unen a proteínas transportadoras y llegan al hígado a través de la circulación portal. Dentro de los hepatocitos, los ácidos grasos son esterificados a triglicéridos al conjugarse con el glicerol, convertidos en fosfolípidos o colesterol u oxidados a cuerpos cetónicos. Los lípidos formados dentro del hepatocito se unen a una apoproteína para convertirse en lipoproteína y, de esta manera, salen a la circulación sanguínea y se distribuyen por todo el organismo. De aquí se desprende que los trastornos

del metabolismo lipídico intracelular estarán relacionados con aquellos mecanismos que impidan cualquier eslabón en la cadena que incluya: desde la transformación inicial a triglicéridos hasta su liberación celular unidos a proteínas.

Por lo tanto, se puede considerar que las principales causas que inducen los procesos de degeneración grasa/lipídica son:

- Dietarias. El consumo excesivo de lípidos, deficiencias de vitamina B12 o cobalto, tal como se observa en caprinos y ovinos, puede inducir la transformación grasa de las células. La ausencia de vitamina B12 o el cobalto, que contribuyen con la acción enzimática puede afectar la secuencia de eventos entre la unión de ácidos grasos hasta la liberación de las lipoproteínas.
- Déficit en la síntesis de proteínas. Puede deberse a la hipoproteïnemia, pero, en general, ocurre por injurias que dañan la membrana y los sistemas enzimáticos de los hepatocitos, ya sea por hipoxia o anoxia, o por el efecto de sustancias hepatotóxicas. Esto produce una depleción en la síntesis de las proteínas que actúan como apoproteínas de las lipoproteínas. Si bien en los seres humanos el alcohol de bebida es el principal tóxico involucrado, en animales son más importantes el fósforo o algunas plantas tóxicas; antiguamente, el agente involucrado en un mayor número de casos era el tetracloruro de carbono, que se usaba como antiparasitario.
- Síndrome de hígado graso en rumiantes. Puede ocurrir en el pico de la lactancia de vacas lecheras o en la etapa tardía de gestación o días posteriores al parto. Al igual que en la cetoacidosis, las altas demandas de lípidos conducen a una excesiva movilización de estos desde el tejido adiposo. Como resultado, llegan cantidades excesivas de ácidos grasos libres al hígado.
- Síndrome del hígado graso en felinos. En esta entidad, la causa es idiopática, básicamente, afecta a gatos obesos o anoréxicos y no se relaciona con otras alteraciones hepáticas. Los gatos que presentan este síndrome desarrollan hepatopatías, ictericia y encefalopatía hepática. Se lo relaciona con el cambio de alimentación y de hábitos que se produjo en los gatos domésticos en los últimos años.
- Desórdenes endocrinos. El hipotiroidismo y la diabetes mellitus son enfermedades endocrinas que, por lo general, alteran el metabolismo, incluido el de los lípidos. Específicamente, en los animales diabéticos, la acumulación grasa se produce como consecuencia de una alta movilización y disminución de la utilización de los lípidos por parte de los hepatocitos.
- Otras alteraciones metabólicas. La cetoacidosis de los rumiantes es una enfermedad metabólica que se produce como resultado de un desorden en el metabolismo de los ácidos grasos volátiles y de los carbohidratos. Se observa en situaciones de demanda energética donde se movilizan ácidos grasos libres de los acúmulos lipídicos del organismo. La resistencia a la insulina, que se observa con mayor frecuencia en los gatos, conduce a una acumulación grasa debido al incremento en la

síntesis de ácidos grasos que ocurre en esta alteración metabólica.

Al inicio del proceso, las células acumulan pequeñas gotitas de lípidos compuestas por abundantes triglicéridos, pero también por colesterol y fosfolípidos (estos últimos tienden a rodear a los demás por su anfipatía) que, por su condición hidrofóbica, coalescen en el citosol y forman una gran gota por efecto de la tensión superficial, que no se reviste por una membrana y que desplaza al núcleo hacia la periferia de la célula. Si bien este es un proceso reversible, de continuar la injuria se podrían liberar citoquinas inflamatorias y producir la muerte de las células, con la consecuente fibrosis.

Calcificaciones patológicas

Las calcificaciones patológicas se dividen en dos tipos: **distrófica** y **metastásica**. Por lo general, en la **calcificación distrófica** se depositan sales de calcio sobre un tejido necrótico que no haya sido prontamente destruido o reabsorbido. Durante el proceso isquémico o necrótico de cualquier tipo, se abren los canales de calcio presentes en la membrana plasmática; por lo tanto, en un primer momento, el depósito de las sales de calcio es mitocondrial, pero luego se extiende al resto de la célula y finalmente se exterioriza a la matriz extracelular. El depósito de calcio se ve favorecido por la acidificación que ocurre en la zona necrótica. Por lo general, no producen alteraciones funcionales del órgano donde se deposite, salvo en casos como las válvulas cardíacas, en las que puede generar disfunciones.

En la **calcificación metastásica**, las sales de calcio se depositan en un tejido sano como consecuencia de un exceso de calcio en sangre (hipercalcemia). El aumento de calcio en sangre puede relacionarse con un hiperparatiroidismo, ya que la paratohormona es hipercalcemiante. El hiperparatiroidismo raramente es primario a excepción de aquel inducido por neoplasias de la glándula paratiroides. Más frecuentemente, es secundario a una insuficiencia renal que genera una retención de fosfatos, o nutricional, debido a dietas ricas en fósforo. Asimismo, puede obedecer a un exceso de vitamina D, otra sustancia hipercalcemiante. En medicina veterinaria este tipo de lesiones se asocia con una enfermedad bovina conocida como “enteque seco”, producida por la ingesta de *Solanum glaucophyllum* (duraznillo blanco). Estos vegetales poseen análogos de la vitamina D que al ser ingeridos emulan las acciones de la vitamina. Algunos tumores, como ciertos linfomas caninos, producen péptidos similares a la paratohormona que también puede reproducir este cuadro. Las sales de calcio se depositan en exceso en el tejido óseo, pero también en tejidos que contienen gran cantidad de fibras elásticas, como en los tendones, la pleura, los pulmones, los riñones y la íntima y media de los vasos.

Capítulo 2. Muerte celular

Injuria Celular Irreversible. Muerte celular

Si la injuria celular continúa la célula superará el mencionado punto de no retorno y morirá.

Existen dos grandes tipos de muerte celular: necrosis y muerte celular programada. En la necrosis, la muerte es consecuencia de la acción directa de una injuria. En cambio, en la muerte celular programada se activan mecanismos intrínsecos de muerte. La muerte celular programada puede desencadenarse por distintos mecanismos; el más estudiado es el de la apoptosis, aunque existen otros como la autofagia y la necroptosis. La necrosis caracteriza a procesos patológicos (aunque existen excepciones, como en el proceso fisiológico de la placentación), mientras que la muerte celular programada puede ocurrir tanto en procesos fisiológicos como patológicos.

Necrosis

Si la injuria celular persiste, se produce un marcado aumento de calcio intracelular, aumenta la tumefacción de las mitocondrias, llegando a desaparecer las crestas (cristólisis), se vacuolizan los lisosomas, cuyas membranas son más resistentes que las de otros organoides a daños tales como los generados por lipoperoxidación, aumentan las figuras de mielina y la cromatina se condensa. El calcio activa numerosas enzimas intracelulares tales como las nucleasas. La célula en proceso de muerte pierde los mecanismos homeostáticos y no puede regular su medio interno; esto genera, por ejemplo, un descenso considerable pH intracelular. Las membranas celulares, sin aporte energético y con muchas proteínas no funcionales, ya no regulan su permeabilidad; por lo tanto, las sustancias y los iones solo entran y salen de la célula siguiendo gradientes de concentración.

Necrosis coagulativa

Este tipo de muerte celular caracteriza a órganos ricos en proteínas (hígado, riñón, corazón). Estas proteínas se desnaturalizan, entre otros motivos, por el descenso del pH. Las proteínas desnaturalizadas suelen coagular, lo que le da el nombre al proceso y, además, genera la marcada acidofilia que caracteriza a los tejidos en los que se produce esta lesión. El descenso del pH determina cambios en la cromatina que producen que el núcleo se condense en extremo (picnosis), se fragmente (cariorexis), para luego desaparecer por completo (cromatolisis, cariolisis). Inicialmente, la arquitectura general del tejido se mantiene, al igual que la morfología celular. Esto obedece, esencialmente, a que también se desnaturalizan las enzimas lisosomales que, por lo tanto, no son capaces de lisar a la célula.

Para llegar al estado de necrosis, la célula tuvo que haber traspasado el punto de no retorno, previamente mencionado para los procesos degenerativos. Esta sería una limitante entre la reversibilidad e irreversibilidad de las lesiones. Superada

esta etapa, interviene el ion calcio, que es muy reactivo y, además, activa diversas enzimas y participa como mensajero dentro de la célula. Asimismo, activa fosfolipasas unidas a la membrana, principalmente la fosfolipasa A. La activación de la fosfolipasa A genera ácido araquidónico, el sustrato para muchos mediadores lipídicos de la inflamación. Por este motivo, es habitual encontrar algún grado de inflamación rodeando el foco de necrosis. Asimismo, el calcio activa diversas proteasas que producen daño en la membrana y en el citoesqueleto, adenosintrifosfatasa (ATPasas) que aceleran la disminución de los niveles de ATP y endonucleasas que resultan en la degradación de la cromatina.

El daño en la permeabilidad celular determina que escapen componentes intracelulares al espacio extracelular, generando, algunos de ellos, una respuesta inflamatoria que caracteriza a la necrosis. Posteriormente, en buena medida por acción de esta respuesta inflamatoria, el tejido será lisado y los restos tisulares digeridos. De no ser así, probablemente se produzca un fenómeno de calcificación distrófica.

Necrosis licuefactiva

En la necrosis licuefactiva los tejidos son lisados y transformados en una masa líquida desde el comienzo del proceso. En los órganos del sistema nervioso la isquemia genera este tipo de necrosis, probablemente por su riqueza en lípidos.

El pus es otro ejemplo de necrosis licuefactiva. En este caso, el tejido se encuentra contaminado por algunas bacterias (y con menor frecuencia hongos) con capacidad de atraer a una gran cantidad de neutrófilos, los que a su vez liberan enzimas que producen la lisis del tejido; este cúmulo de elementos propios y extraños al organismo se transforma, entonces, en un material de consistencia líquida a pastosa, de color amarillento, blanquecino u ocre (según la especie). El pus es, entonces, material necrótico proveniente de tejidos lisados, con la presencia de gran cantidad de neutrófilos muertos.

Necrosis caseosa

Otro tipo de necrosis es la caseosa. Esta caracteriza a las lesiones producidas por algunos microorganismos de vida intracelular, como el *Mycobacterium tuberculosis*. La patogenia de este proceso será descrita en secciones posteriores.

Capítulo 3. Disturbios circulatorios

La hemostasia es un mecanismo fisiológico que consiste en un conjunto de procesos que mantienen la sangre en un estado líquido y sin coágulos en el interior de los vasos normales, aunque con la capacidad para desencadenar, con rapidez, la formación de un tapón hemostático en el sitio de una lesión vascular.

Los acontecimientos que tienen lugar durante la hemostasia en una zona de lesión vascular son los siguientes:

- Los factores neuroendocrinos locales provocan una vasoconstricción transitoria.
- Las plaquetas se adhieren a la matriz extracelular expuesta a través del factor de von Willebrand y se activan, cambiando su morfología y liberando el contenido de sus gránulos; el difosfato de adenosina (ADP) y el tromboxano A₂ (TXA₂) liberados contribuyen a favorecer la agregación plaquetaria para formar el tapón hemostático primario.
- La activación local de la cascada de la coagulación, en la que participan el factor tisular (FT) y los fosfolípidos plaquetarios, provoca la polimerización de la fibrina, “cementando” las plaquetas para crear el tapón hemostático secundario.
- Los mecanismos de contrarregulación, como la liberación del activador del plasminógeno tisular (t-PA), un producto fibrinolítico, y la trombomodulina, que interfiere en la cascada de la coagulación, limitan el proceso hemostático al lugar de la lesión.

La falla en los mecanismos de la hemostasia puede resultar en una pérdida de sangre a partir de los vasos sanguíneos (hemorragia) o en la formación de coágulos patológicos dentro de los vasos sanguíneos (trombosis).

Congestión y edema

El intercambio de agua entre los compartimientos intra y extravascular de la microcirculación es gobernado por las fuerzas responsables del equilibrio fisiológico de Starling, dado por la presión hidrostática, la presión coloidosmótica y la función de los vasos linfáticos intersticiales. El sistema permanece en equilibrio, además, mediante la integridad de las barreras endoteliales y de la función cardíaca, que mantienen la homeostasis vascular.

El edema, entonces, resulta del desbalance de la homeostasis en la distribución de los líquidos entre el espacio extracelular, las células y el interior de los vasos. Como resultado, se produce una acumulación excesiva de fluido, de origen plasmático, en el intersticio tisular.

En la patogenia del edema intervienen diferentes mecanismos que actúan de manera independiente o en combinación:

1. Aumento de la permeabilidad de la microvasculatura

2. Aumento de la presión hidrostática intravascular
3. Disminución de la presión oncótica intravascular
4. Disminución de la presión osmótica intravascular
5. Descenso en el drenaje linfático

En los casos en los que la presión hidrostática afecte a una porción localizada de tejido, el edema será local. En otras ocasiones, como en la insuficiencia de la válvula auriculoventricular (AV) izquierda (bicúspide o mitral) se produce una falla cardíaca izquierda y, en consecuencia, se genera una congestión, con el consecuente edema a nivel pulmonar. En estos casos, al no funcionar adecuadamente la válvula AV izquierda se produce un reflujo de sangre hacia las venas pulmonares, lo que produce congestión en estas, con un marcado aumento de la presión hidrostática. Este hecho repercute sobre el tejido pulmonar, donde la congestión se expande hacia la microcirculación y, a partir de allí, se produce la salida de líquido edematoso a nivel del tabique interalveolar y en la luz de las vías aéreas de conducción. Finalmente, el edema alcanza la luz alveolar. La presencia del edema repercute, consecuentemente, sobre las paredes alveolares que, como se observa en los cortes histopatológicos, sufren colapso o atelectasia. En otras áreas del parénquima pulmonar se observan zonas con grandes espacios vacíos que corresponden a la ruptura y coalescencia de las paredes alveolares (enfisema). Este último, se produce como mecanismo compensatorio, debido a que los alvéolos terminan alojando el escaso aire ingresado. Las paredes arteriales, en un intento por vencer la resistencia que genera el aumento de la presión dentro de la luz vascular, se engrosan por un aumento de tamaño de las fibras musculares lisas (hipertrofia). Con tinción de H/E el líquido de edema, de tipo trasudado, se presenta eosinófilo, pálido, amorfo, homogéneo y sin células.

Si se viera afectada la válvula AV derecha todo este proceso se trasladaría hacia la circulación venosa de la cavidad abdominal. Así, la presión hidrostática aumentaría, principalmente, a nivel del hígado, el riñón y el bazo. Como consecuencia de ello, los órganos se verían agrandados y el líquido intersticial comenzaría a acumularse a nivel del peritoneo, dando lugar al proceso de ascitis por causas vasculares.

Hemorragia y trombosis

La hemorragia o extravasación sanguínea puede ocurrir debido a anormalidades en la función o integridad de los vasos sanguíneos y del endotelio, plaquetas o factores de la coagulación. Las causas pueden ser hereditarias o adquiridas.

Las hemorragias de origen traumático pueden ser superficiales o profundas. Las primeras pueden producirse como consecuencia del contacto de elementos afilados sobre la piel o en la profundidad de esta. De esta manera, los vasos cutáneos son seccionados y sobreviene la salida de sangre hacia el espacio intersticial. Dependiendo del elemento lacerante (bisturí, alambrado de púa), se observará un menor o mayor sangrado. Las extravasaciones traumáticas internas se pueden producir por accidentes de tránsito, en los que el impacto entre un vehículo y el animal puede generar una ruptura interna de vasos e incluso órganos, que conlleva a una hemorragia masiva y posiblemente a un

estado de shock.

Las hemorragias producidas como consecuencia de lesiones a nivel del endotelio se pueden generar por efecto viral, en las que diferentes grupos de virus tengan afinidad por estas células, sobre las que parasitan para replicarse. Estos son conocidos como virus endoteliotrópicos. Ejemplo de esto son los virus de la peste porcina africana (asfarvirus) y de la lengua azul (reovirus) en ovinos, entre otros.

Diversas sustancias químicas, de origen endógeno o exógeno, pueden resultar tóxicas para el endotelio con la consecuente hemorragia. Este es el caso de la urea y creatinina (endógeno) o las aspirinas (exógeno), que a su vez destruyen las plaquetas, y de algunos antiinflamatorios no esteroideos.

Las hemorragias producidas como consecuencia de las alteraciones de las plaquetas pueden deberse a fenómenos hereditarios o adquiridos. En cualquiera de los casos, las plaquetas no se encuentran disponibles para generar el tapón plaquetario inicial en los procesos de coagulación y, por lo tanto, cualquier lesión del endotelio, sea traumática, química o infecciosa, no podrá ser reparada por el organismo.

Existen diversos parásitos que se nutren de la sangre del hospedador. Entre ellos se encuentran el *Haemonchus contortus*, el *Ancylostoma caninum* y el *Strongylus vulgaris*. Particularmente, este último, en su cuarto estado larvario, tiene la particularidad de fijarse en la arteria mesentérica craneal del equino. Las lesiones más severas se encuentran cerca del origen de la arteria. En su migración, el parásito utiliza su gancho rostral y con ello lacera los vasos sanguíneos. Como consecuencia de ello, se produce un efecto hemorrágico. El organismo reacciona mediante sus mecanismos de coagulación, pero la lesión vascular es tan intensa que determina la formación de trombos. El trombo está adherido a la superficie de la túnica íntima entremezclado con larvas parasitarias. Este cuadro da origen a la denominación de tromboarteritis verminosa.

