

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

FACULTAD DE VETERINARIA

"HEPATOPATÍA CRÓNICA DE PRESUNTO ORIGEN TÓXICO EN DOS EQUINOS"

“por”

Joaquín SANCHEZ
Matías PICCININNO

TESIS DE GRADO presentada como uno de
los requisitos para obtener el título de Doctor
en Ciencias Veterinarias

Orientación: Producción animal

MODALIDAD: Reporte de caso clínico

MONTEVIDEO

URUGUAY

2024

PÁGINA DE APROBACIÓN

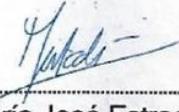
Tesis de grado aprobada por:

Presidente de Mesa:



.....
Santiago Sosa

Segundo Miembro (Tutor):



.....
María José Estradé

Tercer miembro:

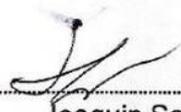


.....
Nadia Dziugys

Fecha:

03/10/24

Autores:



.....
Joaquin Sanchez



.....
Matias Piccininno

AGRADECIMIENTOS

Primero, agradecemos a nuestras familias por el apoyo a lo largo del transcurso de la carrera. De no ser por ellos, todo esto no habría sido posible

Queremos agradecer profundamente a la Dra. María José Estradé, por su invaluable orientación, paciencia y apoyo durante todo el proceso. Sus conocimientos y sugerencias han sido cruciales para el desarrollo de este trabajo.

A la Ingeniera agrónoma Sylvia Saldhana por su aporte de información, principalmente relacionado al estudio del Trebol Alsike.

Agradecemos al equipo de la Biblioteca de la Facultad de Veterinaria por su disposición y apoyo brindado.

También queremos expresar nuestra gratitud al Dr. Fernando Dutra por generosamente brindarnos su material, el cual ha sido fundamental para el desarrollo de nuestra investigación.

A la Facultad de veterinaria por brindarnos una experiencia educativa tan enriquecedora y significativa. La formación recibida a lo largo de esta hermosa carrera ha sido fundamental para nuestro desarrollo académico y profesional.

TABLA DE CONTENIDO

Contenido

PÁGINA DE APROBACIÓN	2
AGRADECIMIENTOS	3
LISTA DE CUADROS, TABLAS Y FIGURAS	5
1. RESUMEN	7
2. SUMMARY	8
3. INTRODUCCIÓN	9
4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	11
4.1 ANATOMÍA DEL HÍGADO	11
4.1.1 ANATOMÍA MACROSCÓPICA Y TOPOGRÁFICA	11
4.1.2 <i>Anatomía histológica y fisiología</i>	12
4.2 FUNCIONES DEL HÍGADO	14
4.3 PATOLOGÍA HEPÁTICA	16
4.3.1 <i>Insuficiencia Hepática</i>	16
4.3.2 <i>Síntomas Clínicos</i>	16
4.3.3 <i>Diagnóstico</i>	17
4.4 PRINCIPALES HEPATOPATÍAS DE LOS EQUINOS	30
4.5 HEPATOPATÍAS DE ORIGEN TÓXICO EN EL EQUINO	31
4.5.1 <i>Hepatotóxicas químicas</i>	31
4.5.2 <i>Intoxicación por fármacos</i>	31
4.5.3 <i>Micotoxinas</i>	31
4.5.4 <i>Plantas hepatotóxicas</i>	32
4.6 TRATAMIENTO PARA LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA	34
5. OBJETIVOS	36
6. CASOS CLÍNICOS	37
6.1 CASO 1	37
6.2 CASO 2	43
7. DISCUSIÓN	50
7.1 DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO DE HEPATOPATÍA	50
7.2 DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO DE HEPATOPATÍA CRÓNICA Y PRONÓSTICO	51
7.2.1 <i>En búsqueda de la etiología de la enfermedad</i>	51
8. CONCLUSIONES	54
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
10. ANEXOS	58
ANEXO I. DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO (INFORME DEL LABORATORIO) DEL CASO 1.	58
ANEXO II. RESULTADOS DEL DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO (INFORME DEL LABORATORIO) DEL CASO 2.	59
ANEXO III. INFORME DE LA RECORRIDA DEL ÁREA DE TOXICOLOGÍA DE LA FVET	61

Cuadros

Cuadro 1. Resumen de las herramientas diagnósticas para hepatopatías.....	18
Cuadro 2. Hemogramas del padrillo.....	41
Cuadro 3. Funcionales hepáticos del padrillo	42
Cuadro 4. Hemograma de la yegua.....	48
Cuadro 5. Funcionales hepáticos de la yegua	49

Tablas

Tabla 1. Enfermedades hepáticas en equinos.....	30
---	----

Figuras

Figura 1. Topografía relativa de las vísceras abdominales del caballo vistas del lado derecho	11
Figura 2. Corte transversal del hígado desde una vista caudal.....	12
Figura 3. Organización anatómica y funcional del hígado.....	13
Figura 4. Estructura microscópica básica del hígado	14
Figura 5. Abordaje ecográfico del hígado por el lado izquierdo.....	24
Figura 6. Posición del transductor e incidencia del haz de ultrasonido sobre los órganos.....	24
Figura 7. Imagen ecográfica que muestra diferencia de ecogenicidad entre y hígado, bazo y estomago	25
Figura 8. Abordaje ecográfico del hígado por el lado derecho	25
Figura 9. Posición del transductor y representación de la incidencia del haz de ultrasonido sobre los órganos.....	26
Figura 10. Imagen ecográfica que muestra la mitad ventral del hígado y su relación con el duodeno descendente y el colon dorsal derecho.....	26
Figura 11. Lugar específico del cual se extrae la muestra en una biopsia hepática.....	27
Figura 12. Esquema del sitio en el cual se toma la muestra de biopsia hepática.....	28
Figura 13. Tipos de trébol.....	34
Figura 14. Mucosas congestivas	37
Figura 15. Edema en ventral de abdomen	39
Figura 16. Aspecto de la superficie del hígado y de un corte	39
Figura 17. Aspecto general del bazo.....	40
Figura 18. Corte del bazo	40
Figura 19. Dermatitis con costras.....	43