Los principales determinantes de la trombosis están históricamente referidos a la Tríada de Virchow e incluyen: el endotelio y los vasos sanguíneos (alteraciones e injurias sobre el endotelio); factores de la coagulación y actividad de las plaquetas (hipercoagulabilidad) y cambios hemodinámicos (estasis o turbulencias). Las alteraciones en el endotelio son los factores más importantes en la patogenia de la trombosis y pueden resultar en un incremento de la producción de factores procoagulantes y disminución de la producción de sustancias anticoagulantes. Como se mencionó anteriormente, las causas de injuria endotelial pueden ser muy variadas e incluyen traumas, vasculitis causadas por infecciones o reacciones inmunológicas, desórdenes metabólicos, neoplasias, y toxinas. Sumado a ello, la pérdida de las propiedades anticoagulantes del endotelio normal, combinado con la liberación de sustancias procoagulantes, puede finalizar en la formación de una malla de fibrina.

En la tromboarteritis verminosa, así como en muchas otras situaciones en las que se producen lesiones del endotelio, la injuria del tejido y la exposición del Factor Tisular (FT) o Tromboplastina y los componentes subendoteliales asociados, son estímulos potentes para la agregación plaquetaria y la coagulación. La liberación del FT estimula la activación de la vía extrínseca de la coagulación. El FT se une con el factor VII y forman un complejo dependiente de

Ca^{2+} , denominado complejo FT-VII dependiente de Ca^{2+} . Aunque este complejo tiene cierta actividad enzimática, la misma se ve incrementada gracias a la acción de la calicreína y de los factores XIIa, XIIf, IXa, Xa y IIa de la coagulación. Este conjunto de sustancias, junto con el Ca^{2+} , activan al factor X (Xa) para iniciar la vía común de la coagulación. El factor Xa se une al endotelio y a los fosfolípidos de membrana de las plaquetas, donde pueden convertir directamente el factor II en factor II activado (IIa o trombina). La trombina es un mediador multifuncional cuya principal función es escindir el fibrinógeno (factor I) en monómeros de fibrina. El factor estabilizador de la fibrina (XIIIa) cataliza la formación de enlaces covalentes entre las moléculas de fibrina, formando polímeros insolubles. De esta manera, se genera un entramado de fibrina a modo de “red”, en donde quedan atrapados los elementos formes de la sangre (eritrocitos, leucocitos y plaquetas), y finalmente se genera una masa anormal de sangre coagulada, adherida a la pared, denominada trombo.

Los trombos pueden propiciar una respuesta inflamatoria y aquellos más antiguos tienden a organizarse. La organización consiste en la invasión de células endoteliales, fibroblastos y miofibroblastos en un trombo rico en fibrina. Con el tiempo, se forman canales capilares que pueden anastomosarse para crear conductos desde un extremo del trombo hasta el otro, lo que restablece, en cierta medida, la continuidad de la luz original. Aunque los canales no restablecen por completo el flujo sanguíneo en muchos vasos obstruidos, la recanalización puede convertir el trombo en una masa vascularizada de tejido conjuntivo que termine por incorporarse, como una prominencia subendotelial, a la pared del vaso. Con el tiempo, y junto a la contracción de los miofibroblastos, sólo se encuentra un nódulo fibroso como indicación del lugar del trombo original. Cabe aclarar que los mecanismos moleculares que subyacen a los procesos de organización y canalización serán abordados junto al tema de reparación de tejidos.

En ocasiones, en lugar de organización, el trombo puede ser eliminado por la acción fibrinolítica. Otros destinos que puede seguir el trombo son la propagación, en donde el trombo puede acumular más plaquetas y fibrina (propagarse) y, con el tiempo, ocluir algún vaso de gran porte. También puede embolizarse, es decir, pueden desprenderse partes del trombo y viajar a otras regiones del árbol vascular.

Infarto

El infarto es un área de necrosis coagulativa que resulta de una isquemia localizada, producto de una oclusión vascular, que usualmente es debida a un tromboembolismo. Cualquier órgano o tejido de la economía puede sufrir un infarto ya que todos estos están vascularizados. Sin embargo, existe una mayor probabilidad de aparición en aquellos órganos en donde la vascularización es terminal. Tal es el caso del riñón. Entre las causas más frecuentes de embolias renales en animales domésticos encontramos las siguientes:

a) tromboembolismo; b) trombos murales en las válvulas cardíacas debido a endocarditis valvulares; c) enfermedades parasitarias como la dirofilariasis canina y la strongylosis equina; d) embolias de células neoplásicas y e) émbolos bacterianos.

El riñón recibe un gran volumen de sangre circulante que representa entre un 20% a 25% del gasto cardíaco. Dentro de las especies domésticas, los infartos renales son frecuentes, especialmente en bovinos, cerdos y gatos, a partir de un tromboembolismo derivado de endocarditis vegetativa de la válvula mitral o aórtica, así como también de endocarditis murales. Rara vez un émbolo produce la oclusión completa de la arteria renal causando infarto de la totalidad del riñón. Asimismo, un émbolo puede ocluir la arteria arcuata, causando un área triangular de lesión que incluye corteza y médula renal o, lo que sucede comúnmente, obstruyendo varios pequeños vasos, lo que genera múltiples pequeñas áreas de infarto, localizados en la corteza renal.

En general, los infartos renales ocurren como consecuencia de la trombosis generada a partir del daño endotelial de los capilares glomerulares asociada a una enfermedad vascular.

El infarto renal en los equinos puede suceder a tromboémbolos alojados en los vasos renales, la mayoría de las veces provenientes de trombosis murales en la arteria aorta, o bien a daños en la pared de dicha arteria, ocasionados por la acción de la migración larvaria del *Strongylus vulgaris*.

En perros, la trombosis de las arterias pulmonares, coronarias, esplénicas o renales con infarto consecuente se asocia, frecuentemente, con cuadros de amiloidosis glomerular donde se produce la pérdida de sustancias anticoagulantes, como la antitrombina III, a partir del daño del glomérulo.

El tromboembolismo arterial o capilar, mediado por endotoxinas, es una causa común de los infartos asociados con sepsis por bacterias Gram negativas o por shock endotóxico. Las embolias sépticas, particularmente aquellas que provienen de las endocarditis valvulares, causadas por *Arcanobacterium pyogenes* en bovinos, *Erysipelothrix rhusiopathiae* en cerdos y *Staphylococcus aureus* en pequeños animales, pueden producir infartos renales y progresar a la formación de microabscesos o granulomas, dependiendo del microorganismo involucrado. La necrosis renal hipóxica debido a una oclusión venosa y/o infarto es muy poco común.

Frente a una situación de isquemia (reducción del flujo sanguíneo en una región del cuerpo, generalmente debida a una obstrucción del suministro sanguíneo), las células comienzan a manifestar cambios debido a la llegada deficiente de oxígeno y nutrientes. Se han identificado dos mecanismos que conducen a una injuria celular irreversible o necrosis:

a) la incapacidad de restablecer la función mitocondrial y b) el daño evidente en la membrana celular. Ambos mecanismos fueron descritos para el proceso de necrosis.

La injuria irreversible de la membrana mitocondrial suele ser un golpe letal para la célula. Además, la injuria celular debido a una isquemia puede conducir a la muerte por apoptosis, debido a la liberación de moléculas pro-apoptóticas a partir de la mitocondria injuriada.

Capítulo 4. Inflamación y reparación

Inflamación aguda

Cuando el organismo es afectado por diferentes agentes o estímulos injuriantes tales como traumas mecánicos, infecciones microbianas, presencia de virus, parásitos o neoplasias, entre otros, pueden desencadenarse cambios dinámicos y adaptativos que implican un movimiento de fluidos y células (reacción vascular y celular) en los tejidos vascularizados, convergiendo en un proceso inflamatorio.

La reacción inflamatoria resulta de la acumulación de fluidos, electrolitos, proteínas plasmáticas y leucocitos en el tejido extravascular, siendo reconocida clínicamente por el enrojecimiento (rubor), el calor, la tumefacción (tumor), el dolor y la pérdida de función del tejido afectado. A estos signos se los conoce como signos cardinales de la inflamación aguda. La inflamación constituye un mecanismo biológico de protección cuya misión es limitar localmente la lesión, diluir, aislar, eliminar la causa de la injuria y reparar el tejido dañado, estando estrechamente relacionada con los mecanismos hemostáticos y con el sistema inmune. Sin el proceso inflamatorio los animales no sobrevivirían a la diaria interacción con las diversas injurias a las que están expuestos. No obstante, la inflamación puede ocasionar lesiones al organismo mucho mayores que aquellas primarias causadas por las injurias en los tejidos.

Filogenéticamente, el proceso inflamatorio se complejiza a medida que se evoluciona en la escala zoológica. Así, en las formas de vida menos evolucionadas, la inflamación consiste sólo en mecanismos de tipo inespecífico, en los que intervienen fluidos y células (fagocitosis). En los mamíferos, la inflamación incluye, asimismo, mecanismos altamente específicos, tales como los inducidos por la respuesta inmune adaptativa.

Inflamación crónica

A medida que progresa el proceso inflamatorio, comienzan a observarse los signos iniciales de la resolución o respuesta reparativa. Cuando la inflamación se ve dominada por dichos procesos recibe la denominación de “inflamación crónica”. La cronicidad resalta la idea de un proceso de evolución prolongada y de un factor de agresión cuya presencia no cesa. En el área lesionada y sobre los exudados restantes de la fase aguda y/o subaguda del proceso inflamatorio, comienza a evidenciarse una respuesta reparativa con infiltrado mononuclear, fagocitosis de células necróticas y detritus por parte de los macrófagos, proliferación de tejido conjuntivo (con migración y proliferación de fibroblastos y depósito de matriz extracelular), y neovascularización. Así se consiguen las condiciones esenciales para iniciar el proceso de curación (regeneración y reparación).

Regeneración y Reparación

En los mamíferos, el proceso de reparación del daño tisular consiste en fenómenos de revascularización, fibroplasia y reepitelización, que ocurren en las

fases tardías del proceso inflamatorio.

Los procesos de reparación pueden realizarse a través de dos mecanismos: la regeneración o la cicatrización. En la regeneración *ad integrum* se restituyen íntegramente los tejidos que han sufrido daño. En otras situaciones, la reparación se realiza a través de la cicatrización o fibroplasia, donde el tejido que no puede regenerarse se restituye mediante el reemplazo con tejido conectivo.

La regeneración es una de las características principales de los organismos evolutivamente inferiores, mientras que la reparación en los mamíferos se realiza mediante regeneración y cicatrización.

Existen innumerables mecanismos de daño que conducen a la aparición de procesos inflamatorios de diversa evolución. Algunos de ellos son traumáticos, otros infecciosos o tóxicos, entre otros. A modo de ejemplo, se describen dos mecanismos diferentes, ambos producidos por agentes infecciosos, que dan origen a lesiones inflamatorias de curso agudo o subagudo, o de carácter crónico.

Pleuritis fibrino-purulenta

Esta inflamación de la pleura se presenta en situaciones de destete, transporte, sobrepoblación o fatiga de los bovinos, que los predisponen a una infección inicial con virus del tipo Herpes virus bovino-1, virus para-influenza bovino-3 y virus respiratorio sincitial bovino (BoHV-1, BPIV-3, and BRSV). A nivel respiratorio, el herpes virus infecta el epitelio del tracto superior lo que, sumado a la inmunosupresión que provoca en el organismo, favorece el asentamiento de infecciones bacterianas secundarias. El virus BHV-1, en particular, inhibe la migración de polimorfonucleares neutrófilos (PMNN), la citotoxicidad mediada por células y la respuesta mitótica de los linfocitos sanguíneos periféricos, como así también algunas actividades funcionales del macrófago alveolar.

En animales inmunocompetentes, estos virus son rápidamente eliminados mediante mecanismos de defensa específicos e inespecíficos de origen local. Sin embargo, dado que el BHV produce una infección de tipo estable, hace que este se internalice en la célula y se replique periódicamente dentro de ella, en concordancia con estados de inmunosupresión, hecho que impide que el sistema inmune lo elimine por completo del organismo. Este es un factor que juega un papel fundamental en el desarrollo de esta enfermedad.

De manera tal que en aquellas situaciones en donde los animales están sometidos a estrés y este genera inmunodeficiencias, el ambiente abre la puerta a la entrada de bacterias como la *Mannheimia haemolytica*, que en condiciones normales vive en la cavidad nasal de animales saludables, causando enfermedad de manera esporádica. En estas circunstancias *Mannheimia haemolytica* actúa como germen oportunista y genera condiciones patológicas tras el establecimiento del virus.

Ante el daño producido por los agentes infecciosos se produce la llegada de PMNN. En esta etapa, los macrófagos y PMNN liberan citoquinas proinflamatorias, particularmente el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α), IL-1, IL-8, moléculas de adhesión, histamina y leucotrienos. A través de la liberación de enzimas y radicales libres, los leucocitos contribuyen con producción de más deterioro del tejido. Posteriormente, se produce el depósito

de exudado fibrinoso, el cual es quimiotáctico para la llegada de más PMNN.

A medida que la inflamación progresa (3 a 5 días), el exudado se va componiendo, de manera gradual, de depósitos de abundante fibrina, exudado frecuente en los bovinos, que atrae a más PMNN y macrófagos.

Las lesiones macroscópicas de la pleuritis fibrinopurulenta consisten en un engrosamiento de la pleura y presencia de abundante exudado de tipo fibrinopurulento. La pleura se torna amarillenta y edematosa.

Microscópicamente se observan 3 zonas, una alejada del tejido pulmonar, de curso agudo, con abundantes PMNN y fibrina, otra zona, más cercana al pulmón, de curso subagudo, con presencia de menor cantidad de PMNN, mayor presencia de macrófagos y abundantes vasos neoformados y una tercera zona, en contacto con el pulmón, con mayor cantidad de vasos sanguíneos e incluso más desarrollados, fibroblastos y fibras colágenas, característicos de una inflamación de tipo crónico. La presencia de estas 3 zonas, con procesos inflamatorios de diferente evolución, demuestra la reagudización del proceso desde el sitio primario, dado que, a partir de la inflamación inicial se establecen focos sucesivos de reagudización por no haber sido eliminado definitivamente el agente causal por los mecanismos defensivos del organismo.

Granuloma de base inmune, clásico, tuberculoso o epiteloide

El granuloma de base inmune constituye una forma de reacción característica del organismo ante infecciones causadas por bacterias u hongos de difícil eliminación tales como *Mycobacterium sp*, *Brucella sp* y *Pseudomona mallei*, entre otros. Estos patógenos de baja toxicidad, pero persistentes, inducen una reacción de hipersensibilidad retardada o de tipo IV y un tipo especial de inflamación crónica conocida como “inflamación granulomatosa”. El proceso se desarrolla a partir de una respuesta mediada por células inmunes, principalmente linfocitos T. Como principio general, los fenómenos de hipersensibilidad no se manifiestan a continuación del primer contacto con el inmunógeno, sino que, generalmente, aparecen por contactos subsiguientes. Por lo tanto, los linfocitos T necesarios para la producción de una respuesta retardada deben ser sensibilizados previamente por un antígeno particulado. Estas células reclutan otras poblaciones celulares en el sitio de la reacción.

Este tipo de respuesta ocurre como resultado de la persistencia de los mencionados microorganismos dentro de los macrófagos, sin que puedan ser destruidos. Cuando estos patógenos ingresan a un organismo no sensibilizado son primariamente enfrentados por macrófagos, pero esa respuesta es incapaz de controlar la infección. La estimulación de linfocitos T CD4+ de tipo 1 (Th1) se produce a través de los antígenos bacterianos drenados por los linfonodos regionales y que son presentados por parte de células presentadoras de antígeno, en conjunto con antígenos de histocompatibilidad de tipo II. Para que se activen estos linfocitos es necesario que los macrófagos que tomaron contacto inicialmente con estos microorganismos comiencen a producir IL-12.

Ante una segunda exposición, las células Th1 de memoria interactúan con el epítopo de alguno de estos microorganismos presentes en las células presentadoras de antígeno, luego de lo cual se activan, proliferan y comienzan a

segregar citoquinas, tales como: IL2, interferón gama (INF γ) y TNF α , que inducen una reacción de hipersensibilidad retardada. Entre las citoquinas más importantes, el INF γ induce la activación, “de tipo inmune”, de los macrófagos, activa su potencial microbicida y promueve la diferenciación de macrófagos a células epiteloideas y células gigantes, principalmente de tipo Langhans; además induce la diferenciación de los linfocitos CD4 a un perfil Th1. Por su parte la IL-2 estimula la proliferación y acumulación en la zona de linfocitos T. El TNF α aumenta la permeabilidad del endotelio vascular y actúa como un potente factor quimiotáctico para linfocitos y monocitos.

La activación del macrófago es un mecanismo clave en la respuesta inmunitaria frente a patógenos “de vida intracelular facultativa”, es decir, microorganismos que son fagocitados pero su destrucción intracelular resulta difícil o imposible. Las micobacterias ingresan dentro de los macrófagos a través de diferentes receptores presentes en la superficie de estos: el receptor manosa, por la presencia de lipoarabibomanano (LAM), un glicolípido presente en la membrana de la bacteria, y el receptor de complemento, por la opsonización de la bacteria con la fracción C3b. Una vez dentro del macrófago, la micobacteria se replica, inhibiendo la fusión entre el fagosoma y el lisosoma.

Para activar a los macrófagos en su accionar contra las micobacterias, se monta una reacción inmune mediada por linfocitos T. Estos macrófagos activados, incrementan notablemente su capacidad para englobar y destruir microorganismos y también producen numerosos factores de crecimiento polipeptídicos, que a su vez estimularán la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágeno. El macrófago sintetiza un gran número de sustancias biológicamente activas, algunas son citotóxicas, otras tienen actividad quimiotáctica y varias inducen la proliferación de fibroblastos y células endoteliales. La necrosis caseosa presente en este tipo de lesiones se produce como consecuencia de la muerte de células epiteloideas, con alta carga enzimática y de linfocitos T en el sitio de la lesión.

Por lo tanto, este tipo de reacción granulomatosa se caracteriza por la presencia del agente inductor dentro de un área central de necrosis caseosa, rodeado de macrófagos activados, células epiteloideas, células gigantes tipo Langhans y circundados por una corona de linfocitos T CD4⁺ de tipo I. En muchas circunstancias esta agrupación celular se encuentra rodeada por una cápsula de tejido conectivo.

Granuloma difuso

Un ejemplo de granuloma difuso lo constituye la enteritis granulomatosa crónica, provocada en los ruminantes por la presencia del *Mycobacterium paratuberculosis*, un bacilo ácido-alcohol resistente y Gram positivo, de vida intracelular facultativa y de difícil digestión.

La bacteria ingresa al organismo por vía oral, llega al epitelio intestinal y es fagocitada por las células M de las placas de Peyer. Estas se la presentan a los macrófagos de la zona del manto de los linfonódulos de las placas, en cuyo interior se multiplican. Los macrófagos representan la segunda línea celular de defensa contra la invasión bacteriana luego de los leucocitos PMNN, algunos de ellos son presentadores de antígenos a través del Complejo Mayor de

Histocompatibilidad (CMH) de clase II y secretan citoquinas tales como el TNF α y algunas interleuquinas, como IL-1, IL-6, que participan de la respuesta inflamatoria.

Bajo condiciones normales, en un animal resistente a la infección, los diversos microorganismos son mantenidos dentro del fagosoma del macrófago que, con el tiempo, se une a una organela digestiva, formando el fagolisosoma, que tiene la capacidad de degradar tanto la pared, como muchas proteínas bacterianas. De esta manera, se elimina al microorganismo. Sin embargo, el *Mycobacterium* tienen mucha eficacia en la evasión de estos mecanismos de defensa y son capaces de sobrevivir y replicarse dentro del macrófago, eludiendo la respuesta inmune bajo diversas estrategias que llevan a protegerlo en la célula del hospedador, facilitándole su colonización, tal como se describió para el *Mycobacterium tuberculosis*. Asimismo, la respuesta inmune contra el *Mycobacterium paratuberculosis* es en un todo similar a la descrita para el *Mycobacterium tuberculosis*.

La lesión resulta entonces en la formación de granulomas, pero a diferencia de los de tipo epiteloide, son de tipo difuso, no circunscriptos. La razón de este comportamiento es, hasta el momento, desconocida. Este microorganismo coloniza la submucosa del intestino delgado e invade a su mucosa por ruptura de la muscular de la mucosa, De esta manera, llega hasta las vellosidades y destruye el epitelio de absorción, lo que da lugar, clínicamente, a la producción de diarreas profusas. Macroscópicamente la mucosa intestinal se observa pálida, engrosada y con pliegues de aspecto cerebroide. Las lesiones histopatológicas se observan en la lámina propia de la mucosa y en la submucosa, con un abundante infiltrado de macrófagos activados, muchos transformados en células epiteloideas, secretoras de enzimas, y de linfocitos.

Granuloma Mixto

Esta lesión es característica de aquellas enfermedades originadas por microorganismos de los géneros *Actinobacillus*, *Actinomyces*, *Nocardia* y, con menor frecuencia, *Staphylococcus*. El granuloma mixto que se desarrolla en la lengua es producido, por lo general, por un bacilo Gram negativo, el *Actinobacillus lignieresii*, habitante normal de la cavidad oral de los herbívoros, especialmente rumiantes. Es considerado un germen oportunista que invade los tejidos dañados, como por ejemplo aquellos que se producen debido a la ingesta de alimento grosero, duro y fibroso. Esto ocurre con mayor frecuencia en bovinos, aunque ocasionalmente también se observa en equinos y pequeños rumiantes.

La infección oral por parte del microorganismo produce una reacción inflamatoria, con la subsiguiente aparición de lesiones que se necrosan y supuran. Uno de los tejidos afectados es la lengua, pero también pueden verse afectados los tejidos duros, como la mandíbula. En general, las lesiones presentan forma concéntrica focalizada, observando estructuras amorfas, eosinofílicas, radiadas, denominadas drusas, en el centro de la lesión. Estas estructuras se corresponden con la presencia de los microorganismos y con un área de necrosis de tipo licuefactiva central con abundantes PMNN; más periféricamente se reconoce la presencia de macrófagos. Este tipo de necrosis

es el resultado de la acción enzimática de los PMNN que son atraídos en gran cantidad por el efecto quimiotáctico de los microorganismos piógenos. Como consecuencia de esto, se observa un abundante exudado purulento, que puede producir ulceración y fistulización. Por la presencia de PMNN y pus este tipo de lesión se clasifica como granuloma mixto, abscedativo o piogranuloma. Cuando la lesión tiene un curso crónico avanzado, las estructuras concéntricas se rodean de tejido conectivo fibroso. Si la afección se produce en la lengua, la inflamación y la fibrosis que aíslan la lesión producen un agrandamiento y firmeza del órgano, lo que le brinda la denominación de lengua de palo o de madera.

Granuloma de cuerpo extraño

Otro tipo de granuloma es el de cuerpo extraño. A diferencia de los anteriores, este tipo de lesión se produce por la irritación que generan elementos inertes que llegan desde el exterior e invaden los tejidos. Al ser elementos de muy difícil eliminación, el organismo reacciona mediante la atracción, principalmente, de macrófagos, dando lugar a una inflamación crónica de tipo granulomatosa.

Los cuerpos extraños llegan a localizarse en sitios tales como oídos, boca, nariz, lengua, así como también en piel, mucosas, sistema respiratorio, sistema digestivo.

La composición de los cuerpos extraños que se observan con mayor frecuencia consiste en aceites minerales, talco, asbesto, sílice, espinas, astillas de madera, material de sutura, semillas, huesos de animales, vidrio y elementos metálicos como clavos o alambre, etc.

Microscópicamente, las células que caracterizan a estos granulomas son las denominadas células gigantes de cuerpo extraño, producto de la fusión de varios macrófagos que, en su intento de eliminar al agente, se unen formando células multinucleadas de 40-50 μm de diámetro, compuestas por una gran masa de citoplasma y numerosos núcleos que derivan de la fusión de 20 o más macrófagos, los que se disponen centralmente dentro del citoplasma y de manera irregular. Alrededor de los agentes se hallan abundantes fibroblastos y tejido conectivo que forman una capsula alrededor del centro inflamatorio. Esta cápsula resulta útil para aislar al elemento nocivo que indujo la formación del granuloma.

Tejido de granulación

El tejido de granulación es el tejido conectivo expuesto que se presenta en el proceso de cicatrización de heridas.

Las heridas son soluciones de continuidad presentes en un tejido lesionado donde, generalmente, existe destrucción y degradación de la matriz extracelular. Presentan un área de tejido afectado con degeneración y/o necrosis y células de la inflamación de tipo fagocíticas tales como PMNN y macrófagos, que tienen un rol central en los procesos de degradación y remoción de los restos tisulares dañados. Los macrófagos, en particular, juegan un importante papel en la síntesis de factores de crecimiento vascular y de fibroblastos. Macrófagos y fibroblastos son piezas clave en el proceso de liberación de las metaloproteinasas, enzimas que degradan la matriz extracelular. Esta matriz

está compuesta por proteínas y proteoglicanos y rodea e interconecta fibroblastos, vasos sanguíneos, linfáticos, mastocitos residentes, macrófagos, células dendríticas y células parenquimatosas o epiteliales cercanas. Asimismo, la matriz extracelular influye en el desarrollo, la organización y la función de las células epiteliales, facilitando la adhesión leucocitaria y el secuestro de citoquinas. Las proteínas estructurales de la matriz incluyen varios tipos de colágenos, elastinas y proteínas adhesivas que incluyen a la fibronectina, laminina y vitronectina.

Los macrófagos secretan citoquinas y factores de crecimiento, tales como TGF- β y factor de crecimiento de los endotelios vasculares (VEGF). El TGF- β induce a los fibroblastos a la deposición de fibras colágenas, proceso que requiere de la presencia de vitamina C. El VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) induce la formación de neocapilares. Con el tiempo, el tejido conectivo es remodelado hacia una forma madura, caracterizada por la presencia de fibroblastos, fibrocitos, matriz extracelular formada principalmente por fibras colágenas maduras y sustancia amorfa.

Macroscópicamente, el tejido de granulación presenta aspecto enrojecido, blando y sangra fácilmente cuando es traumatizado, dada la fragilidad de los capilares neoformados. La superficie del tejido de granulación es de aspecto granular, de ahí la denominación de tejido de granulación.

Microscópicamente se caracteriza por poseer restos celulares del tejido dañado, PMNN, macrófagos, fibroblastos, capilares de neoformación (angiogénesis) y fibras colágenas y reticulares inmaduras.

Fractura

Una fractura es una solución de continuidad en el tejido óseo. Se produce cuando un hueso es sujeto a una fuerza mecánica y se rompe. En ocasiones en las que el hueso sufre osteoporosis, neoplasias, osteomielitis u osteodistrofia fibrosa, la fractura se produce de manera espontánea, en ausencia de un trauma.

El tejido óseo es capaz de restaurarse a través de un mecanismo de reparación por regeneración *ad-integrum*. El proceso de reparación de una fractura sigue patrones precisos, aunque estos puedan verse modificados por factores que producen interferencia, tales como una infección, enfermedad nutricional, falta de inmovilidad, etc.

La reparación de una fractura consiste en 4 procesos solapados: la inflamación, la formación del callo blando o cartilaginoso, la formación del callo duro u óseo y la remodelación ósea.

El evento inicial en una fractura es la formación de un hematoma ya que, al romperse los canales de Havers, la sangre se extravasa (hemorragia). El hematoma se observa entre los dos cabos fracturarios. Concomitantemente, se produce una necrosis isquémica por la falta de irrigación del tejido, en el extremo de cada uno de los cabos fracturarios, transformándolos en tejido osteoide. La respuesta posterior es un proceso inflamatorio agudo desencadenado por los mediadores químicos inflamatorios, liberados desde el hematoma y desde el tejido lesionado. Las primeras células en arribar a la zona dañada son los PMNN y luego los macrófagos. Estos últimos secretan citoquinas y factores de crecimiento, tales como el factor de crecimiento tumoral beta

(TGF- β), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de los endotelios vasculares (VEGF), y proteínas morfogenéticas del hueso (BMPs), entre otros, que atraen células madre o troncales multipotenciales (*stem cells*) al sitio injuriado, desde la médula ósea y la capa profunda del periostio y endostio. Estas *stem cells* poseen un potencial condrogénico y osteogénico que, de acuerdo con la disponibilidad de oxígeno, se diferenciarán a tejido cartilaginoso u óseo. Inicialmente, ante un bajo tenor de oxígeno, las *stem cells* se diferencian a condroblastos. A medida que avanza la angiogénesis y el tenor de oxígeno se incrementa, se diferenciarán a osteoblastos, contribuyendo, de esta manera, con la formación del tejido óseo inmaduro.

La proliferación de *stem cells* y su diferenciación a fibroblastos y condrocitos está controlada por una amplia variedad de factores de crecimiento. Los fibroblastos producen tejido conectivo fibroso y los condrocitos cartílago, responsables de la formación del callo blando, que es semisólido y brinda el primer soporte mecánico. Este callo está formado, predominantemente, por cartílago hialino, que tiende a acercar los extremos fracturarios, permitiendo una estabilización limitada mientras se desarrolla el proceso de reparación.

Las células endoteliales invaden el callo bajo la influencia de VEGF, BMPs, FGF1 y de angiopoyetina I y II. Con el efecto de estos factores comienza un proceso de neovascularización o angiogénesis. De esta manera, la formación de nuevo tejido óseo subperiostal comienza en las áreas donde se reestablece la irrigación y aumenta la tensión de oxígeno. Asimismo, los osteoclastos, células gigantes multinucleadas, aparecen y comienzan a remover el tejido óseo necrosado. Con la formación de tejido óseo nuevo, inmaduro e irregular comienza a evidenciarse una estructura denominada callo duro que, finalmente, termina estabilizando la zona que está siendo reparada.

Los osteoblastos ya se reconocen en la zona 24 horas luego de la fractura. Ni bien se produce la revascularización de la zona, y por un proceso de osificación endocondral dentro del callo, se reemplaza progresivamente el cartílago por trabéculas óseas con disposición irregular (línea de metaplasia mesenquimatosas). A pesar de que parte del tejido óseo puede proceder de osificación intramembranosa a partir del periostio y endostio, la mayoría del tejido se regenera mediante la osificación endocondral. El desarrollo del callo óseo o duro estabiliza la fractura y permite el retorno a su función normal, aunque el proceso continúe en la profundidad del tejido.

La fase final puede durar varios meses o incluso años. Esta incluye el reemplazo del tejido óseo entretejido inmaduro por hueso laminar maduro, así como la remodelación del tejido formado, para restaurar el hueso y llevarlo casi a su estructura original. Los factores de crecimiento TGF- β , BMPs y TNF α están envueltos en la regulación de este proceso. Una vez completa la remodelación, la fuerza del hueso será casi la del estado previo a la lesión.

Factores como la edad temprana hacen que la remodelación del callo sea más rápida. Por otro lado, la contaminación bacteriana, que produce osteomielitis, puede demorar los procesos de reparación, interfiriendo con la formación del nuevo tejido óseo y la resorción del hueso muerto.

En el corte histopatológico de una fractura se debe visualizar:

- El hematoma
- Los extremos del hueso fracturado con necrosis (notar la ausencia de osteocitos en las lagunas óseas)
- El callo blando cartilaginoso
- La línea de metaplasia
- El callo duro u óseo: donde se diferencian los osteoblastos (con citoplasma basófilo), los osteocitos (en las lagunas óseas) y los osteoclastos (células gigantes multinucleadas de citoplasma acidófilo).

Capítulo 5: Inmunopatología

Hipersensibilidad de tipo I, anafiláctica o alérgica

El sistema inmune es capaz de responder, de manera natural, ante la presencia de un inmunógeno. Sin embargo, si la respuesta inmune en contra de un estímulo es exacerbada y perjudicial para el organismo, se desencadenan los mecanismos de hipersensibilidad que, en todos los casos, producen la destrucción de tejido noble, seguida por una reacción inflamatoria específica o inespecífica. Este mecanismo no se activa a continuación del primer contacto con el inmunógeno, sino que generalmente aparece por contactos subsiguientes.

La hipersensibilidad de tipo I se caracteriza por una reacción alérgica que se observa luego de un segundo contacto del inmunógeno (alergeno) con el animal sensibilizado. Se produce, generalmente, en individuos con antecedentes familiares (atópicos) y signología clínica idéntica o similar.

El término atopía describe las formas de presentación de la alergia que incluyen el asma, urticaria, eczema y fiebre del heno. Los signos que la caracterizan se evidencian según la vía por la que ingresa el alergeno al organismo. Así, su inhalación produce exudación de un tipo de exudado seroso por la mucosa nasal (fiebre del heno) y constricción traqueobronquial (asma); los aerosoles, conjuntivitis; los alimentos, cólicos o diarrea, mientras que los que toman contacto con la piel se manifiestan mediante una reacción local en forma de eritema pruriginoso y urticaria.

Los alergenios ambientales toman contacto con las superficies mucosas y son introducidos al organismo por medio de células presentadoras de antígenos. Estas procesan y presentan los epitopes a linfocitos T colaboradores de tipo 2. De la interacción entre los linfocitos ayudantes y linfocitos B, la liberación de factores solubles y la presencia de los epitopes presentes en membrana, sobreviene la producción de IgE específica contra el alergeno. Concomitantemente, los linfocitos T colaboradores de tipo 1 liberan IFN γ que actúa como inhibitorio del proceso. La IgE denominada “reagina atópica”, producida localmente, sensibiliza a los mastocitos de la región y permanece adherida a ellos durante semanas o meses a través de porción Fc a receptores de Fc, mientras que la IgE libre, obtenida por efecto de sobreproducción, se introduce en la corriente sanguínea, contacta con los basófilos circulantes y finalmente sensibiliza a las células cebadas fijas de otros tejidos orgánicos. Asimismo, el receptor de Fc de baja afinidad para la IgE está presente en los linfocitos B, T, monocitos y eosinófilos.

Contactos posteriores del alergeno con las células cebadas sensibilizadas con IgE produce el entrecruzamiento (*cross-linking*) del alergeno con varios anticuerpos, hecho que induce la degranulación celular, con liberación de mediadores preformados, presentes en los gránulos intracitoplasmáticos, o sintetizados *a novo* (neoformados), a partir de precursores de membrana, que contribuyen con la respuesta inflamatoria característica de este tipo de hipersensibilidad y que generan los signos clínicos de la alergia.

Los linfocitos T colaboradores de tipo 2 también producen IL-5, crucial para estimular el desarrollo y la activación de los eosinófilos. Esto explica la

eosinofilia que se observa frecuentemente asociada a las reacciones alérgicas, que constituye una de las formas de homeostasis en la respuesta inmune. Durante el proceso de degranulación también se liberan las IL-3 e IL-4, que ejercen efectos autocrinos, junto a distintas citoquinas, sobre los linfocitos B, para facilitar la producción de IgE. Otras citoquinas, entre las que se incluyen las IL8 e IL-9, podrían jugar un papel importante en la quimiotaxis y activación de las células inflamatorias en el sitio de la reacción alérgica.

Por su parte, las anafilotoxinas (fragmentos C3a, C4a y C5a del sistema complemento) son péptidos con capacidad de inducir la degranulación celular in vivo, con lo que podría simularse una reacción alérgica convencional. De la misma manera, ciertas lectinas pueden emular los puentes bioquímicos que se generan entre la IgE y sus receptores, induciendo también la degranulación. Sin embargo, estos mecanismos no representarían fenómenos de hipersensibilidad como el descrito previamente.

Existe un sinnúmero de mediadores químicos, entre los que se encuentra la histamina, que se libera en la fase temprana de la reacción alérgica. Esta puede actuar, asimismo, como una señal estimulante para el inicio de la reacción alérgica inflamatoria de fase tardía, incrementando la producción de IL-5. La histamina es vasodilatadora y constrictora del músculo liso bronquial.