Figura 20. Lesiones a nivel cutáneo.....	44
Figura 21. Equino hembra con depresión, aletargamiento, búsqueda de oscuridad... ..	45
Figura 23. Hígado de gran tamaño.....	46
Figura 24. Ductos biliares.....	46
Figura 25. Aspecto histológico del hígado.....	47

1. RESUMEN

Las hepatopatías son comunes en grandes animales, particularmente en equinos. Los trastornos hepáticos se clasifican de acuerdo a su curso como daño hepático crónico o agudo: de todas formas, los síntomas suelen ser inespecíficos. El diagnóstico de una afección hepática es complejo, y puede ser necesario combinar varios análisis para llegar a un diagnóstico definitivo. Los casos que se presentan en este trabajo corresponden a dos equinos de un mismo establecimiento, que manifestaron un cuadro compatible con una enfermedad hepática crónica, de presunta etiología tóxica, de curso fatal. El interés principal del caso radica en la severidad de las lesiones encontradas a nivel clínico, paraclínico e histopatológico, y en la ausencia de reportes previos de lesiones histopatológicas de esa entidad en nuestro país. La etiología de la enfermedad podría corresponder a un agente aún no descrito en Uruguay. El primer caso refiere a un padrillo adulto que presentó un cuadro de depresión, y adelgazamiento progresivo, y finalmente muerte, luego de aproximadamente un año de evolución. El segundo caso corresponde a una yegua madre en condiciones de pastoreo a campo natural y praderas, que presentó desmejoramiento acelerado, fotosensibilización hepatógena y encefalopatía hepática, y muerte luego de aproximadamente dos meses de curso de la enfermedad. Ambos caballos presentaron serias alteraciones en el examen funcional hepático, y severas lesiones hepáticas en el examen postmortem. A pesar de haber realizado estudios anatomopatológicos y relevamiento de plantas tóxicas y alimentos en el establecimiento, no se llegó a un diagnóstico definitivo. El objetivo de este trabajo es revisar las acciones tomadas en el curso de estos casos y la literatura actual sobre patología hepática en los equinos, en particular sobre fisiopatología y enfermedades de origen tóxico, a fin de poder realizar una mejor aproximación diagnóstica, y prevenir casos futuros, o detectarlos antes para mejorar su pronóstico.

2. SUMMARY

Hepatopathies are common in large animals, particularly in equines. Hepatic disorders are classified according to their course as chronic or acute liver damage: in any case, the symptoms are usually nonspecific. The diagnosis of liver disease is complex, and it may be necessary to combine several tests to reach a definitive diagnosis. The cases presented in this study involve two horses located in the same farm, both of which exhibited symptoms compatible with chronic liver disease of presumed toxic etiology, with a fatal outcome. The main interest of these cases lies in the severity of the lesions found at clinical, paraclinical, and histopathological levels, and the absence of previous reports of histopathological lesions of this entity in our country. The etiology of the disease could correspond to an agent not yet described in Uruguay. The first case refers to an adult stallion that presented with depression, progressive weight loss, and finally death after approximately one year of evolution. The second case involves a broodmare grazing on natural pasture and meadows, which showed accelerated deterioration, hepatogenous photosensitization, hepatic encephalopathy, and death after approximately two months of illness. Both horses exhibited severe alterations in liver function tests and severe liver lesions on postmortem examination. Despite conducting pathological studies and surveys of toxic plants and food at the farm, no definitive diagnosis was reached. The objective of this thesis is to review the actions taken during the course of these cases, and the current literature on equine liver pathology, particularly regarding pathophysiology and diseases of toxic etiology, in order to achieve a better diagnostic approach, prevent future cases, or detect them earlier to improve their prognosis.

3. INTRODUCCIÓN

En Uruguay, los equinos fueron introducidos al país junto con la ganadería y desde entonces se han constituido en un elemento común del paisaje uruguayo, de gran utilidad para la producción agropecuaria y diferentes disciplinas deportivas. Los recursos naturales y las condiciones climáticas del país hacen de Uruguay una localización adecuada para el desarrollo del sector equino. (Uruguay XXI, 2021)

En cuanto al stock equino, Uruguay ocupa el puesto 24 a nivel mundial en el ranking de existencias de los mismos, con 409.365 cabezas. En referencia a las exportaciones de animales en pie en los últimos años fueron variables, pero están tendiendo a descender. Las importaciones uruguayas se focalizan en reproductores donde la raza que más ha ingresado al país es la Pura Sangre de Carrera. Tanto la actividad de cría y reproducción como la competencia hípica son grandes fuentes de trabajo para distintos actores del país (Uruguay XXI, 2021). Las hepatopatías son comunes en grandes animales, particularmente en equinos. Los trastornos hepáticos se clasifican de acuerdo a su curso como daño hepático crónico o agudo: el daño crónico tiene un curso prolongado, hay fibrosis y es posible ver sintomatología en el animal cuando se compromete el 80% de la masa hepática; en el curso agudo se ven síntomas más a menudo y se desarrolla el cuadro en un menor periodo de tiempo (Reed, Bayly y Sellon, 2005).