Entre los mediadores químicos neoformados, la fosfolipasa A debe hidrolizar lípidos de la membrana con la consiguiente formación de ácido araquidónico, que posteriormente es metabolizado por las vías enzimáticas de la lipooxigenasa o la ciclooxigenasa. Como resultado final se forman prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos.

Cada especie animal presenta signos particulares de la alergia, dependiendo del lugar de asentamiento y concentración de las células cebadas que se degranulan. Además, la reacción alérgica también dependerá de la cantidad de alérgeno ingresado al organismo y su vía de inoculación. Cuando la cantidad de alérgeno es mínima y/o su vía de inoculación es lenta, la signología estará limitada a un área anatómica determinada. Si la cantidad de alérgeno es exagerada, la vía de administración es sanguínea y/o la velocidad de introducción es muy rápida, se producirá la degranulación generalizada de gran cantidad de células cebadas. Si el efecto de los mediadores liberados en forma abrupta no puede ser contrarrestado con la misma velocidad, el animal puede sufrir un shock o choque anafiláctico e incluso la muerte.

El órgano de choque varía de acuerdo con la especie. De esta forma, los bovinos y ovinos presentan una signología netamente respiratoria, mientras que en los cerdos, equinos y felinos puede ser respiratoria o digestiva. Por su parte, en los caninos es principalmente digestiva.

En las especies cuyo órgano de choque es el pulmón, la histamina es la principal responsable del edema que se deposita en los espacios interalveolares y en los alvéolos. Esto justifica la disnea observada en los animales. En la anafilaxia, los animales adquieren la posición ortopneica, en un intento por aumentar la superficie respiratoria. La tos es causada por la broncoconstricción inducida por la histamina, las prostaglandinas y los leucotrienos. La constricción de los bronquios y bronquiolos contribuye con el edema pulmonar y la consiguiente disnea. La signología digestiva se produce en respuesta al consumo de alimentos ricos en proteínas y está representada principalmente por trastornos digestivos

como cólicos, diarreas y vómitos (principalmente en caninos).

Si el alérgeno toma contacto directo con la piel, hecho de aparición frecuente en los caninos, la signología incluirá reacciones de tipo cutáneo (dermatitis alérgicas), incluyendo urticaria con eritema, principalmente alrededor de los ojos, orejas, miembros y zona perianal. En la alergia crónica, las lesiones cutáneas pueden transformarse en hiperpigmentadas y liquenificadas. Si las sustancias que inducen una reacción alérgica son inhaladas, no solo producen trastornos a nivel respiratorio, sino que además implican trastornos oculares (conjuntivitis, blefaritis). Asimismo, en caninos y felinos, también se observan reacciones cutáneas.

Los principales alérgenos son el polen de las plantas y árboles, mohos, hongos (por ej., *Aspergillus*), diferentes tipos de pastos, polvos hogareños, productos industrializados, etc. Los fármacos, como la penicilina o el ácido acetilsalicílico, pueden producir fenómenos alérgicos sobre algunos pacientes. En estos casos, las moléculas tienen bajo peso molecular y se comportan como haptenos, es decir moléculas pequeñas incapaces de inducir, por sí solas, una respuesta inmune, pero que conservan la capacidad de unirse de manera específica con sus mediadores. En estos casos, los fármacos que ingresan en el organismo por vía digestiva (en polvos o contenidos en los alimentos) o por vía parenteral, se unen a proteínas de alto peso molecular (por ej., albúmina), adquiriendo las características necesarias para inducir una respuesta inmune específica.

En las parasitosis internas (infecciones por platelmintos, rupturas de quistes hidatídicos o invasión de nematelmintos) o externas, que conducen a dermatitis alérgicas (dependiendo de la cantidad de parásitos), se puede llegar a la muerte del animal por shock anafiláctico. Las picaduras de insectos, como mosquitos, jejenes, abejas y avispas, pueden generar reacciones adversas, ya que la saliva de estos se comporta como alérgeno de tipo hapteno. La signología más leve, en estos casos, consiste en fenómenos de urticaria con prurito intenso. Por su parte, la picadura de pulgas es la causa más frecuente de dermatitis alérgica en los caninos. Su acción puede llegar a producir microabscesos eosinofílicos en la epidermis de los animales afectados. En los fenómenos agudos se producirá urticaria, con hinchazón y enrojecimiento de las superficies afectadas, en ocasiones con automutilación, debida al intenso prurito.

Hipersensibilidad de tipo II, anticuerpos citotóxicos

Existen diversos ejemplos cuya base lesiva se sustenta en la hipersensibilidad de tipo II. Entre ellas se pueden mencionar: las reacciones por incompatibilidad sanguínea, la enfermedad hemolítica del recién nacido, la sensibilidad a fármacos, a virus, bacterias o protozoos, la miastenia gravis, el pénfigo, la tiroiditis de Hashimoto, etc.

La tiroiditis es la inflamación de la glándula tiroides. La tiroiditis autoinmune se asocia con una respuesta inmune exacerbada (hipersensibilidad), sumada a mecanismos autoinmunes, donde se pierde la inmunotolerancia y se montan respuestas mediadas por autoanticuerpos o por células inmunes, dirigidos contra las propias estructuras de la glándula.

La lesión es el resultado de una reacción de hipersensibilidad de tipo II,

mediada por anticuerpos citotóxicos de los isotipos IgG e IgM, específicos contra epitopes de superficie a nivel de membranas, que se desarrollan luego de algunas horas luego de una sensibilización inicial, y son dirigidos contra antígenos propios en la superficie celular del epitelio de los folículos tiroideos. La particularidad de estos antígenos es que sus epitopes se encuentran adosados a las membranas de células normales, lo que convierte a estas en células diana o células blanco. Los efectos citotóxicos mediados por los anticuerpos desencadenarán, finalmente, la destrucción de las células o tejidos propios.

La alteración en la tolerancia inmune se asocia a un defecto de las células linfoideas con función supresora, que permite que los linfocitos T CD4+ tomen contacto con epitopes celulares y estimulen clones de linfocitos B, productores de autoanticuerpos. Los autoanticuerpos pueden ser producidos contra el coloide tiroideo o contra receptores de TSH tiroideos en la superficie celular. En ocasiones, aparecen también anticuerpos anti-tiroglobulina y anti-peroxidasa tiroidea. Los anticuerpos dirigidos directamente contra receptores celulares pueden alterar la función del tejido, actuando como agonistas, estimulando la función de las células, o como antagonistas, bloqueando las funciones del receptor.

Por lo tanto, en la generación de esta lesión se observa la presencia de dos fenómenos, uno de tipo autoinmune, con producción de anticuerpos en contra de estructuras normales del organismo y, por otro lado, una reacción exagerada del sistema inmune frente a estas estructuras, con procesos de hipersensibilidad, que pueden ser de tipo II (mediada por anticuerpos) y de tipo IV (mediada por células).

De presentarse una hipersensibilidad de tipo II, mediada por anticuerpos, el daño que se produce sobre las estructuras orgánicas puede ser resultado de la acción de 3 mecanismos básicos: 1) los anticuerpos unidos al epitope desencadenan la activación del sistema complemento, por la vía clásica, a partir del componente C1 y hasta los fragmentos C5b- C9, e induce la lisis de la célula blanco sobre la que se asentó el complejo inmune. 2) tanto las IgG como algunos fragmentos del sistema complemento pueden actuar como opsoninas, facilitando la fagocitosis de las partículas adheridas. 3) los anticuerpos pueden unirse por su fracción Fc a receptores superficiales específicos de células efectoras tales como macrófagos, neutrófilos, eosinófilos y células NK, y por la fracción Fab a la célula diana, dando como resultado final la destrucción de esta a través de mecanismos de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

Si bien, como se describió previamente, en la patogenia de la tirotoxicosis son fundamentales los autoanticuerpos que generan hipersensibilidad de tipo II, también se han encontrado numerosos linfocitos T citotóxicos CD8+, lo que sugiere un mecanismo de daño de tipo IV o retardado, mediado por células, que resulta de la interacción de linfocitos T y el antígeno específico en contra del cual fueron sensibilizados.

La glándula tiroidea en esta situación sufre una gran infiltración de linfocitos T citotóxicos y de células plasmáticas, con destrucción de las células foliculares y atrofia tiroidea. Se observa un aumento del tejido conectivo intersticial y presencia de macrófagos. Los linfocitos forman folículos linfoides con centros germinales.

Hipersensibilidad de tipo III, inmunocomplejos circulantes

Este tipo de lesión se produce por la presencia crónica de inmunocomplejos circulantes que en determinadas circunstancias se depositan sobre membranas basales de ciertos tejidos, proceso que genera una reacción inflamatoria local con consecuencias lesivas. La capacidad de los inmunocomplejos de circular se puede deber al tipo de inmunógeno que desencadenó la respuesta inmune o al exceso de estos inmunógenos dentro del hospedador. Existen diversos ejemplos cuya base lesiva se sustenta en la hipersensibilidad de tipo III. Entre ellas se pueden mencionar: la enfermedad del suero, la enfermedad de Arthus, lupus eritematoso sistémico, la arteritis.

Ciertos tipos de arteritis se generan como consecuencia de un mecanismo de hipersensibilidad de tipo III, luego de la producción de IgG contra alérgenos solubles presentes en la sangre. Este tipo de hipersensibilidad puede desarrollarse ante respuestas a antígenos exógenos, infecciones persistentes, o enfermedades autoinmunes.

Por lo general, los inmunocomplejos resultan de la unión de un antígeno con un anticuerpo específico y son eliminados durante el desarrollo de la respuesta inmune por parte de las células del sistema fagocítico mononuclear. Sin embargo, en este tipo de reacción los inmunocomplejos se depositan en localizaciones tisulares vulnerables, como son los vasos sanguíneos, incluido el glomérulo renal, membranas sinoviales, y plexos coroideos. Allí activan a la vía clásica del sistema del complemento, generando fracciones tales como las anafilotoxinas C3a y C5a que, sumadas a aminas vasoactivas, producen un incremento de la permeabilidad vascular, permitiendo a los inmunocomplejos quedar anclados entre las células endoteliales y la membrana basal del vaso. Estos mediadores químicos ejercen un efecto quimiotáctico sobre los PMNN desde la luz del vaso y también desde la *vasa-vasorum* de la pared vascular, activándolos para liberar su caudal enzimático, dando como resultado un daño tisular progresivo.

Se desarrolla, de esta manera, una inflamación de tipo agudo en la pared del vaso con un infiltrado de PMNN, que puede extenderse hacia toda la estructura vascular. Al comenzar en la región donde se depositan los inmunocomplejos se desarrolla una endoarteritis, pero si esta progresa hacia la periferia del vaso, con compromiso de la capa muscular, se generaliza hacia una panarteritis. En el proceso, los PMNN posteriormente atraen macrófagos que producen citoquinas activando células inflamatorias adicionales. Muchas de estas células fagocíticas son estimuladas por enzimas proteolíticas y radicales libres tóxicos; de esta manera el daño tisular es cada vez mayor.

Así, la cantidad de inmunocomplejos situados en la pared vascular determina la extensión y la intensidad del daño tisular. Pequeñas cantidades pueden resultar en hiperemia y edema, mientras que grandes cantidades pueden generar la aparición de necrosis como resultado del daño enzimático producido por los PMNN. Si el daño es muy severo, la pared vascular puede sufrir microtrombosis debido a que la injuria vascular de la íntima expone el colágeno subendotelial e inicia, de esta manera, la activación exacerbada de la cascada de la coagulación.

Este tipo de reacciones de hipersensibilidad involucran tanto a la IgM como la IgG y suelen aparecer dentro de las primeras horas posteriores a la exposición al antígeno. Asimismo, la remoción de inmunocomplejos depende del tamaño, la

carga, y la cantidad de antígeno y de anticuerpo presentes. Cuando el antígeno se encuentra en un pequeño exceso por sobre el anticuerpo, los complejos solubles quedan anclados en los tejidos y activan al sistema del complemento produciendo los daños subsiguientes. En ocasiones esta hipersensibilidad aparece ante una sobrecarga de función del sistema fagocítico mononuclear, donde los inmunocomplejos quedarían sin depurar.

El daño endotelial de las arterias puede ser generado por agentes infecciosos de tipo viral (arteritis viral equina, anemia infecciosa equina, diarrea viral bovina, peritonitis infecciosa felina), bacteriano (leptospirosis, salmonelosis, colibacilosis), o de tipo parasitario (dirofilariasis, strongilosis), entre otros ejemplos.

En el corte histopatológico en estudio se observa una necrosis de la pared vascular de tipo fibrinoide, resultado de la acción enzimática de los PMNN, los cuales infiltran masivamente toda la pared de la arteria, afectando tanto a las capas íntima como a la media y la adventicia.

Hipersensibilidad de tipo IV, respuesta retardada

Para comprender la patogenia de la hipersensibilidad de tipo IV, remitirse al apartado correspondiente al granuloma clásico.

Amiloidosis

La amiloidosis representa un amplio espectro de condiciones clínicas y patológicas que conllevan al depósito de sustancia amiloide, una sustancia patológica de naturaleza proteica con una estructura química particular y diferente a otras proteínas, ya que presenta una conformación en hojas o láminas beta plegadas. Su acumulación progresiva en el espacio extracelular lleva a una atrofia por compresión de las células y los tejidos normales adyacentes.

Microscópicamente con la tinción de Hematoxilina y Eosina puede ser observada como un material amorfo, hialino y eosinófilo. Sin embargo, la técnica más común que se utiliza para identificar el amiloide es el rojo Congo, que le imparte una coloración rojo-anaranjada.

La amiloidosis es característica de diferentes mecanismos patológicos y, como tal, no debe considerarse como parte de una sola enfermedad, sino dentro de un grupo de enfermedades que tienen en común el depósito de proteínas de apariencia similar. En seres humanos se describen 3 formas distintas de amiloide, las que son de presentación más frecuente: a) el amiloide de cadena ligera (AL), b) el amiloide asociado (AA), derivado a partir de las proteínas de fase aguda (SAA) y el amiloide A β , derivado de la proteína precursora de amiloide (APP).

La amiloidosis puede presentarse en forma sistémica, con depósitos de sustancia amiloide distribuidos en varios órganos, o bien puede ser localizada, con depósitos limitados a un órgano en particular. Dentro de la amiloidosis generalizada o sistémica, la más común en humanos es la **amiloidosis primaria** y es de tipo AL. La causa más común se asocia con neoplasias de células plasmáticas o plasmocitomas. El componente del amiloide es una cadena

ligera referida como proteína de Bence Jones.

La **amiloidosis reactiva sistémica**, conocida también como amiloidosis secundaria, es la forma más común en animales, debido a que se presenta a consecuencia de procesos inflamatorios crónicos o neoplásicos. Este tipo de amiloidosis presenta una forma de amiloide AA.

La **amiloidosis familiar** es una forma hereditaria de amiloidosis sistémica de tipo amiloide AA, que ocurre en algunas razas de gatos (Siamés, Abisinio) y perros (Shar-Pei).

La **amiloidosis endocrina** presenta depósitos de sustancia amiloide en los islotes pancreáticos de gatos o humanos, que pueden conducir a la diabetes mellitus tipo 2.

En la **amiloidosis senil** el depósito de amiloide puede ocurrir como un cambio asociado al envejecimiento, que afecta a varios sistemas orgánicos. Al igual que en la amiloidosis sistémica senil en humanos, los perros seniles pueden desarrollar cambios neurodegenerativos que pueden incluir amiloidosis cerebrovasculares o la formación de placas seniles. En estos casos, el tipo de depósito más frecuente corresponde a la sustancia amiloide tipo A β .

Teniendo en cuenta que el depósito de sustancia amiloide es el resultado de un plegamiento anómalo de proteínas patógenas, se consideran dos mecanismos principales que conducen a su acumulación:

1) cantidades anormales de proteínas sintetizadas a partir de células que han sufrido mutaciones, como en el caso de los tumores de células plasmáticas. En estos casos, se produce una proliferación monoclonal descontrolada de linfocitos B, los cuales se transformarán en células plasmáticas que sintetizarán cadenas livianas de inmunoglobulinas, cuya proteólisis es limitada, lo que conlleva a la formación de proteína amiloide AL.

2) en otras situaciones, asimismo, se generan cantidades anormales de proteínas cuya producción tiene origen en una inflamación crónica, donde los macrófagos activados liberan proteínas de fase aguda, tales como las IL-1 e IL-6, las cuales estimulan al hígado a sintetizar proteína SAA, cuya proteólisis también es limitada.

Finalmente, se debe aclarar que la sustancia amiloide no genera una respuesta inmune. Por lo tanto, no puede ser eliminada por los leucocitos, resultando de un acúmulo crónico de sustancia amiloide que ejerce compresión sobre las células circundantes, generando atrofia en dichas células.

Capítulo 6. Alteraciones del crecimiento y la diferenciación celular y tisular

Alteraciones del crecimiento

Algunas alteraciones del crecimiento son anomalías en las cuales un órgano no se forma (**agenesia**), se limita a un esbozo (**aplasia**) o nunca llega al tamaño que tendría que alcanzar (**hipoplasia**).

Otras, en cambio, son mecanismos adaptativos frente a situaciones fisiológicas o patológicas. En ellas no hay injuria; en cambio, se produce una nueva homeostasis. La célula responde a través de estos mecanismos, por ejemplo, ante un estímulo hormonal o a la falta de hormonas. Dentro de este tipo de mecanismos el órgano puede aumentar de tamaño por un incremento en el número de células (**hiperplasia**) o en el tamaño de sus células (**hipertrofia**), o a una combinación de ambos.

Por otra parte, un órgano puede disminuir de tamaño por una reducción del número de células, del tamaño de estas o por una combinación de ambos procesos. En ambos casos el proceso se conoce como **atrofia**.

Como modelos de patogenias de alteraciones del crecimiento se describirán, a continuación, los procesos que conducen a hipoplasia testicular y la atrofia por compresión.

Hipoplasia testicular

La hipoplasia es el desarrollo incompleto de un órgano. En el caso del testículo la hipoplasia suele ser una consecuencia del criptorquidismo, que es su descenso incompleto durante la ontogenia, con alteración del trayecto que va desde polo caudal del riñón, donde se origina el órgano, hasta el escroto, sitio en el que se ubica en forma definitiva. Esto puede ocurrir por defectos en el *gubernaculum*, pero existen factores predisponentes, como por ejemplo exposición a estrógenos durante el desarrollo. En algunos casos, la hipoplasia no se acompaña de criptorquidismo y el origen debe buscarse en desórdenes nutricionales, genéticos (por ejemplo: machos XXY, aunque en estos casos lo habitual es que también haya criptorquidismo) y endocrinos.

El testículo hipoplásico se diagnostica al llegar a la pubertad. En ese momento se observa que posee túbulos seminíferos con la hilera seminal reducida a algunas espermatogonias. En el criptorquidismo, la hipoplasia se produce debido a la temperatura reinante en la cavidad abdominal. Para que los procesos proliferativos de la espermatogénesis se desarrollen en forma normal, el testículo necesita recibir una temperatura inferior a la corporal. Para ello, se aloja en el escroto, que presenta una temperatura de 2 o 3 grados por debajo de esta. Las células de Sertoli son normales, al igual que las de Leydig. Por lo tanto, si ambos testículos son hipoplásicos, el macho será infértil, pero poseerá libido. Anteriormente, se creía que existía un número mayor de células intersticiales de Leydig, pero este aumento solo es relativo a la disminución de los túbulos. En algunos casos, las células de la hilera seminal terminan muriendo y en los

túbulos solo quedan células de Sertoli vacuoladas. Como consecuencia de la hipoplasia se puede producir una atrofia con hialinización de la lámina basal de los túbulos y fibrosis. Cuando no es consecuencia del criptorquidismo, sino de factores endocrinos o nutricionales, aparecen casos más leves, en los cuales la hilera seminal llega al estado de espermatozoides I. Sin embargo, con el tiempo las células degeneran y mueren. Inclusive, en ocasiones pueden coexistir túbulos con diferente grado de hipoplasia.

Atrofia por compresión

La compresión es una de las causas más frecuentes de atrofia. El proceso puede tener un origen múltiple. Un elemento compresivo puede impedir que el tejido se expanda por efecto mecánico y, a su vez, puede alterar la inervación, pero principalmente, va a disminuir el flujo sanguíneo. Las células en proceso de atrofia disminuyen no solo su tamaño sino también su metabolismo y su funcionalidad; de esta manera, pueden mantener su medio interno a pesar de que el aporte de oxígeno sea menor al normal. En la célula que se atrofia se observan menos organelas y suelen ser evidentes los procesos autofágicos.

Diversos elementos pueden producir el mecanismo de compresión. Este puede ser externo al individuo (punta de lanza de un carro tirado por un equino ejerce presión constante sobre los músculos cervicales), o interno, como ante la presencia de tumores, abscesos o quistes parasitarios.

El quiste hidatídico es un estadio intermedio de la tenia *Equinococcus granulosus*, un parásito adulto que vive habitualmente en el duodeno del perro y otros carnívoros. Sus huevos son eliminados al medio y son ingeridos por los hospedadores intermediarios que pueden ser distintos herbívoros y ocasionalmente el humano. Una vez ingeridos los huevos, la larva es liberada, toma el torrente sanguíneo y puede alcanzar órganos como el pulmón y, en especial, el hígado, en los que forma el quiste. Allí, se rodea por tejido reactivo del órgano afectado, que forma una capa rica en tejido conectivo conocida como adventicia. El crecimiento del quiste es lento y, por lo tanto, el efecto de la compresión es paulatino, generando un mecanismo adaptativo de atrofia en lugar de degeneración y necrosis. Cuando el tamaño del quiste es demasiado grande se ven superados los mecanismos homeostáticos y comienzan los cambios degenerativos y la muerte celular, con signos de insuficiencia hepática. Cabe mencionar que, en todos los casos de compresión, la atrofia se produce por efecto mecánico directo del elemento compresor, pero también por la obstrucción paulatina de los vasos sanguíneos que irrigan el área afectada.

Alteraciones de la diferenciación celular.

Si bien este tipo de alteraciones está relacionado con las alteraciones del crecimiento, se puede separar de ellas debido a los cambios que se producen en la diferenciación celular. En la **metaplasia** un tejido adulto es reemplazado por otro de la misma estirpe embrionaria. La **displasia** es un proceso reversible en el que los tejidos pierden sus características adultas con atipia celular. La **anaplasia** es similar a la displasia, pero es un proceso irreversible. Esta alteración caracteriza a las neoplasias malignas.

Metaplasia

Inicialmente, la metaplasia epitelial es un proceso adaptativo, en el que el organismo responde a una irritación física constante mediante un cambio de tejido, que disminuye la posibilidad de un daño mayor para el organismo. Los tejidos pueden responder, asimismo, a agentes químicos, que se presentan en forma de gases, líquidos o sólidos, y que estimulen la proliferación celular.

Por su parte, los tejidos mesenquimáticos también pueden sufrir metaplasia. Esta puede ser fisiológica o responder a injurias. La metaplasia fisiológica se observa en la osificación natural de los huesos. Sin embargo, cuando esta se produce luego de una fractura, se considera como un proceso patológico.

Metaplasia prostática

La próstata es una glándula anexa al aparato genital masculino, pero tanto los andrógenos como los estrógenos poseen efecto trófico sobre su epitelio glandular. Los estrógenos en exceso generan una transformación del epitelio simple de la glándula en otro estratificado plano, lo que se conoce como una metaplasia escamosa. Esto ocurre debido a que la activación del receptor alfa de estrógenos estimula la proliferación epitelial, lo que lleva a una diferenciación anormal del epitelio. En caninos, esto suele ocurrir como consecuencia del hiperestrogenismo asociado a trastornos en las glándulas adrenales o a tumores de células de Sertoli. En bovinos, puede obedecer al consumo de plantas que poseen estrógenos vegetales (como ciertos tréboles) o a la inyección ilegal de estrógenos en los novillos. En estos animales, la próstata es normalmente hipoplásica como consecuencia de la castración temprana, realizada antes de alcanzar la pubertad, como práctica para inducir el aumento de peso. Ante un estímulo estrogénico se produce el incremento en la proliferación celular.

El receptor de estrógenos es filogenéticamente muy antiguo y, por lo tanto, en las plantas existen sistemas de señalización similares a las que ocurren en animales. Algunas sustancias presentes en los vegetales pueden activar el receptor de los animales e inducir el incremento de la proliferación celular, a partir de las células epiteliales basales, que son las que actúan como células madre en los epitelios pseudoestratificados, como el de los alvéolos prostáticos. Esta hiperproliferación no solo genera una hiperplasia, sino que, además y como consecuencia, produce una modificación del patrón de diferenciación epitelial.

La metaplasia escamosa ocurre en los epitelios pseudoestratificados de otros órganos como la tráquea y los bronquios. En estos casos la patogenia también implica una estimulación de la proliferación de las células basales del epitelio pseudoestratificado, pero la etiología se relaciona con procesos de irritación crónica. En medicina veterinaria, el agente más conocido involucrado en este proceso es el formol, que hasta hace pocos años era utilizado para desinfectar los galpones con pollos y el efecto irritante generaba metaplasia escamosa en las vías respiratorias de las aves.

Displasias

En forma general, se considera que las displasias son desarrollos anormales en los órganos. Más específicamente, se pueden definir como alteraciones reversibles de la diferenciación que generan atipia celular. Las características morfológicas de las células displásicas suelen ser similares a las de las neoplasias, aún de aquellas que resulten malignas. La gran diferencia entre la displasia y la anaplasia es que la primera es reversible; sin embargo, la displasia puede desencadenar en un proceso neoplásico irreversible. La displasia no invade los tejidos vecinos. A diferencia de otras alteraciones del crecimiento y la diferenciación, la displasia no sería un mecanismo homeostático.

Al igual que en las neoplasias, en la displasia ocurren cambios genéticos y epigenéticos en genes relacionados con la proliferación y la diferenciación celular. Por ejemplo, las displasias epidérmicas que se generan frecuentemente por la exposición solar en animales despigmentados. La luz ultravioleta genera mutaciones que, inicialmente, desencadenan la displasia; de proseguir la exposición, puede evolucionar a un carcinoma *in situ* (una neoplasia que no invade los tejidos vecinos, pero que ya es irreversible) y luego a un carcinoma invasivo.

Es frecuente que el término displasia se use para algunas alteraciones como el proceso degenerativo articular conocido como displasia de cadera. Sin embargo, este tipo de procesos no constituyen verdaderas displasias.

Capítulo 7. Neoplasias

El término neoplasias significa nuevo crecimiento. En realidad, en las neoplasias se suele combinar un crecimiento excesivo y desregulado de los tejidos debido a un incremento del número de células con cambios en la diferenciación celular que, en el caso de las neoplasias malignas, incluyen la anaplasia.

Todos los tejidos orgánicos pueden sufrir procesos neoplásicos. Mas aún, todos los organismos pluricelulares pueden desarrollarlos ya que, por lo general, se debe a trastornos del crecimiento y diferenciación de los tejidos normales.

Neoplasias mamarias

La glándula mamaria de la perra tiene una gran predisposición para el desarrollo de tumores mamarios. Esta gran susceptibilidad comienza temprano en la vida del animal, cuando la perra ingresa a la pubertad. En el primer ciclo estral, las células madre de la glándula pueden adquirir mutaciones que las predispongan para su futura transformación tumoral.

Los alveolos mamarios poseen células madre en su porción externa, intercaladas entre las células mioepiteliales. Estas células madre pueden diferenciarse tanto hacia el linaje epitelial como al mioepitelial. Por otra parte, en el epitelio de alveolos y conductos se encuentran diferentes tipos de células progenitoras que pueden originar nuevas células epiteliales.

Durante el primer ciclo estral se pueden generar mutaciones en estas células. En especial, son importantes las mutaciones generadas en algunos genes cuyos productos intervienen en la reparación del ADN. Cuando las mutaciones afectan a las células progenitoras, las neoplasias son epiteliales puras; en cambio, si se originan de las células madre pueden estar formados por distintos subclones celulares, cada uno con un diferente patrón de diferenciación (inclusive en tejidos óseo y cartilaginoso). A estas neoplasias se las denominan tumores complejos.

El desarrollo de la glándula mamaria depende de distintas hormonas. En la pubertad, los estrógenos junto a algunos factores de crecimiento paracrinos estimulan el crecimiento del árbol ductal de la glándula. Luego, la progesterona profundiza el proceso y determina la generación de las yemas de los alveolos. Durante la preñez la progesterona y la prolactina generan la diferenciación alveolar, en acción conjunta con factores locales.

La compleja regulación del crecimiento mamario y su sensibilidad hormonal predisponen el desarrollo de las neoplasias. Inicialmente, todos los tumores mamarios de la perra poseen receptores para estrógenos y progesterona; luego, estos receptores pueden perderse. Además, son numerosas las vías de señalización que se activan en las neoplasias mamarias caninas; en especial, se destacan las vías de la hormona de crecimiento y la de Wnt (vías de transducción de señales, formadas por proteínas que transfieren las señales externas a una célula hacia su interior, a través de receptores de membrana). Los esteroides, en especial la progesterona, estimulan la proliferación celular en la glándula; por ello, la administración de progestágenos sintéticos para prevenir el estro

incrementa la incidencia de tumores. En su evolución, es frecuente que las neoplasias pierdan los receptores de estrógenos y progesterona y su crecimiento pase a depender de otros factores, tales como la hormona de crecimiento, Wnt o el factor de crecimiento epidérmico (EGF). En algunos casos, las neoplasias mamarias son inicialmente benignas, pero luego se transforman en malignas.

Un tipo especial de carcinoma mamario, el más invasivo, denominado carcinoma inflamatorio, ocurre siempre en etapas progestativas del ciclo.

Papilomas

Los papilomas son neoplasias benignas de los epitelios planos estratificados que se producen en todas las especies, aunque las variedades virales son especie-específico. Es frecuente que su origen se relacione con la infección por papiloma virus. Los papilomas virales suelen ser múltiples y, en este caso, la entidad se conoce como papilomatosis. Los virus de esta familia producen proteínas que afectan la proliferación y diferenciación celular. Los virus ingresan a las células del estrato basal, allí los viriones maduran y las proteínas que codifican sus genes estimulan la proliferación. Por otra parte, como el estrato basal mantiene células madre de larga vida, esto permite la supervivencia viral. Las células contaminadas que se desplazan hacia la superficie mantienen, a nivel del estrato espinoso, su capacidad proliferativa, a diferencia de lo que ocurre con los epitelios no infectados. La hiperproliferación celular determina que el epitelio se engrose y se pliegue. El crecimiento del epitelio es seguido por el del tejido conectivo subyacente (no infectado por el virus), que forma papilas que acompañan al crecimiento exofítico del tumor. Algunas células infectadas por el virus adquieren un aspecto muy particular, con un núcleo condensado y un halo citoplasmático claro. Estas células se denominan coilocitos.

Finalmente, las células se descamarán y romperán, liberando los viriones. De esta manera, se convertirán en fuente de contagio a otros animales. Para que ocurra el contagio se deberá producir el contacto con zonas con microlesiones, ya que solamente puede infectarse el estrato basal. En muchos casos, la infección con el virus no genera la enfermedad, debido a que para que se desarrollen deben existir factores predisponentes como la inmunosupresión, ciertos factores genéticos y la pigmentación cutánea.

Tumor Venéreo Transmisible (TVT)

Este tumor que afecta a los cánidos como el perro, coyotes y zorros, es una de las pocas neoplasias no virales y contagiosas conocidas. Dentro de los vertebrados, solamente se han encontrado, además de esta neoplasia, sarcomas contagiosos en el demonio de Tasmania y en el hámster. Las células del tumor son muy similares entre sí y tienen un número cromosómico constante pero diferente al de la especie. El tumor se transmite por contacto sexual y afecta a las mucosas genitales. También puede aparecer en las mucosas oral y nasal como consecuencia del lamido y olfateo de los órganos sexuales. Las células se implantan en las mucosas y allí se desarrolla el tumor. Las células que forman esta neoplasia derivarían de histiocitos. Genéticamente, poseen numerosas variaciones, tanto en oncogenes como en genes relacionados con la inmunidad

innata. Por ejemplo, se detectaron variaciones en el protooncogen *c-myc* (que también tiene una expresión alterada en otras neoplasias, como en la leucosis aviar), relacionado con la proliferación celular. La telomerasa es muy activa en las células del TVT, lo que explicaría por qué estas células parecen sobrevivir sin problema a lo largo de las generaciones.

Se supone que el origen del TVT es previo a la domesticación del perro, lo que explica su distribución universal. La ausencia de MHC II y la baja expresión del MHC I, sumado a otras modificaciones, permitirían explicar por qué las células implantadas no se rechazan en animales no inmunosuprimidos. Si bien el crecimiento local es importante, las metástasis solo ocurren en el 7% de los casos y, a diferencia de lo que ocurre en la mayoría de las neoplasias, es común que la citotoxicidad de los linfocitos que rodean al tumor genere la regresión tumoral.

Carcinoma de células escamosas (CCE)

El CCE es una neoplasia maligna, por lo general muy infiltrativa localmente, pero con poca capacidad metastásica. El factor asociado con mayor frecuencia a la aparición de estas neoplasias es la luz solar, específicamente la radiación ultravioleta (UV). Dado que la melanina absorbe esta radiación, este tipo de tumores es mucho más frecuente en áreas cutáneas despigmentadas, en donde la radiación penetra en la epidermis. La luz UV afecta directamente al ADN, produciendo una lesión molecular específica: la formación de dímeros de pirimidina. Estas zonas mutan fácilmente. La acción de la luz UV es tan importante que existe un sistema enzimático especial para reparar este tipo de daño. Sin embargo, en la piel despigmentada su efecto de reparación puede ser insuficiente, dando lugar a la aparición de mutaciones. Se sabe que uno de los genes afectados por la luz UV es el TP53, que codifica para una proteína que regula la integridad del genoma. La proteína TP53 permite que la célula reconozca el daño en el genoma, active los mecanismos para repararlo e induzca muerte celular si estos mecanismos fallan. Es evidente que una mutación que induzca la no funcionalidad de TP53 generará una alteración de los mecanismos de control, que llevará a la generación de nuevas mutaciones. Se sabe que la carcinogénesis requiere de la sumatoria de varias alteraciones genéticas y epigenéticas. El daño en el gen TP53 permite que las alteraciones genéticas se sumen. Las mutaciones que inducen un incremento de la proliferación celular o una inhibición de la muerte celular suelen perpetuarse debido al aumento de la sobrevivencia celular. Además, se transmiten a la descendencia. Las células mutadas van proliferando y algunas alcanzan cierto nivel de diferenciación aberrante, lo que determina que algunas células recuerden parcialmente a las de los estratos espinoso y corneo de la piel.

Las células de esta neoplasia disminuyen la expresión de moléculas de adhesión como E-cadherinas, lo que facilita su diseminación. Además, producen enzimas como metaloproteasas que degradan la lámina basal y permiten la infiltración neoplásica en los tejidos conectivos, así como la degradación de los vasos sanguíneos de la región, lo cual puede generar hemorragias. En algunos casos, estas proyecciones del tejido tumoral en el conectivo subyacente pierden la conexión con la masa inicial. La formación de áreas necróticas con ulceración y la contaminación bacteriana determinan que alrededor del tumor puedan

aparecer abundantes células inflamatorias, en especial PMNN.

En algunos casos, previo al desarrollo del carcinoma, se produce una lesión preneoplásica similar a las displasias, conocida como queratosis actínica. Este tipo de lesiones son inicialmente reversibles.

Otros factores pueden intervenir en la génesis de esta neoplasia. Algunos papilomavirus pueden estar involucrados, al igual que lesiones crónicas como úlceras y el contacto crónico con algunos hidrocarburos.