De todas formas, ya sea la insuficiencia hepática aguda o crónica, los síntomas serán inespecíficos. (Otra forma de clasificar el daño hepático es en base a su etiología, donde podemos describir causas infecciosas, parasitarias, metabólicas, obstructivas, inflamatorias no infecciosas, congénitas, enfermedades de causa desconocida y tóxicas (Mair y Divers 2009).

Dentro de las causas tóxicas, encontramos diversos agentes etiológicos, como drogas, micotoxinas o plantas; estas raramente provocan un curso agudo en equinos. Algunas sustancias son intrínsecamente tóxicas, mientras que otras requieren biotransformación para producir metabolitos tóxicos (Reed et al., 2005). El diagnóstico de una afección hepática es complejo, siendo necesario realizar análisis complementarios. No existen análisis específicos disponibles para identificar la naturaleza exacta de la lesión, por lo que puede ser necesario combinar varios análisis para llegar a un diagnóstico definitivo (Radostis, Gay, Blood y Hinchcliff, 2002). Los pacientes que presentan fibrosis hepática severa y enfermedad hepática crónica suelen tener un pronóstico desfavorable (Reed et al., 2005).

Los casos a presentar en este trabajo corresponden a dos equinos de raza Cuarto de Milla, destinados a la reproducción y ubicados en un mismo establecimiento del departamento de San José. Estos manifestaron un cuadro compatible con una enfermedad hepática crónica, de presunta etiología tóxica, de curso fatal. El interés principal del caso radica en la severidad de las lesiones encontradas a nivel clínico, paraclínico e histopatológico.

La etiología de la enfermedad podría corresponder a un agente aún no descrito en Uruguay.

El primer caso refiere a un padrillo adulto, de 12 años, mantenido a piquete, alimentado con fardos de alfalfa (*Medicago sativa*) y pradera, y avena (*Avena sativa*) en grano, que presentó un cuadro de depresión, y adelgazamiento progresivo, y finalmente muerte, luego de aproximadamente un año de evolución.

El segundo caso corresponde a una yegua madre, de 13 años, que se encontraba en condiciones de pastoreo, campo natural y ocasionalmente en praderas de trébol, lotus y festuca. Presentó desmejoramiento acelerado, fotosensibilización hepatógena signos clínicos compatibles con encefalopatía hepática, y finalmente, muerte luego de aproximadamente dos meses de curso de la enfermedad.

Ambos caballos presentaron serias alteraciones en el examen funcional hepático, y severas lesiones hepáticas en el examen postmortem.

El caso es atípico en Uruguay, y a pesar de haber realizado estudios anatomopatológicos y relevamiento de plantas tóxicas y alimentos en el establecimiento, no se llegó a un diagnóstico definitivo, por lo que resulta un desafío interesante revisar los casos, evaluar las acciones tomadas para llegar a los diagnósticos presuntivos, y discutir diferentes herramientas que se podrían haber utilizado para identificar el agente causal. El objetivo de este trabajo es revisar las acciones tomadas en el curso de estos casos y la literatura actual sobre patología hepática en los equinos, en particular sobre fisiopatología y enfermedades de origen tóxico, a fin de poder realizar una mejor aproximación diagnóstica, y prevenir casos futuros, o detectarlos antes para mejorar su pronóstico.

4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

4.1 Anatomía del hígado

4.1.1 Anatomía macroscópica y topográfica

El hígado equino es un órgano de color marrón-rojizo, localizado principalmente en el lado craneal derecho del abdomen. Se extiende desde el 6^{to} espacio intercostal en la zona craneoventral del lado izquierdo del abdomen, hasta 15^{to} espacio intercostal en la región caudodorsal del lado derecho (Musterman, 2019) (Figura 1).

El hígado es el segundo órgano más grande del cuerpo, después de la piel, y representa aproximadamente el 1,5% del peso corporal de un equino adulto. (Musterman, 2019) Este órgano consta de cinco lóbulos: el lóbulo derecho, lóbulo medial izquierdo, lóbulo lateral izquierdo, lóbulo cuadrado y lóbulo caudal (Musterman, 2019) (Figura 2). El hígado recibe sangre arterial mediante la arteria hepática, que es una rama del tronco celíaco que contiene la sangre oxigenada, y drena a la cava caudal (Radostiset al, 2002).

Por otra parte, el hígado tiene la particularidad de recibir el flujo portal. La sangre que proviene del área gastroesplénica y de la parte inferior del intestino grueso pasa mediante los vasos portales por la mitad izquierda del hígado, y por otro lado la sangre procedente tanto del intestino grueso como delgado va a la mitad derecha, esto se da sin que se mezclen las dos corrientes en la vena porta (Radostis et al, 2002).

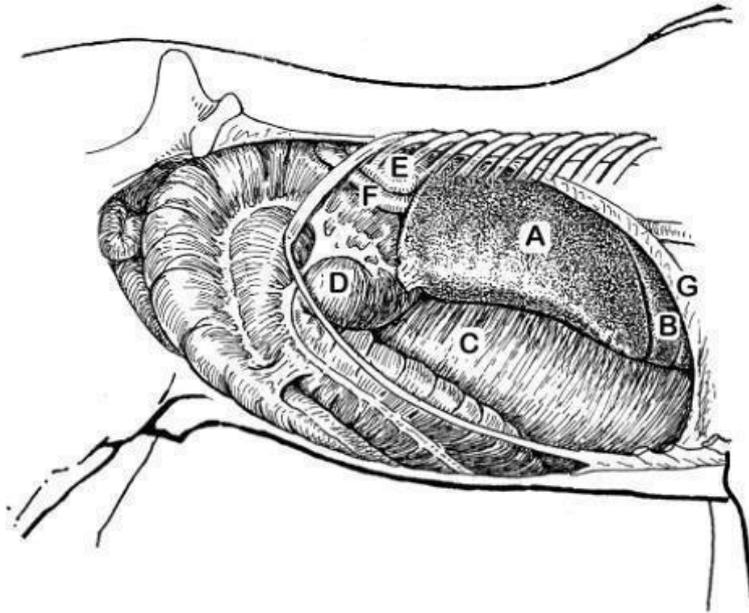


Figura 1. Topografía relativa de las vísceras abdominales del caballo vistas desde el lado derecho. Se muestra la posición relativa del hígado protegido por la caja torácica. A, lóbulo hepático derecho; B, lóbulo hepático cuadrado; C, colon dorsal derecho; D, ciego; E, riñón derecho; F, duodeno descendente; G, diafragma, seccionado (adaptado de Musterman, 2019).

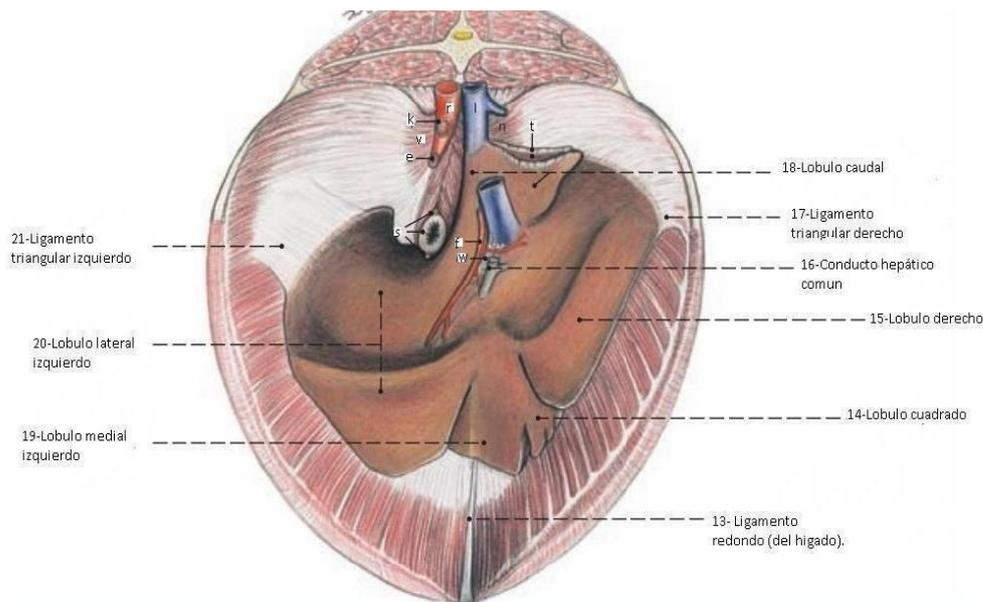


Figura 2. Corte transversal del hígado desde una vista caudal, donde se pueden distinguir los lóbulos y los ligamentos. Vena cava caudal (l) a la izquierda, la arteria aorta (r) a la derecha, la arteria celiaca (e), el tronco esofágico y vagal (s), la arteria hepática (f), el ganglio linfático hepático (w), así como el ligamento hepatorenal e impresión renal (t) (adaptado de Budras, Sack y Rock, 2009).

4.1.2 Anatomía histológica y fisiología

Dentro del hígado, hay una red de tejido conectivo que da soporte a los vasos y al sistema biliar y los acompaña hasta el hilio. Las células parenquimatosas hepáticas, los hepatocitos, componen aproximadamente el 50% a 60% de la masa del hígado y son células epiteliales (Divers y Barton, 2018).

A nivel microscópico, el hígado puede ser dividido en unidades llamadas lóbulillos hepáticos, lóbulos portales o acinos, según su funcionalidad (Figura 3).

Cada lóbulillo hepático está compuesto por hepatocitos dispuestos en forma de cordones, que se irradian hacia una vena central. El espacio entre las placas de hepatocitos, conforma los llamados sinusoides hepáticos, cuya superficie está cubierta por células endoteliales y células de Kupffer. En cada esquina del lóbulillo hepático, hay ramas de la arteria hepática, vena porta hepática y conducto biliar (en conjunto, llamados tríada hepática), y vasos linfáticos (Figura 4) (Divers y Barton, 2018).

Los sinusoides hepáticos son más grandes que los capilares y, como se mencionó, están revestidos con células endoteliales y células de Kupffer cuya principal función es la fagocitosis. Las células de Kupffer son macrófagos residentes, y se estima que componen el 20% de la masa del hígado. Las células endoteliales forman aproximadamente otro 20% de la masa hepática.

Las arteriolas hepáticas y vénulas portales desembocan en los sinusoides, y su sangre se mezcla, bañando así cada hepatocito en una mezcla de sangre arterial y sangre venosa. La sangre sinusoidal luego viaja a lo largo de las placas de hepatocitos hacia la vena central, quien a su vez va entrando en venas hepáticas más grandes que convergen cerca del diafragma para entrar en la vena cava caudal.