Capítulo 8. Agentes etiológicos animados e inanimados

Agentes etiológicos animados

Virus

Características generales de los virus y mecanismos de acción patógena

Los virus componen una clase heterogénea de agentes infecciosos animados que varían en tamaño, morfología, composición química y estrategia de replicación. Sin embargo, ciertas características fundamentales son compartidas por todos ellos: presentan un genoma de ADN o ARN, una cubierta proteica denominada cápside y, en algunos casos, una envoltura lipídica obtenida de la célula huésped. En este último caso se denominan virus envueltos, mientras que aquellos que carecen de esta envoltura lipídica se conocen como virus desnudos. Los virus tienen un tamaño comprendido entre 20 y 300 nanómetros, por debajo del límite de resolución de la microscopía óptica. Carecen de una maquinaria metabólica propia, siendo parásitos intracelulares estrictos, ya que, para replicarse, utilizan la maquinaria biosintética de la célula que infectan.

Los virus han evolucionado para transferir su material genético entre células y codifican la información suficiente que les permite su continua propagación. Son capaces de adherirse a la célula huésped utilizando receptores específicos, penetrar en ella, liberar el ácido nucleico y redirigir la maquinaria celular, de manera que esta sintetice las macromoléculas virales (proteínas y ácidos nucleicos). Posteriormente, se produce el empaquetamiento del genoma viral y la liberación de partículas virales (viriones), capaces de infectar nuevas células y recomenzar el ciclo.

Los virus como agentes de enfermedad

La razón básica por la cual un virus puede causar daño radica en su parasitismo intracelular obligado. Así, la enfermedad que originan es el resultado de la infección de células individuales y los signos producidos representan la suma del daño celular que alcanza diversos sistemas del organismo. Los virus han desarrollado, durante su evolución, mecanismos que les permiten evadir la respuesta inmunitaria a fin de persistir en el huésped el tiempo necesario para transmitirse. La relación que se establece entre el virus y la célula huésped es muy variable. Las células diana o células blanco son aquellas infectadas por virus, en las que se establece una interacción entre el ligando (proteínas de la cápside o de la envoltura viral) y el receptor (proteínas de la membrana de la célula huésped), como sucede en todas las células.

El virus infectante puede terminar matando a la célula (virus citolíticos), lograr estados de equilibrio (virus moderados), en el cual la producción de partículas virales es compatible con la vida celular, o en otras situaciones, estimular la división celular (virus oncogénicos) con cambios irreversibles, en donde la célula pierde la capacidad de regular su ciclo de división.

La infección de una célula susceptible no asegura automáticamente que haya multiplicación viral con producción de progenie (infección productiva). Existen numerosos ejemplos en los que un virus entra a la célula y, sin embargo, la

infección aborta sin producción de viriones (infección abortiva). En este caso, no se trata de la carencia de receptores sino de la falta de factores celulares, de naturaleza no determinada en la mayoría de los casos, que impide que el virus ejerza sus funciones génicas para replicarse. Dichas células se denominan no permisivas para ese virus, en contraste con las células permisivas que son aquellas en la que ocurre una infección productiva.

El ciclo de multiplicación viral en una infección productiva comprende las siguientes etapas: adsorción, penetración, desnudamiento, transcripción de ARNm, replicación del genoma, ensamble de viriones (partículas víricas morfológicamente completas e infecciosas). Inicialmente, los virus se unen a receptores de membrana de la célula que va a infectar, cuando la adsorción se estableció en forma irreversible tiene lugar la penetración de la partícula viral, seguida del desnudamiento, proceso en el que se eliminan las estructuras que protegen al genoma. Así, el ácido nucleico entrante se torna accesible a la maquinaria celular para su expresión en la síntesis de ARNm y proteínas y su replicación en nuevas copias, eventos que pueden realizarse en el núcleo celular (la mayoría de los ADN virus), o bien en el citoplasma (la mayoría de los ARN virus), donde pueden replicar el ARN viral o bien sintetizar ADN viral a partir del ARN viral mediante la enzima transcriptasa reversa. Las proteínas y el genoma viral se ensamblan para formar la progenie de viriones, cuya salida de la célula infectada es el paso final del ciclo de multiplicación.

Patogenicidad viral es un término que expresa la severidad de la enfermedad, los signos clínicos y las lesiones causadas por los virus. Esto está determinado, en gran parte, por la expresión de los genes virales que codifican la producción de proteínas estructurales y funcionales, necesarias para mantener y ampliar el ciclo de replicación viral. Una vez que el virus encuentra a la célula huésped, se une mediante ligandos (proteínas de la cápsula o envoltura) a los receptores de membrana de la célula diana. Estos receptores son expresados en patrones únicos, que son los que determinan el camino que utilizará el virus en la célula blanco. Por ejemplo, los parvovirus y los herpesvirus utilizan receptores con patrones de distribución específicos para unirse e ingresar a la célula blanco.

El Parvovirus canino (productor de la enteritis parvovirósica canina) infecta a las células epiteliales de las criptas del intestino, uniéndose a receptores en la superficie basolateral de la célula. Luego, por medio de los leucocitos llega a las placas de Peyer y a las células M, alcanzando así la mucosa intestinal. El herpesvirus bovino tipo 1 (productor de la rinotraqueitis bovina) infecta células epiteliales del sistema respiratorio, a partir de la unión de sus ligandos con receptores que se encuentran en la superficie apical y lateral de dichas células. Los receptores que utilizan los virus en la célula blanco del hospedador pueden ser aquellos para el complemento, factores de crecimiento, moléculas de adhesión, neurotransmisores, integrinas, fosfolípidos y carbohidratos. En general, los virus utilizan un tipo específico de receptor, parasitando un tipo celular específico. Sin embargo, ciertos virus utilizan diferentes tipos de receptores, lo que les permite la invasión de varios tipos celulares. Estos virus se conocen como pantrópicos, siendo el virus del distemper canino un ejemplo de ellos. Generalmente, los virus causan injuria o muerte celular por dos mecanismos: como resultado de tomar el control de los procesos de transcripción y traslación en la célula, y cuando las partículas virales salen de la célula infectada.

Determinantes de virulencia

En los virus se identifican determinantes de virulencia (DV). El propósito de estos determinantes es mejorar la habilidad de los virus para completar el ciclo de replicación en la célula huésped, así como su diseminación y propagación en los animales. Los DV controlan los procesos involucrados en la replicación, escapan, modulan o suprimen/anulan la respuesta inmune innata o adaptativa del hospedador. Por ejemplo, el virus de la inmunodeficiencia felina se esconde del sistema inmune diseminándose y replicándose dentro de los macrófagos y los linfocitos T. Otros DV viral incluyen proteínas virales, así como caspasas o moléculas similares a las caspasas, que se acumulan en la célula y tienen actividad similar a las toxinas dentro de la célula huésped.

Parvovirus

La enteritis por parvovirus es causada por dos cepas fuertemente relacionadas de parvovirus, la que pueden causar enteritis parvovirósica canina o panleucopenia felina (enteritis parvovirósica felina). Los mecanismos de injuria se basan en el daño sobre las células epiteliales de las criptas del intestino y los linfocitos, incluidos aquellos presentes en la médula ósea. Específicamente, el efecto se produce sobre células con alta actividad mitótica, ya que el parvovirus requiere de una hebra molde para realizar la transcripción, la que está disponible únicamente durante la fase S del ciclo celular. El parvovirus es incapaz de activar la síntesis de ADN en la célula huésped; por tanto, debe esperar que la célula ingrese a la fase S del ciclo celular antes de infectar estas células.

El parvovirus produce atrofia de las vellosidades intestinales y necrosis de los enterocitos en la mucosa intestinal. Asimismo, infectan macrófagos y las células dendríticas, donde se replican. De esta manera, logran diseminarse por el organismo mediante los leucocitos a través de la linfa. En estas enfermedades se ha encontrado que la mayoría de las células epiteliales intestinales infectadas por el virus se encuentran en proximidad de las placas de Peyer. Todavía no se ha demostrado que el parvovirus canino o felino se disemine a partir de las células M. La infección se produce a partir de la unión de la cápside con los receptores glicosilados sobre la membrana de la célula blanco, seguida por la entrada del virus a la célula por medio de una endocitosis mediada por receptor. El parvovirus parece utilizar correceptores para los procesos de adsorción (adhesión) y entrada. Estos receptores parecen determinar qué células y qué especie animal será infectada por las cepas de este virus. Al completar el ciclo de replicación, los enterocitos infectados de la cripta mueren y los virus son liberados. Los enterocitos absortivos de la superficie de las vellosidades no pueden ser reemplazados. Como resultado, se produce una atrofia y colapso de las vellosidades intestinales, con pérdida de la superficie absortiva y digestiva. Los carbohidratos quedan disponibles para su fermentación por parte de las bacterias del intestino, las que proliferan y finalmente mueren liberando endotoxinas. El pasaje de las endotoxinas bacterianas al lecho capilar de la lámina propia de la vellosidad intestinal produce un shock endotóxico y, como consecuencia, una diseminación intravascular diseminada (DIC) que puede

resultar en la muerte del animal.

En neonatos (hasta 15 días en el perro), en los que los miocardiocitos aún tienen una actividad mitótica elevada, estas células pueden ser blanco del virus. Se produce, entonces, una miocarditis debida a la diseminación y replicación del parvovirus en el corazón. El virus infecta a las células endoteliales en división, en las que se replica y, por continuidad, afecta a los miocardiocitos produciendo su muerte. Se generan focos de necrosis que conducen a arritmias cardíacas y a la muerte repentina del animal.

La panleucopenia también produce citólisis de las células *stem* de rápida división en la médula ósea, siendo ese el motivo del marcado descenso del número de leucocitos presente en la sangre de los animales infectados.

Virus de la Leucemia Felina (retrovirus ARN, envuelto)

Los mecanismos de injuria del virus de la leucemia felina son la disfunción celular, la muerte y la transformación neoplásica de las células linfocíticas que conducen a la aparición de linfomas y leucemias. Asimismo, aparece una inmunosupresión que aumenta la susceptibilidad a diferentes enfermedades y a la proliferación de células neoplásicas e induce atrofia por compresión del parénquima.

El virus se disemina mediante macrófagos y linfocitos (principalmente los linfocitos B), mientras que los linfocitos T actuarían como células blanco-primarias para la infección. La signología en el animal afectado está relacionada con la disfunción de dichas células. El virus invade los linfonodos, así como las placas de Peyer y el bazo, también la médula ósea y las glándulas salivales. La secreción de las glándulas salivales es la principal fuente de diseminación viral.

Existen cuatro subgrupos de virus de la Leucemia Felina: FeLV-A, FeLV-B, FeLV-C y FeLV-T. El subgrupo FeLV-A se encuentra en el 100% de los gatos infectados con el virus y es el responsable de la inmunosupresión, mientras que el subgrupo FeLV-B se encuentra en el 50% de los gatos infectados y es responsable de la transformación neoplásica. El subgrupo FeLV-C causa anemia y se encuentra en el 1% a 2% de los gatos infectados con el virus. Recientemente se ha encontrado el subgrupo FeLV-T que infecta a los linfocitos T y produce inmunodeficiencia.

El virus de la leucemia felina produce un síndrome y una variedad de lesiones entre las que se pueden mencionar: 1) linfoma y todas sus formas de presentación (alimentaria, tímica, mediastino craneal, multicéntrica, atípica); 2) leucemia; 3) desórdenes mieloproliferativos; 4) anemia no regenerativa; 5) síndrome similar a panleucopenia; y 6) glomerulonefritis. Para una replicación exitosa, los virus requieren células en rápida división como los linfocitos T. Este síndrome se produce por la persistencia del virus en las células de la médula ósea. Las infecciones persistentes resultan de la modulación del virus y de la expresión génica celular y la modificación de la respuesta inmune del gato por parte del virus. La persistencia dura mucho tiempo, a menudo durante toda la vida del animal. Esto ocurre debido a que la respuesta inmune adaptativa no lo puede eliminar debido a la disfunción de los linfocitos T citotóxicos. La inmunosupresión y la linfopenia coinciden con la afección sistémica de los tejidos linfocíticos, específicamente los linfocitos T. Los gatos infectados en forma persistente comúnmente mueren a causa de infecciones bacterianas

secundarias o infecciones oportunistas. Las manifestaciones clínicas causadas por los diferentes subgrupos virales se relacionan con la variabilidad en la expresión de glicoproteínas de la envoltura que, en definitiva, determina a qué célula del hospedador el virus se adhiere, ingresa e infecta.

La inmunosupresión inducida por el virus resulta de: a) la reducción del número de linfocitos, especialmente los linfocitos T citotóxicos y los linfocitos T ayudante, producto de la muerte de las células inducida por el virus; b) supresión de linfocinas, como interferón gama e interleuquinas secretadas por los linfocitos T activados, que podrían eliminar al virus y a las células infectadas por el; c) disfunción de linfocinas que inducen la activación de macrófagos; d) y disfunción de la fagocitosis mediada por neutrófilos. Estudios realizados sugieren que cerca del 50% de los gatos con infecciones bacterianas y hemobartonelosis (*Mycoplasma haemofelis*) y el 75% de los gatos con toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*) están infectados e inmunosuprimidos por el FeLV. Asimismo, la inmunosupresión también ha sido relacionada con la peritonitis infecciosa felina.

La transformación neoplásica se relaciona con la infección persistente de los linfocitos T, generalmente en la médula ósea. El virus produce transcriptasa reversa que transcribe el ARN viral a ADN proviral y facilita la inserción del ADN proviral dentro de los cromosomas (ADN) de los linfocitos T y de otras células de la médula ósea. Cuando el virus se integra al ADN de la célula huésped, el genoma viral se transfiere a todas las nuevas generaciones de células, cuando la célula huésped entra en mitosis. El virus contiene la transcriptasa reversa, que libera durante el ciclo de replicación viral, después de la fase de adhesión e ingreso a la célula huésped. La transformación neoplásica de los linfocitos T ocurre cuando el ADN proviral se integra en las regiones “críticas” del ADN de la célula huésped que contienen oncogenes, así como genes de la célula *c-myc* o cerca de genes que influyen en la expresión de *c-myc*. La activación de estos genes y la expresión de los productos génicos resulta en una serie de alteraciones para el microambiente regulatorio de la célula que conduce a cambios irreversibles, con un incremento muy grande de los índices de proliferación y transformación maligna de la célula. Las células infectadas con el virus, pero que no están transformadas, expresan un antígeno en la membrana asociado al oncornavirus felino (FOCMA).

Bacterias

Características generales de las bacterias y mecanismos de acción patógena

Las bacterias son organismos procariotas que pueden tener poco o ningún efecto sobre el organismo, o bien producir algún daño y ser potencialmente peligrosos para el huésped. En este último caso se habla de “bacterias patógenas”. El grado de patogenicidad se mide en forma cuantitativa por la virulencia, usualmente expresada por la dosis o número de microorganismos que desencadenan una respuesta orgánica en un período de tiempo determinado. Las bacterias pueden ser de vida “extracelular” (*Escherichia coli*, *Haemophilus*, *Mycoplasma*) o de vida intracelular obligada, como aquellas que viven dentro de las células hospedadoras (Chlamydias y Rickettsias). Las de vida intracelular facultativa (*Salmonella*, *Brucella*, *Listeria*) son aquellas que se

adaptan a ambas formas de vida.

En la producción de una enfermedad infecciosa es posible considerar las siguientes etapas: 1) acceso de los microorganismos a las superficies corporales y adherencia o colonización de estas; 2) invasión de las células del huésped; 3) establecimiento del microorganismo patógeno en el huésped. Esto implica poner en juego alguna estrategia de resistencia al sistema inmune del huésped y/o a la producción de toxinas.

No todas las cepas bacterianas presentan la misma virulencia y esto depende de la presencia o ausencia de factores de virulencia. En la actualidad se describen cinco grupos de virulencia: a) adhesinas, en la que diversas bacterias presentan macromoléculas superficiales que interaccionan fuertemente con receptores de las células animales y, de esta manera, se unen a la célula huésped; b) invasinas, que otorgan la capacidad de invadir células y tejidos; c) agresinas, las que mediante enzimas y exotoxinas causan daño a las células del huésped; d) impedinas, a partir de las cuales pueden sortear los mecanismos de defensa del huésped y e) modulinas, que incluye a aquellas sustancias, de variada naturaleza química, que liberan las bacterias para promover la activación de células productoras de citoquinas. Entre estas se mencionan al LPS (lipopolisacárido), los péptidoglicanos, las porinas, las exotoxinas y los lípidos, entre otros.

Las bacterias, ya sean patógenas como no patógenas, pueden adherirse mediante sus componentes estructurales (pared celular, membrana celular, cápsula, fimbrias) a diferentes tipos de superficies (celular, acelular, matriz extracelular mineralizada, estructuras inanimadas, entre otros), tanto en animales como en humanos. Sin embargo, la adhesión está mediada, en parte, por la unión de un ligando con un receptor. Esta interacción propicia cambios en la propia bacteria, generando una señal para activar la síntesis de moléculas necesarias para iniciar la invasión de las células. Así como cambios en el hospedador, que varían desde alteraciones morfológicas, funcionales, estímulos que propician la liberación de citoquinas por parte de la célula hospedadora (ej. *Salmonella typhimurium*) y, eventualmente, inducción de la muerte por apoptosis (ej. *Yersinia enterocolitica*).

Ciertas bacterias se adhieren y colonizan tejidos específicos, lo que se denomina tropismo. La adhesión de bacterias no patógenas, sólo en raras ocasiones desencadena un proceso patológico, salvo que las defensas del hospedador se encuentren comprometidas. La invasión bacteriana puede ser que se limite sólo al epitelio o bien que penetre y realice una diseminación sistémica, vía sanguínea (bacteriemia) o linfática, que, en algunos casos, se ve favorecido por la capacidad que tienen ciertas bacterias de persistir y sobrevivir dentro de los fagocitos. Algunas bacterias son incapaces de penetrar el epitelio y son inoculadas en forma directa por la picadura de artrópodos o mediante agujas contaminadas; otras generan colagenasas que destruyen los componentes de la matriz extracelular (MEC) (especies de *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*), y estreptoquinasas que degradan el coágulo de fibrina, entre otras. La invasión puede ocurrir de alguna de estas cuatro formas: persistir dentro de la célula y no multiplicarse, multiplicarse dentro de la célula, traspaso sin ruptura celular o invasión sin fagocitosis. Asimismo, pueden activar la liberación de citocinas proinflamatorias; especies enteropatógenas, productoras de diarrea, estimulan la producción de PGE₂ que regula la secreción de fluidos gastrointestinales; la invasión de células endoteliales afecta la expresión de

moléculas de adhesión que conlleva a estimular o reprimir la migración de PMNN hacia el tejido afectado. En otras situaciones, las bacterias activan las caspasas e inducen la muerte por apoptosis de las células afectadas.

Las bacterias de vida extracelular inducen daño sobre el hospedador en forma directa, alterando la morfología y función de la célula o, indirectamente, propiciando la liberación de citocinas proinflamatorias; otra estrategia se obtiene a partir de la producción de toxinas. Las toxinas son liberadas conforme la bacteria prolifera (exotoxinas) o bien cuando la bacteria muere (endotoxinas), estas incluyen las que degradan la MEC o que forman poros en la célula huésped (toxinas AB, subunidad B, unión al receptor y subunidad A, acción toxigénica), aquellas que dañan la membrana plasmática a partir de fosfolipasas o proteasas (*Clostridium perfringens*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*) o interfieren con los mecanismos de defensa del hospedador y, aquellas cuya exotoxina tiene un sitio de acción específico sobre el sistema nervioso, las cuales se denominan neurotoxinas, como las del *Clostridium botulinum* o *Clostridium tetani*. El botulismo, tétano y gangrena gaseosa son algunos de los cuadros infecciosos donde difunde la toxina y produce la lesión en el huésped. La *Escherichia coli*, enterotoxigénica ejerce su poder patógeno produciendo enterotoxinas que, mediante el receptor asociado a proteína G, aumentan el GMP cíclico o inducen la apertura de los canales de calcio.

Toxinas Bacterianas. Mecanismos de acción patógena.

Las formas por las cuales los agentes patógenos causan daño al huésped son variadas, y rara vez los signos son debidos simplemente a la presencia de una población bacteriana. Uno de los mecanismos de daño específico es la elaboración de toxinas, las cuales pueden ser exotoxinas o endotoxinas.

Las exotoxinas son liberadas por el microorganismo conforme este prolifera, pudiendo así provocar daño en zonas alejadas al foco infeccioso. El botulismo, tétano, difteria y gangrena gaseosa son algunos ejemplos de cuadros infecciosos producidos por patógenos, en los que la toxina difunde y provocan lesiones en el huésped. Además, las enterotoxinas son una clase de exotoxinas que actúan en el intestino, en general inhiben la acción de la fosfodiesterasa, lo que aumenta las concentraciones de AMPc en los enterocitos, resultando en la liberación profusa de fluidos y diarrea asociada.

Las endotoxinas son lipopolisacáridos que se liberan desde la superficie bacteriana sin alteración de esta. Pueden producir diferentes efectos sobre el organismo, afectando la temperatura corporal, la circulación sanguínea, la inmunidad humoral y celular e incluso provocar un shock séptico y muerte, producto de la liberación aguda y sistémica de endotoxinas.

Bacterias Gram y shock séptico

El shock séptico es el tipo más común de shock asociado a una mala distribución sanguínea, debido a una vasodilatación periférica. Este trastorno circulatorio ocurre como producto de la liberación masiva de mediadores vasculares e inflamatorios. La causa más común de shock séptico son las endotoxinas, un

lipopolisacárido (LPS) complejo que forma parte de la pared de las bacterias Gram⁻, el que es liberado al destruirse la propia bacteria. Esto constituye un potente estímulo que induce la respuesta del hospedador hacia estos agentes infecciosos. Las bacterias Gram⁺ pueden inducir este tipo de shock, pero con menor frecuencia. El LPS activa ciertas células, principalmente leucocitos y células endoteliales, a través de una serie de mecanismos que involucran la unión de proteínas de unión al LPS (una proteína de fase aguda), CD14 (proteína de membrana celular y soluble en plasma) y receptores *Toll-like*. La activación endotelial por parte del LPS inhibe la síntesis de sustancias anticoagulantes, por ejemplo, inhibidor del Factor Tisular y trombomodulina. La activación de monocitos y macrófagos mediadas por el LPS induce, directa o indirectamente, la liberación de TNF e IL-1 y otras citoquinas (ej, IL-6, IL-8, quimioquinas). El LPS activa directamente el factor XII para iniciar la vía intrínseca de la cascada de la coagulación, como también otras vías relacionadas al factor XII activado, así como la vía fibrinolítica, de las quininas y el complemento. Paralelamente, el LPS puede activar la cascada del complemento, con la producción de las anafilotoxinas C3a y C5a. Estos mecanismos son importantes para aumentar la respuesta inflamatoria y así controlar infecciones asociadas a una baja concentración de LPS. Sin embargo, pueden ser perjudiciales si la respuesta es más pronunciada. Ello puede ocurrir con infecciones bacterianas que generan elevadas concentraciones de LPS o en situaciones de isquemia intestinal prolongada, que genera la gangrena húmeda, un tipo especial de necrosis en la que se observa pérdida de la integridad de la mucosa intestinal y fuga de bacterias y sus toxinas a la circulación sanguínea, con la consecuente generación de shock séptico. Esta alta concentración de LPS genera, mayor producción de TNF, IL-1, y otras citocinas, intensificando los efectos secundarios de dichas citocinas. El TNF y la IL-1 inducen la activación endotelial de la vía extrínseca de la coagulación, con aumento de la expresión de moléculas de adhesión endotelial por parte de los leucocitos. La IL-1 también estimula la liberación del factor activador de plaquetas (PAF) y el inhibidor de la activación del plasminógeno (PAI), que aumenta la agregación plaquetaria y la coagulación. La liberación de PAF a partir de leucocitos, plaquetas y endotelio puede causar agregación plaquetaria y trombosis, incrementando la permeabilidad vascular. De manera similar a TNF y IL-1, el PAF estimula la producción de metabolitos del ácido araquidónico, particularmente prostaciclina (PGI₂) y tromboxanos. Asimismo, el TNF y IL-1 inducen la síntesis de óxido nítrico que contribuye a la vasodilatación e hipotensión asociada. Los neutrófilos son activados por TNF y IL-1 para aumentar su adhesión al endotelio, lo que altera el flujo sanguíneo a través de la microvasculatura. Además, la IL-1 actúa como pirógeno endógeno, induciendo el síndrome de la fiebre por la liberación de prostaglandinas a nivel del hipotálamo.

El resultado final de la activación de estas numerosas alteraciones, vascular, proinflamatorias y procoagulantes, es la generación de una profunda vasodilatación, hipotensión e hipoperfusión sistémica que caracterizan al shock séptico. De esta manera, el animal ingresa a la etapa irreversible del shock que, con frecuencia, se manifiesta como una coagulación intravascular diseminada (CID), lo que lleva a una disfunción profunda y paradójica de la hemostasia.

Parásitos

Strongilosis en animales

Los *Strongilus* pertenecen a la familia Strongylidae, son nematodos que poseen una cápsula bucal con proyecciones dentiformes. Son parásitos hematófagos y la migración de los estadios larvarios producen destrucción tisular. En los equinos, se produce la migración de las larvas parasitarias a través del hígado, lo que produce localmente necrosis hepática, la que se acompaña de una respuesta inflamatoria. Estas zonas de necrosis son reemplazadas por tejido conectivo que maduran a cicatrices fibrosas, especialmente prominentes en la cápsula del órgano. Este cuadro conduce finalmente a una hepatitis crónica o cirrosis hepática.

Tromboarteritis verminosa

Para comprender la patogenia de la tromboarteritis causada por *Strongylus vulgaris* remitirse a la sección Hemorragia y trombosis.

Equinococcus granulosus - Tenia hydatigena - Quiste hidatídico

La equinococosis o hidatidosis es una enfermedad parasitaria zoonótica producida por el *Equinococcus granulosus* o *Tenia hydatigena*, cestodo que en su estado adulto parasita y se adhiere a las paredes intestinales del hospedador definitivo, tales como perros domésticos (*Canis lupus familiaris*) y otros cánidos, y en ocasiones, gatos. En el hospedador intermediario, que puede ser prácticamente cualquier mamífero, incluido el ser humano, los cestodos forman quistes en distintos órganos. Los quistes, vesículas de crecimiento lento que contienen larvas y líquido, actúan alterando las funciones de los órganos en los que se encuentran. En la mayoría de los casos se alojan en el hígado o los pulmones y provocan los signos asociados con la enfermedad.

La migración aberrante de nematodos y trematodos en la mayoría de las especies de mamíferos pueden ocasionar fibrosis en algunos órganos como también focos leves de peritonitis cuando migran a través de la cavidad abdominal. El cestodo adulto, *Tenia hydatigena*, aparece en el intestino delgado de los perros, mientras que su forma intermedia, *Cisticercus Tenuicollis*, aparece en la cavidad peritoneal de una variedad de especies, incluidos los caballos, rumiantes y cerdos. Los cisticercos inmaduros migran dentro del hígado, ocasionando daños al tejido. La acción patógena de este cestodo en el intestino delgado de los hospedadores definitivos es limitada.

El principal mecanismo patógeno de estos quistes en los hospedadores intermediarios es mecánico, ya que estas estructuras en crecimiento desplazan gradualmente a los tejidos normales y generan atrofia por compresión (remitirse a la lectura patogenia de la atrofia por compresión). Asimismo, debido a la respuesta inflamatoria, pueden provocar destrucción del tejido y focos de fibrosis.

A diferencia de los protozoos, el gran tamaño de los helmintos impide que estos sean fagocitados. Sin embargo, las infecciones por helmintos inducen cambios importantes en la fisiología de los macrófagos. Las infecciones por helmintos se asocian con una fuerte respuesta de tipo Th2. Las citoquinas propias de este

perfil, particularmente IL-4 e IL-13, median la activación de los macrófagos a un perfil alternativo o conducente a la producción de las citocinas antiinflamatorias TGF- β e IL-10. Estas citocinas intentarán controlar el desarrollo de una respuesta inflamatoria exacerbada que podría comprometer la salud del huésped. En ciertas situaciones, la respuesta inflamatoria no puede ser controlada y conduce a una reacción granulomatosa que, de acuerdo con el órgano que comprometa producirá efectos directos sobre el organismo e incluso la muerte.

Hongos

Los hongos son organismos eucariotas, heterótrofos, que utilizan el glucógeno como reserva energética. Poseen una pared celular de quitina y glicanos. Son, mayoritariamente, organismos aerobios. Consumen materia orgánica y se reproducen por esporas.

La acción patógena de los hongos se centra en la producción de micosis, las que pueden ser superficiales, intermedias o profundas, de acuerdo con la profundidad del tejido afectado. Asimismo, pueden afectar a individuos atópicos, induciendo la aparición de alergias, o producir intoxicaciones (micotoxicosis) debido a la acción de sus toxinas al ser ingeridas con el alimento contaminado.

Las infecciones micóticas se pueden clasificar en tres categorías, de acuerdo con los tejidos colonizados inicialmente:

- Micosis superficiales: en las que se afectan las capas más superficiales de la epidermis. Ej: dermatomicosis o tiñas.
- Micosis intermedias: se afectan tanto el epitelio como la dermis, ej: candidiasis.
- Micosis profundas o sistémicas: se afectan los tejidos parenquimatosos profundos, como en la aspergilosis, criptococosis, esporotricosis, histoplasmosis, paracoccidioidomicosis, neumocistosis, mucormicosis, entre otras.

Micosis superficiales, dermatofitosis, dermatomicosis o tiña.

Las dermatomicosis de mayor ocurrencia en medicina veterinaria corresponden a hongos dermatofitos presentes en la superficie de la piel, tales como el *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum*, *Tricophyton mentagrophytes* y *Malassezia pachydermatis*, especies zoofílicas que presentan gran afinidad por la queratina de la piel, folículos pilosos y tejidos ungueales.

Estos dermatofitos son hongos filamentosos pluricelulares, potencialmente patógenos para el hombre y los animales, que poseen gran capacidad de adaptación a las condiciones ambientales más diversas. Asimismo, tienen especial afinidad para parasitar las estructuras queratinizadas a las que digieren, por lo que reciben el nombre de hongos queratinofílicos.

Los dermatofitos no infectan la epidermis indemne, sólo atacan el estrato córneo muerto o dañado. La presencia de un medio adecuado en la piel del huésped, tal como la existencia de calor y humedad, constituyen un factor de

importancia crítica en su desarrollo.

Una vez producida la invasión, se inicia la introducción de las hifas de los hongos en los estratos córneos y su fijación en las células precursoras de queratina, folículos pilosos y glándulas sebáceas. En estas localizaciones un menor flujo sanguíneo y una menor circulación de factores inmunitarios facilitan su asentamiento.

Una vez que la infección se ha establecido en el estrato córneo, factores como el índice de desarrollo del hongo y el índice de renovación epidérmica determinan el tamaño y la duración de la lesión. De esta manera, los hongos permanecen en las capas queratinizadas, a las que atacan con enzimas proteolíticas del tipo de las queratinasas y elastasas, de gran actividad queratinolítica. Este hecho, así como la resistencia del huésped ante la infección, juegan un papel crítico en la patogénesis del cuadro clínico.

Durante la colonización en el huésped se produce una reacción orgánica debida a la presencia de los productos metabólicos del hongo, la digestión de la queratina y la liberación de antígenos. La respuesta del huésped dependerá de dos factores: del tipo de agente involucrado y del grado de hipersensibilidad del huésped, con la consecuente reacción inflamatoria cuya intensidad dependerá de cada caso en particular.

La infección dermatofítica actúa como gatillo para producir una respuesta inmune mediada por células, siendo el principal mecanismo inmunológico de defensa en estas infecciones micóticas, la respuesta de tipo IV (hipersensibilidad retardada). Asimismo, el sistema de inmunidad humoral también desempeña un papel en el desarrollo de la resistencia adquirida a las infecciones por dermatofitos, produciéndose IgG, IgM, pero sin gran implicancia en la respuesta humoral de tipo protectora.

En una primera fase de sensibilización, el antígeno glucopeptídico de la pared celular del dermatofito difunde desde el estrato córneo para estimular a los linfocitos sensibilizados, los que producirán mediadores inflamatorios y citoquinas, generando una disrupción de la barrera epidérmica. Sin embargo, la pared celular del hongo contiene el factor manan, el cual bloquea los mecanismos inmunitarios de autodefensa ayudando a la permanencia del hongo en la epidermis. El hongo solo penetra en la piel a través de microheridas que juegan un rol importante en la génesis de estas afecciones. Sin embargo, en los últimos años se atribuye una gran importancia a la integridad del sistema inmunitario frente al ataque de estos microorganismos. Estudios realizados en caninos neutropénicos (disminución en el número de PMNN) han demostrado la liberación, por parte de cepas de tricofitos, de sustancias capaces de deprimir los mecanismos inmunitarios, propiciando el cuadro.

En situaciones donde el huésped tiene bajo nivel de adaptación a la presencia del hongo, como sucede en animales jóvenes, malnutridos e inmunosuprimidos, los productos derivados del hongo, como la queratinasa, colagenasa y elastasa, penetran hacia la dermis subyacente, provocando una reacción inflamatoria e inmunológica intensa.

Las lesiones dermatofíticas se caracterizan por presentar una respuesta tisular de carácter inflamatorio con presencia de hiperemia, dermatitis, cornificación, alopecia, descamación, costras, eritema y prurito, que se presentan en grados diversos. Ocasionalmente, los dermatofitos mueren en el centro de la lesión y

esta área se resuelve dejando una lesión con forma de anillo. El pelo de la región afectada suele ser frágil y quebrarse cerca de la superficie de la piel, dando a menudo una apariencia de "rasurado" a la lesión. La pérdida del pelo no es permanente, a menos que el folículo haya sido dañado por la inflamación. En la mayoría de los casos, existe cierto grado de foliculitis; las pápulas y pústulas que incluyen el folículo del pelo sugieren la existencia de dermatofitosis en animales pequeños.

Micotoxicosis

Cuando las condiciones de humedad y temperatura son las adecuadas, los hongos proliferan y forman colonias que pueden resultar en altas concentraciones de micotoxinas. No se sabe exactamente el motivo por el cual los hongos liberan estas toxinas, ya que no son necesarias para el crecimiento o desarrollo de estos. Es posible que contribuyan con la expansión del hongo al debilitar a los organismos competidores. La producción de estas toxinas depende de las condiciones, tanto internas como externas del hongo, y estas varían enormemente en la severidad de sus efectos, dependiendo de la susceptibilidad del organismo infectado, su metabolismo y su sistema inmune.

Las micotoxicosis son enfermedades que se presentan en animales y el hombre, producidas por las micotoxinas mencionadas. Las toxinas responsables de estos cuadros derivan de los hongos como metabolitos secundarios durante la fase estacionaria de su crecimiento sobre plantas, henos, silos, granos, subproductos y otros alimentos almacenados. Al ser ingeridas por los animales producen intoxicaciones agudas y crónicas. Los efectos son variados y van desde la inmunosupresión, aumento de la sensibilidad al estrés, así como efectos teratogénicos, carcinogénicos y mutagénicos.

Las micotoxicosis se asocian, por lo general, con alimentos contaminados con hongos de los géneros *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium* y/o *Rhizopus*, fundamentalmente asociados con la producción de aflatoxinas, ocratoxinas, tricotecenos, fumonisinas, zearalenona y ergotamina, entre otras toxinas. El principal órgano diana de los efectos tóxicos y carcinogénicos es el hígado; sin embargo, pueden verse afectados también los riñones y el cerebro.

Entre las aflatoxinas las más conocidas se encuentran las aflatoxinas B1, B2, G1, G2, M1 y M2. Estas micotoxinas contaminan los granos almacenados, tales como el sorgo, maíz, algodón y maní, al hallarse en áreas de excesiva humedad durante un tiempo prolongado. Por lo tanto, factores de tipo físico, químico y biológico influyen en la proliferación de los hongos y en la producción de las micotoxinas contaminantes. Químicamente, las aflatoxinas son derivados difuranocumarínicos, estables al calor, por lo que se las puede encontrar también en alimentos completamente procesados.