El llamado espacio de Disse se encuentra entre los hepatocitos y las células de revestimiento de los sinusoides, permitiendo que los componentes sanguíneos sean absorbidos por los hepatocitos. El espacio de Disse contiene un fluido similar a la sangre, pero no contiene eritrocitos. El espacio de Disse también contiene células hepáticas estrelladas, que almacenan grasas o vitaminas liposolubles (Hall, 2011). El espacio entre hepatocitos que están juntos en un cordón forma un canalículo biliar, a

través del cual la bilis excretada por los hepatocitos drena hacia los conductos y ductos biliares. Los canaliculos biliares están formados únicamente por las membranas celulares de los hepatocitos. Los conductos biliares y los ductos están revestidos con células epiteliales cuboidales y columnares, respectivamente. Los ductos biliares corren en el árbol del tejido conectivo, adyacentes a las ramas de la vena porta y la arteria hepática, para formar un tracto portal, canal o tríada.

Los conductos biliares convergen en el hilio para formar el conducto hepático, que drena en el duodeno justo a distal al píloro. El caballo no tiene vesícula biliar o esfínter en el sitio de entrada del conducto hepático en el intestino. La bilis del equino es poco concentrada y fluye continuamente (Divers y Barton, 2018).

Como se muestra en la Figura 3, el lobulillo portal se define funcionalmente, y puede describirse como un triángulo (tres venas centrales, y una tríada portal en el centro) que describe las funciones exócrinas (secreción de bilis) del hígado. Los acinos hepáticos o lobulares son unidades funcionales, que se definen en función del suministro vascular al parénquima hepático, dividido según el contenido de oxígeno del tejido. La zona I (zona peri portal) del acino lobular se encuentra inmediatamente adyacente a arterias hepáticas ramificadas y venas porta, es la zona metabólicamente más activa, y recibe el mejor suministro de oxígeno.

Por tanto, los hepatocitos de la zona 1 son especialmente adecuados para funciones hepáticas activas como la gluconeogénesis y la β -oxidación de ácidos grasos. La Zona III se encuentra adyacente a la vena central, por su ubicación es la zona que recibe un menor aporte de oxígeno, por lo tanto, es más susceptible a las toxinas que se metabolizan en el hígado y a la hipoxia. La zona II está situada entre las zonas I y III (Figura 3) (Cullen, 2011).

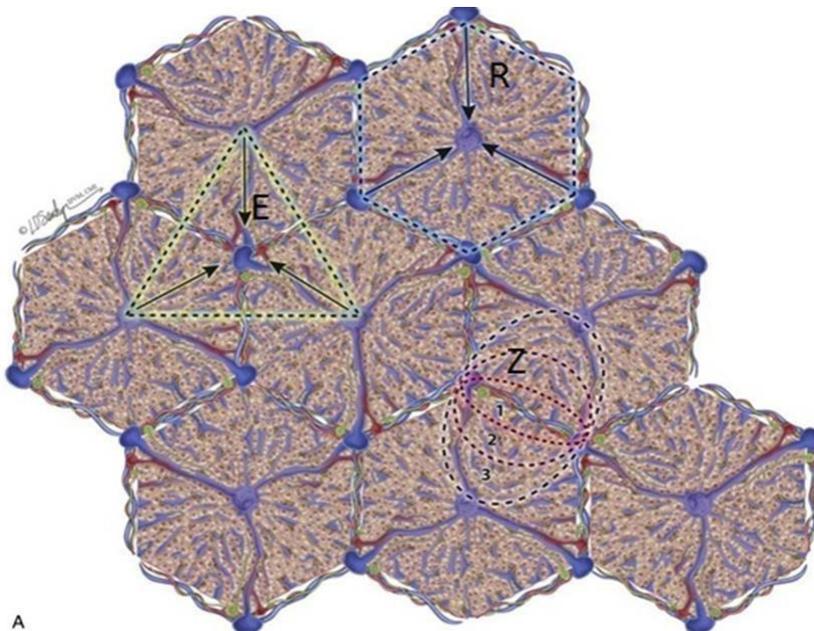


Figura 3: Organización anatómica y funcional del hígado. R: El lobulillo hepático clásico se define considerando el flujo de la sangre (flechas); en sección transversal tiene forma hexagonal, donde las tríadas portales se disponen alrededor de una vena central única. E: El lobulillo portal, definido considerando la función exocrina y el flujo biliar. Disposición triangular, con tres venas centrales organizadas alrededor de un tracto portal. Z: En el acino hepático se define teniendo en cuenta la concentración decreciente (zonas 1 a 3) de oxígeno en la sangre del tejido hepático. La sangre procedente de dos tríadas hepáticas converge hacia una vena central (adaptado de Divers y Barton, 2018).

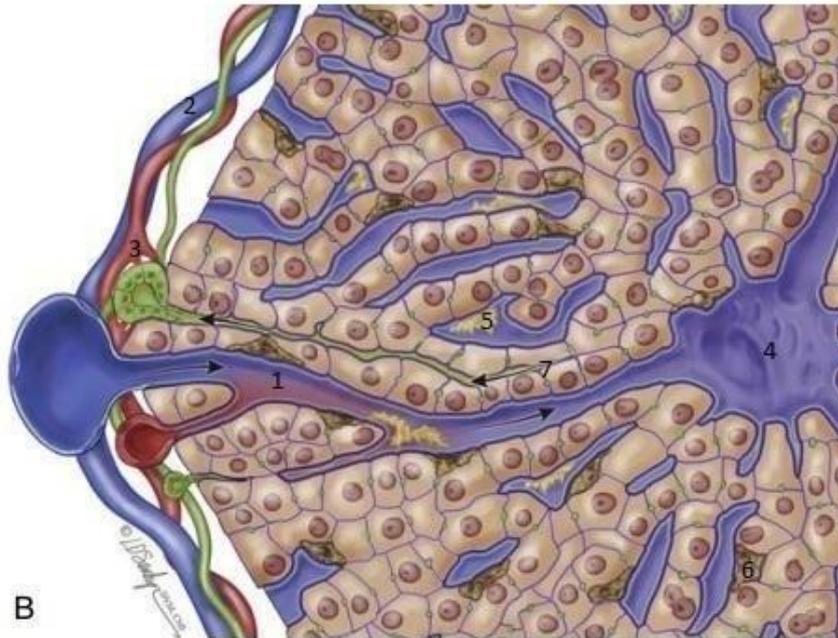


Figura 4. Estructura microscópica básica del hígado. Los sinusoides hepáticos (1) reciben sangre de venas portales (2) y arterias hepáticas (3), y circulan adyacentes a los cordones hepáticos. La sangre sinusoidal fluye y drena hacia la vena central (4). Células de Kupffer (5), ubicadas en la superficie luminal de los sinusoides hepáticos. Espacio de Disse entre los hepatocitos y el endotelio de los sinusoides. Células estrelladas hepáticas (6), en el espacio de Disse. En el lado opuesto del cordón hepático el sinusoide se encuentra el canalículo biliar (7) (adaptado de: Divers y Barton., 2018).

4.2 Funciones del hígado

El hígado es el responsable del metabolismo de los nutrientes absorbidos en el tracto gastrointestinal, que llegan directamente al hígado mediante la circulación portal, junto con drogas administradas oralmente, y toxinas y bacterias del tubo digestivo. Las funciones del hígado también incluyen el metabolismo de carbohidratos, proteínas, grasas y hormonas; la formación de bilis; almacenamiento de vitaminas y hierro; metabolismo de productos químicos; y formación de factores de coagulación, como se detallará a continuación (Divers y Barton, 2018).

Metabolismo de carbohidratos

El hígado es responsable del almacenamiento de glucógeno, de la gluconeogénesis, de la conversión de fructosa y galactosa a glucosa, y la formación de intermediarios del metabolismo de los carbohidratos. Interviene por tanto en el mantenimiento de niveles normales de glucosa en sangre.

Metabolismo lipídico

Su rol en el metabolismo de las grasas implica la oxidación de ácidos grasos para obtener energía; síntesis de colesterol, fosfolípidos y lipoproteínas; y síntesis de novo de grasas a partir de proteínas y carbohidratos.

Metabolismo proteico

En cuanto al metabolismo de las proteínas, el hígado es responsable de la desaminación de aminoácidos para obtener energía, y formación de urea a partir de

amoníaco (Musterman, 2019). El hígado es el único órgano capaz de convertir el amoníaco libre o la glutamina en urea, que es la principal forma de excreción del grupo amino de nitrógeno de los mamíferos. La urea está formada por la unión irreversible de dos moléculas de amoníaco con dióxido carbono (Divers y Barton, 2018).

También se encarga de la producción de casi todas las proteínas plasmáticas, incluidas las proteínas de transporte, así como proteínas de fase aguda.

El hígado produce factores esenciales para la coagulación, incluido el fibrinógeno; factores II, V, VII-XIII; antitrombina III; proteína C; plasminógeno; e inhibidor del activador del plasminógeno, entre otros. También es el sitio de síntesis de albúmina y fibrinógeno (Uhlar, 1999).

Almacenamiento

El sistema hepático es el sitio de almacenamiento de vitaminas, incluidas A, D y B 12. La mayoría del hierro se almacena en el hígado en las células hepáticas.

Biotransformación y función exócrina

El hígado también tiene un papel en la biotransformación de compuestos endógenos y exógenos para su posterior excreción renal o biliar, incluidos fármacos (como sulfonamidas, penicilinas, ampicilina y eritromicina), hormonas esteroideas, tiroxina, y toxinas exógenas.

La bilis, que contiene ácidos biliares, bilirrubina, colesterol, lecitina, y varios electrolitos necesarios para la digestión, es producida por los hepatocitos y secretada hacia los canalículos biliares.

La mayor parte de la bilis se compone de ácidos biliares que facilitan la excreción de colesterol y fosfolípidos, y la absorción de lípidos y vitaminas liposolubles del tracto intestinal. La circulación enterohepática de ácidos biliares es muy eficaz y la mayoría de los ácidos que ingresa al intestino delgado se reabsorbe y transporta de regreso al hígado por la circulación portal. Como los caballos carecen de vesícula biliar, la concentración plasmática de ácidos biliares no se ve alterada por ayuno o comidas, pero puede verse afectado por colestasis, isquemia, daño metabólico y hepatocelular (Divers y Barton, 2018).

La bilirrubina es un producto de deshecho del metabolismo de los pigmentos que transportan electrones, como la hemoglobina. Los macrófagos (células de Kupffer) que se encuentran en el bazo, médula ósea, e hígado envuelven los pigmentos primero y luego los convierte en biliverdina, y esta se convierte en bilirrubina y es liberada de la célula como bilirrubina insoluble libre (Lakritz et al,2000).

Gran parte de la bilirrubina se forma a partir de la hemoglobina y mioglobina, pero los pigmentos no hemáticos, como los citocromos, también sirven como fuente de bilirrubina.

La bilirrubina libre o no conjugada es transportada por proteínas plasmáticas y luego al citosol de los hepatocitos, donde se une a la ligandina para trasladarse al retículo endoplásmico para la conjugación y excreción a través de la membrana canalicular en la bilis, como bilirrubina conjugada. La mayor parte de la bilirrubina en el plasma equino en condiciones normales no está conjugada (Musterman, 2019).

4.3 PATOLOGÍA HEPÁTICA

4.3.1 Insuficiencia Hepática

Se define como la incapacidad del hígado de poder llevar a cabo sus funciones de forma normal, y puede ocurrir por una gran cantidad de causas. La insuficiencia hepática se produce cuando el daño a las células del hígado es tan grave que sobrepasa la capacidad regenerativa del órgano (Ethell, Andrew, Dart, Hodgson y Rose, 2000).