La micotoxina más común en la contaminación natural es la aflatoxina B1. Las aflatoxinas suprimen el mensaje de síntesis del ARN e inhiben la síntesis de ADN. Además, interfieren en el metabolismo de las proteínas y los ácidos nucleicos a nivel del hepatocito. Esto induce mutaciones que, a largo plazo, generan neoplasias.

Otra de las acciones de las aflatoxinas se centra en la interferencia con el metabolismo de los lípidos en el hepatocito, lo que puede producir degeneración

grasa hepática, con disminución de la capacidad de movilizar las grasas, hecho que puede desencadenar la necrosis.

Entre otras acciones de las aflatoxinas se cita la reducción de la resistencia orgánica a ciertas enfermedades infecciosas. Este efecto inmunosupresor se centra en la inhibición de la fagocitosis y de la síntesis proteica, interrumpiendo la formación del ADN, ARN y proteínas en el ribosoma.

Las aflatoxinas son eliminadas por la leche, orina y materia fecal, no obstante, no se almacenan en ningún tejido en particular. Poseen la capacidad de atravesar la barrera placentaria, provocando cirrosis hepática del recién nacido. Igualmente, producen cambios en la coagulación sanguínea, debido a que causan alteraciones de la protrombina, Factor VII, X y IX.

Los animales más afectados son las aves, cerdos, conejos y rumiantes. En general, las aves son más sensibles a las aflatoxinas que los mamíferos. Los ovinos presentan una resistencia notable a estas toxinas, dado que los microorganismos ruminales de esta especie modificarían las aflatoxinas haciéndoles perder gran parte de su toxicidad.

En la aflatoxicosis aguda puede sobrevenir la muerte sin signos clínicos después de una situación de estrés. En los casos de curso subagudo, los animales presentan signos asociados a inflamación y trastornos vasculares mientras que, en los casos crónicos, de mayor importancia en animales de producción, aparecen signos generales asociados a baja productividad y decaimiento general, asociados a la inmunosupresión, con mayor susceptibilidad a varias enfermedades infecciosas. La continuidad de ingesta de bajos niveles de aflatoxinas pueden derivar en el desarrollo de un carcinoma hepatocelular.

El desarrollo de *Fusarium graminearum*, *Fusarium roseum* y otros hongos del mismo género puede causar serios trastornos reproductivos debido a la existencia de la toxina zearalenona. Esta toxina induce aborto en bovinos, con disminución de la eficiencia reproductiva.

Otros tipos de *Fusarium*, como *Fusarium moniliforme*, produce fumonisinas que generan leucoencefalomalacia en equinos debido a la ingesta de granos de maíz que contienen el hongo. La lesión produce parálisis, ataxia y trastornos hepáticos.

Aspergillus y *Penicillium* son productores de ocratoxina A y citrinina, que provocan lesiones renales severas. Otros *Aspergillus* producen micotoxinas que tienen como característica el inducir temblores y convulsiones, por lo que se las denomina tremorgeninas.

El hongo *Claviceps purpurea*, que se desarrolla en las espigas de diversas gramíneas como la avena, cebada, centeno y trigo, como también en otras especies de pasturas como *Festuca*, produce una micotoxina denominada ergotamina, que deriva en cuadros de ergotismo. El tipo de ergotismo nervioso semeja a una micotoxicosis tremorgénica de carácter grave, es poco frecuente en vacunos y, por el contrario, resulta la forma más corriente en los carnívoros, equinos y ovinos. Produce ataxia con excitación y agresividad, con cuadros convulsivos con muerte posterior. En los cadáveres se destaca la ausencia o el carácter incompleto del rigor mortis.

Otra de las formas del ergotismo, la forma gangrenosa, se ha descrito en el ganado con un cuadro de vasoconstricción arteriolar en la parte distal de las

extremidades, de las orejas y la cola en mamíferos, y la cresta en las aves; a ello se añade el daño en los endotelios de los respectivos lechos vasculares, de lo que resulta en trombosis, ausencia de irrigación y gangrena de tipo seca, dando a la piel de las zonas afectadas una apariencia dura y oscura. Las zonas con gangrena suelen lesionarse e infectarse, con complicaciones sépticas, y pueden desprenderse con facilidad en forma de esfacelo.

Ante la presencia del hongo *Claviceps paspalis* se desarrolla una afección tremorgénica nerviosa en los rumiantes. Este hongo contiene como agente tóxico un alcaloide, el LSD y sus derivados. A las micotoxinas se las denomina paspalis y paspalitrenos, las cuales estimulan al sistema nervioso central al interferir la función neurotransmisora en el encéfalo, particularmente el cerebelo, de ahí la ataxia, temblores, convulsiones, inestabilidad y rigidez que se presenta en los animales afectados.

Agentes etiológicos inanimados

Agentes Físicos

Quemaduras

Las quemaduras son lesiones producidas por agentes físicos, ya sea por calor (altas temperaturas) o por frío (bajas temperaturas). Las quemaduras debidas a bajas temperaturas obedecen a la vasoconstricción y a la cristalización intracitoplasmática. Las lesiones se deben no solamente a la acción directa del frío sino también a la disrupción de las células y a la injuria vascular, con la resultante anoxia del tejido. Se observa vacuolización de los queratinocitos y necrosis en la epidermis, con separación del epitelio necrosado de la dermis. El tejido muestra inflamación con infiltración neutrofílica y vasculitis necrotizante luego de 48 horas de la injuria.

De acuerdo con su extensión, duración e intensidad de injuria pueden clasificarse en 4 grados de **quemaduras por frío**:

En las quemaduras de primer grado se observa eritema de la epidermis. En las de segundo grado aparecen vesículas o flictenas con presencia de exudado seroso en su interior. En las quemaduras de tercer grado aparece un tipo especial de necrosis, asociada a la vasoconstricción generada por frío, la gangrena seca, debida a una lesión vascular irreversible. Por último, en las de cuarto grado aparece congelación completa del tejido.

Las injurias producidas por frío aparecen mayormente en la punta de las orejas y cola en los gatos, el escroto en los perros y toros y en la punta de orejas, mamas y cola en el ganado. Las lesiones macroscópicas incluyen alopecia, descamación y alteraciones pigmentarias de la piel y el pelo. En casos severos, la necrosis isquémica del tejido afectado resulta en gangrena seca, con separación y esfacelamiento de los tejidos afectados.

En las lesiones producidas por calor, interesa igualmente la profundidad de la lesión, la extensión, la duración y la intensidad. Es importante también la presencia de infecciones asociadas y la deshidratación del tejido lesionado.

El calor produce lesiones necrotizantes desde leves a severas. Las lesiones por exposición prolongada al calor son más dañinas que las de corta exposición. La

menor temperatura en la que la piel se lesiona está cerca de los 44 °C. El calor seco causa desecaciones y carbonización mientras que el calor húmedo causa coagulación de los tejidos. En general, las lesiones por calor en animales pueden ser causadas por contacto con líquidos a altas temperaturas, vapores calientes, fricciones o quemaduras eléctricas por rayos.

Las **quemaduras por calor** también se clasifican en 4 grados, de acuerdo con la profundidad de la injuria:

En el caso de las quemaduras de primer grado, aparece eritema y edema, se lesiona solo la superficie de la epidermis y no hay trastornos generales.

En las quemaduras de segundo grado aparecen flictenas y destrucción de la epidermis con conservación de los folículos pilosos. Las células del epitelio se observan con una intensa eosinofilia y los núcleos en cariorrexis. Se produce necrosis coagulativa de la epidermis, edema y formación de vesículas o flictenas en la epidermis.

En las quemaduras de tercer grado aparecen necrosis y úlceras en la epidermis, lesiones en la dermis con necrosis coagulativa del tejido conectivo y folículos y presencia de reacción inflamatoria asociada. Dentro del cuadro general puede sobrevenir fenómenos de autointoxicación, la presencia de daño renal, colapso circulatorio, infecciones secundarias, shock endotóxico y coagulación intravascular diseminada en consecuencia.

En las quemaduras de cuarto grado el daño es extenso y cuantioso. Las consecuencias locales dependerán de la profundidad del tejido dañado. Aparece calcinación y carbonización de los tejidos afectados con cuadros de severa intoxicación y muerte somática.

En los animales, una de las causas más comunes de quemaduras es la injuria causada por la radiación solar, que afecta sobre todo a tejidos no pigmentados. En general, la piel pigmentada absorbe aproximadamente 45% más radiación solar que la piel blanca. La absorción de la luz visible (400-700 nm) puede resultar en la producción de energía térmica y consecuentes quemaduras. La luz ultravioleta (UV) (100-400 nm) no penetra la dermis y no produce energía térmica, pero tiene otros efectos deletéreos, tales como la generación de dímeros de pirimidina que causan mutaciones, con la aparición de neoplasias malignas, tales como el carcinoma de células escamosas.

En las lesiones provocadas por quemaduras solares aparece eritema, afinación de la epidermis, descamación, despigmentación y vacuolización de las células basales. Con el tiempo, la piel puede sufrir hiperplasia, hiperqueratosis y disqueratosis con necrosis celular. Se puede observar cariomegalia de células basales, edema de la dermis y mucinosis, hiperplasia de las glándulas sebáceas y dermatitis perivascular, pudiendo aparecer, además, posibles lesiones displásicas.

Agentes Químicos

Deficiencia de cobre – Hipocuprosis

Los minerales, que participan en funciones múltiples en el organismo, se dividen en macroelementos y microelementos. Los microelementos son los que el animal requiere en concentraciones muy pequeñas, por lo cual necesita

consumirlos en cantidades bajas y se encuentran en concentraciones menores a 1% en el organismo, sin dejar de considerarlos, por esto, como esenciales. El cobre está dentro de este grupo.

Las deficiencias de un mineral en el organismo se dividen en primarias y secundarias. Las deficiencias primarias se presentan cuando no existe un aporte suficiente del elemento en los alimentos o en el agua de bebida. Por su parte, las deficiencias secundarias se presentan cuando los elementos están en cantidades adecuadas en el alimento, pero no tienen una absorción y un metabolismo óptimos dentro del organismo. En los rumiantes destinado a la producción, la causa más común de deficiencias secundarias es la presencia de elementos o compuestos que causan interacciones en la dieta (excesos de molibdeno, hierro y azufre).

Los animales manifiestan clínicamente la carencia del cobre mediante la despigmentación del pelo, en forma característica alrededor del ojo (anteojeras), disminución de la condición corporal, diarreas, y en condiciones extremas, lesiones osteoarticulares, fracturas espontáneas en terneros y muerte súbita en animales adultos. Sin embargo, las mayores pérdidas productivas comienzan antes de hacerse evidente la carencia, y se deben a las menores ganancias diarias de peso en animales en crecimiento, la menor resistencia a infecciones y los desórdenes reproductivos.

La enfermedad del sistema nervioso central (SNC) asociada a la deficiencia de cobre es un desorden que afecta, principalmente, a corderos y más raramente a cabritos al momento de su nacimiento (*swayback*). El *swayback* es la forma congénita que ocurre en corderos recién nacidos de ovejas que incorporaron cantidades deficientes de cobre en la dieta. En los corderos y cabritos produce balanceo, lordosis, columna vertebral hundida y ataxia. El término *swayback* se refiere, específicamente, a la forma congénita de la enfermedad, mientras que ataxia enzoótica tiene un inicio de la enfermedad aproximadamente 6 meses después del nacimiento. Los corderos afectados pueden nacer muertos, debilitados o con incapacidad para pararse. Aquellos que logran moverse sufren marcada ataxia.

Si bien la causa principal de la afección es la deficiencia de cobre, la patogenia no se conoce ampliamente. En la forma congénita (*swayback*), las lesiones ocurren en el cerebro, tronco cerebral y médula espinal, pero en la presentación postnatal (ataxia enzoótica) solamente se afecta el tronco cerebral y la médula espinal. Además, esta deficiencia puede afectar a la lana, el crecimiento del pelo y su pigmentación, el desarrollo musculoesquelético y la integridad del tejido conectivo. El cobre es un componente de varios sistemas enzimáticos, incluyendo la citocromo oxidasa, la dopamina β monooxigenasa, la monooxigenasa, las tirosinasas, la superóxido dismutasa y la proteína ceruloplasmina. Este sistema enzimático es esencial para la generación de energía a partir de la mitocondria en el cerebro, resultando en un estrés oxidativo y de síntesis de catecolaminas, con modificación de los neurotransmisores peptídicos.

Se ha sugerido que las lesiones cerebrales se producen debido a la pérdida de células embrionarias durante el desarrollo cerebral. Los desórdenes bioquímicos podrían ser la causa de la degeneración axonal y neuronal en el cerebro y la médula espinal. La función alterada de la enzima mitocondrial citocromo

oxidasa conduce a una falla en la reducción de energía, lo cual jugaría un rol en la malformación cerebral, como así también en la degeneración neuronal y axonal. La degeneración de las neuronas del asta ventral de la médula espinal y de las fibras del tracto espino-cerebral en corderos y cabritos se ha asociado con una anomalía en la función de la enzima superóxido dismutasa.

Las lesiones microscópicas observadas en la deficiencia de cobre, tanto en la enfermedad congénita como en la ataxia enzoótica son similares, y se encuentran en la sustancia blanca y en la sustancia gris. Estas lesiones se caracterizan por la pérdida de sustancia de Nissl en los cuerpos neuronales (cromatolisis). El citoplasma, se observa denso, rosado y homogéneo a fibrilar, como resultado de la acumulación de neurofilamentos. El núcleo está generalmente desplazado contra la membrana celular.

Hipercuprosis

La hipercuprosis o intoxicación con cobre afecta generalmente a grandes y pequeños rumiantes y se manifiesta como: a) una intoxicación aguda, actualmente poco frecuente, caracterizada por una inflamación de la mucosa gastrointestinal, con lesiones hemorrágicas y necróticas; b) una intoxicación crónica, que obedece a la ingestión prolongada de pequeñas cantidades de este oligoelemento, el cual se acumula en el organismo hasta alcanzar niveles tóxicos. Las manifestaciones clínicas pueden tardar semanas a meses en presentarse, dependiendo de la dosis de cobre diariamente ingerido y de los niveles dietéticos de otros elementos, tales como el molibdeno, el calcio y el zinc, que pueden modificar la absorción intestinal del cobre. En esta etapa, los animales presentan severa destrucción de eritrocitos (hemólisis), apatía, anorexia, disnea, taquicardia, hemoglobinuria marcada (orina de color rojizo a casi negro) y anemia.

Para comprender la patogenia de la intoxicación con cobre es necesario conocer, por un lado, su carácter tóxico, y por otro, algunos aspectos de su metabolismo en el animal.

El cobre es tóxico cuando se encuentra en estado libre, debido a que, al igual que el hierro, son elementos con capacidad de tomar y ceder un electrón cambiando su valencia, dando lugar a la transferencia de electrones que llevan finalmente a la formación del radical hidroxilo (OH). Este radical es una de las llamadas especies reactivas del oxígeno (ERO), que incluyen una serie de compuestos inestables que tienden a ceder electrones desapareados a otras estructuras, alterándolas en su estructura y función (daño oxidativo). Entre las estructuras celulares más afectadas por las ERO se encuentran las membranas celulares, que sufren la peroxidación de sus ácidos grasos insaturados, originando grupos polares que ocasionan alteraciones de su permeabilidad. La sumatoria de estos puntos de daño oxidativo lleva a la degeneración y, finalmente, a la muerte celular. Para evitar este daño, el cobre y el hierro se encuentran siempre unidos a proteínas que neutralizan este efecto oxidativo.

El cobre ingresa naturalmente al organismo con la dieta, se absorbe principalmente en el intestino delgado y es transportado por la vena porta hacia el hígado, unido especialmente a la albúmina. Dentro de los hepatocitos puede tener tres destinos: 1. almacenarse en el citosol y en los lisosomas, ligado a una proteína llamada metalotioneína (MT) y a otras proteínas de bajo peso

molecular. 2. incorporarse a la ceruloplasmina, una proteína que se libera a la sangre para proveer cobre a los tejidos. 3. puede ser excretado hacia la bilis, que representa su principal vía de eliminación. Todos estos procesos dependen de proteínas específicas que neutralizan el efecto oxidativo del cobre, y que son sintetizadas por los hepatocitos como respuesta a la llegada del cobre. Por esta razón, cuando un animal consume una dieta con excesiva concentración de cobre, este estimula los mecanismos de depósito (síntesis de MT y proteínas lisosomales) y aumenta la reserva hepática del elemento. Pero si la situación continúa, ya no quedará espacio físico para más proteínas, y el cobre quedará libre, dañando, inicialmente, a las membranas del hepatocito, para salir luego a la circulación, donde afectará, especialmente, a los eritrocitos y producirá anemia. De esta manera, se produce la intoxicación crónica por cobre, la cual tiene origen en el exceso del elemento en la dieta.

Cuando el cobre ingresa al organismo a través de una suplementación parenteral (inyectable) sigue el mismo camino. Es absorbido y transportado por la sangre y llega al hígado para ser acumulado. Cuando se emplea una dosis inyectable excesiva de cobre el hígado no tiene tiempo para adaptarse, quedando el cobre libre, lo que provoca un daño oxidativo equivalente al de la intoxicación crónica, con necrosis de distribución centrolobulillar, hemorragia y hemólisis.

A pesar de que el cobre libre sea el responsable del daño, tanto en las intoxicaciones agudas como en las crónicas, se establecen diferencias en la patogenia de ambas, que tienen importancia diagnóstica. Debido a que en la intoxicación crónica se supera el mecanismo de detoxificación a largo plazo, se eleva la concentración de cobre en el hígado y en otros tejidos, tales como sangre y riñones. En la intoxicación aguda, en cambio, se supera el mecanismo de detoxificación a corto plazo, y la lesión del hígado se correlaciona de manera directa con la tasa de transferencia del cobre y no con la cantidad total acumulada en los hepatocitos. Por esta razón, los animales mueren con concentraciones hepáticas de cobre consideradas normales y hasta subnormales.