Como hemos revisado antes, el hígado está involucrado en una gama diversa de actividades fisiológicas. Cualquier proceso patológico puede dificultar una o varias de esas funciones, a veces sin obstaculizar a las demás. El hígado tiene una gran capacidad funcional, por lo que la mayoría de las funciones hepáticas no se alteran hasta perder más del 80% de la masa hepática (Divers y Barton, 2018).

4.3.2 Síntomas Clínicos

La insuficiencia hepática puede provocar signos clínicos muy variados. Los signos más comunes son pérdida de peso, problemas neurológicos relacionados con el exceso de amoníaco, ictericia, hipoglucemia, hemoglobinuria. Otros signos observados con menos frecuencia son fotosensibilización hepatógena, alteraciones hemorrágicas, edemas y ascitis (Bergero y Nery, 2008). La severidad de los signos clínicos acompañantes y el curso de la enfermedad hepática dependen del patrón, localización, velocidad y extensión del daño hepático. Este daño puede ser reversible (por ejemplo, la degeneración grasa), irreversible (necrosis), focal, zonal o generalizado, agudo o crónico, inflamatorio, anatómico o funcional (Reed y Col, 2005).

A continuación, ejemplificaremos algunos de los signos clínicos observados en enfermedades hepáticas y describiremos su fisiopatología

Encefalopatía hepática

La encefalopatía hepática es causada principalmente por la incapacidad del hígado para eliminar adecuadamente algunas sustancias de la sangre que tienen la capacidad de modular la función del sistema nervioso central. El amoníaco es la principal neurotoxina de la enfermedad hepática. En pacientes con insuficiencia hepática, el amoníaco es metabolizado insuficientemente a través del ciclo de la urea y, por lo tanto, aumentan sus concentraciones en el plasma, e ingresa al sistema nervioso central, donde puede causar encefalopatía (Goldman et al, 2008)

Ictericia

La ictericia, que es la aparición de un color amarillento en algunas mucosas, por la acumulación de bilirrubina, es un signo clínico que aparece frecuentemente por las enfermedades de los hepatocitos y del sistema biliar, aunque en ocasiones, puede aparecer en enfermedades en las que no existe lesiones en estos órganos.

Dicho signo no siempre se genera y suele ser más intensa en caso de aumento de la bilirrubina conjugada (directa) que en el caso de la no conjugada (indirecta). Por lo que podemos afirmar que la ictericia es más grave en caso de deberse a causas obstructivas y hepatocelulares que a causas hemolíticas.

Clínicamente se puede detectar por cambios en la coloración de la esclerótica y también es posible su hallazgo en caso de realizar necropsia (Radostis et al, 2002).

Clasificación de ictericia

- Ictericia con alteración del flujo biliar: cuando hay una alteración del flujo biliar la ictericia suele ser más grave. Dentro de la ictericia con alteración del flujo biliar podemos subclasificarla de acuerdo a su causa en:
- Degeneración de las células hepáticas (por ejemplo, hepatitis)
- Asociado a estasis biliar (colestasis)

- Ictericia sin alteración del flujo biliar: suele ser de menor intensidad, y se suele deber a hemólisis intravascular, que lleva a presencia de anemia, aumento de urobilinógeno y predominio de bilirrubina indirecta en suero (Radostis et al,2002).

Pérdida de peso

La pérdida importante de peso y el retraso en el crecimiento se ven más frecuentemente durante la insuficiencia hepática crónica, pero ésta puede estar presente sin pérdida de peso aparente. La pérdida de peso es causada por la anorexia y alteración de las actividades metabólicas hepatocelulares que ya describimos (Divers y Barton, 2018).

Fotosensibilización hepatógena

La fotosensibilización se produce debido a una hipersensibilidad de la piel a la luz solar ultravioleta, debido al aumento de concentración en sangre de un agente fotodinámico. En el caso de la fotosensibilización hepatógena, el agente fotodinámico es la filioeritrina, que se forma normalmente en el tracto gastrointestinal como resultado de la degradación bacteriana de la clorofila, y se absorbe en la circulación general. La filioeritrina es conjugada y excretada por el hígado. Si hay insuficiencia hepática, sus concentraciones sanguíneas se incrementan. La exposición de filioeritrina a la luz ultravioleta provoca la activación de electrones dentro de la molécula, con la consiguiente formación de radicales libres, que provoca daños en la membrana celular y necrosis. Las áreas no pigmentadas absorben de manera más eficiente la luz ultravioleta, por ende, las lesiones de fotosensibilización son más restringidas a la piel blanca. Las mucosas también pueden verse afectadas. La piel se encuentra eritematosa y edematosa. También pueden producirse prurito, dolor, vesículas, ulceración y necrosis, y eventualmente caída de la piel (Divers y Barton,2018).

Existe otra forma de fotosensibilización, llamada primaria no hepatógena, por exposición directa a agentes fotodinámicos que no necesitan metabolización hepática, y que pueden estar presentes en ciertas plantas Ammi majus y A.visnaga (visnagas). Ante un caso de fotosensibilización, se deben manejar estas alternativas dentro del diagnóstico diferencial (Bruneton,2001).

4.3.3 DIAGNÓSTICO

En las enfermedades hepáticas por lo general los animales presentan signos inespecíficos y confusos que complican el diagnóstico definitivo, y por ello es necesario apoyarse en la realización de exámenes colaterales. Los procedimientos de diagnóstico son útiles para diferenciar entre un proceso que afecta la masa hepatocelular del hígado y los que involucran principalmente el tracto biliar, aunque estos procesos patológicos a menudo se superponen (Musterman, 2019).

Cuadro 1. Resumen de las herramientas diagnósticas para hepatopatías
<ul style="list-style-type: none"> ● Reseña
<ul style="list-style-type: none"> ● Anamnesis
<ul style="list-style-type: none"> ● Examen clínico <ul style="list-style-type: none"> ○ Examen Objetivo General (EOG) ○ Examen Objetivo Particular (EOP)
<ul style="list-style-type: none"> ● Exámenes colaterales
Hematología
Examen Funcional Hepático
Enzimograma hepático
Ecografía Hepática
Biopsia Hepática
Necropsia

Reseña

Además de la identificación del animal en particular, nos interesan datos como raza, edad y sexo del animal.

Anamnesis

Mediante la anamnesis, se recaba información relevante sobre el pasado y presente del animal o animales, que sea de relevancia para el diagnóstico.

Dentro de la Anamnesis, en casos hepáticos se tendrá en cuenta:

- Ambiental: Es pertinente averiguar la alimentación, si los animales estaban a campo o estabulados, si estaban con otros animales, antecedentes sobre el clima y terreno, si los animales fueron trasladados, entre otros.
- Sanitaria: desparasitaciones, con énfasis en parásitos hepáticos, vacunas y medicamentos administrados que puedan ser hepatotóxicos.
- Regional: Antecedentes de casos similares en zona o región.
- Fisiológica: estado reproductivo, actividad reproductiva en ese momento.
- Patológica fecha de inicio de los síntomas, evolución, gravedad de los síntomas.

Examen Clínico

Examen Objetivo General (EOG)

Nos permite tener una idea del estado general del animal y orientarnos hacia un examen particular de una región u órgano afectado. En caso de una patología a nivel hepático podríamos encontrar alteraciones en el estado corporal (adelgazamiento), mal estado del pelo, alteraciones en el color de las mucosas (congestivas o ictericas), depresión de sensorio, actitudes anómalas, como apoyar la cabeza contra objetos, y grandes funciones orgánicas alteradas.

Examen Objetivo Particular (EOP)

Refiere al análisis de un órgano o región específica. En el caso del particular del hígado equino, podemos decir que no es accesible a la inspección ni normalmente abordable externa ni internamente a la palpación rectal debido a su ubicación anatómica, si podemos percibirlo a la percusión donde se denota un área de sub matidez (inconstante y no siempre bien perceptible) que se inicia cercano al límite posterior del pulmón derecho.

Exámenes colaterales

Pruebas de laboratorio

Hematología

La hematología no siempre proporciona información específica en casos de enfermedad hepática (Brazil, Hillyer y Taylor, 2010).

Hemograma: El valor del hematocrito representa el volumen que ocupan los eritrocitos en un determinado volumen de sangre. El aumento de este valor es un indicativo de deshidratación, mientras que la disminución lo es de anemia. Un hematocrito alto en la insuficiencia hepática se asocia con la deshidratación (West, 1996).

La anemia puede acompañar enfermedades crónicas y estar presente en pacientes que padecen neoplasias o infección bacteriana, como en colangitis o abscedación, donde también se mostrarán cambios en otros parámetros, como los recuentos de leucocitos y un aumento en fibrinógeno plasmático y en las concentraciones de amiloide A sérico (Brazil et al, 2010)

Leucograma

De acuerdo a las diferentes etiologías que causen el daño hepático, podrían verse o no alteraciones en el leucograma. El recuento de glóbulos blancos puede disminuir en casos de endotoxemia y/o septicemia, patologías intestinales graves con toxemia o en fases iniciales de cualquier enfermedad bacteriana grave. Los aumentos en el recuento se producen en enfermedades inflamatorias agudas y crónicas. Un aumento en el recuento de neutrófilos segmentados es la principal causa de leucocitosis. En los caballos con enfermedad hepática que poseen leucocitosis, ésta puede ser debido a neutrofilia y un aumento de células inmaduras o diferentes combinaciones de éstos (West, 1996).

Indicadores de la función hepática

Hay sustancias cuyas concentraciones séricas dependen de la función hepática normal, y es útil analizarlas cuando se sospechan hepatopatías, porque los resultados anormales implican un funcionamiento del hígado alterado o, en el peor de los casos, falla hepática (Brazil et al, 2010).

Pueden analizarse las concentraciones séricas de varios aminoácidos, amoníaco (NH₃), ácidos biliares, bilirrubina (total y directa), fibrinógeno, globulinas, glucosa y urea (Liphook Equine Hospital, 2015).

Medición de ácidos biliares séricos

La anorexia y la falta de apetito pueden aumentar los ácidos biliares séricos hasta 20-30 mmol/L incluso sin presencia de enfermedad hepática. La utilidad de medir los ácidos biliares séricos se ve limitada porque la enfermedad hepática debe estar bastante avanzada para que se detecten niveles elevados. En la mayoría de los casos de enfermedad hepática, los niveles de ácidos biliares séricos son normales al momento de la presentación inicial. Los casos de hepatopatía con niveles séricos de ácidos biliares superiores a 20 mmol/L tienen una menor probabilidad de supervivencia en comparación con aquellos con valores más bajos, y los casos crónicos con niveles superiores a 100 mmol/L son casi siempre fatales (Liphook Equine Hospital, 2015).

Amoníaco

La conversión de amoníaco a urea se ve afectada por la insuficiencia hepática, lo que puede llevar a un incremento en las concentraciones de aminas intestinales y amoníaco en la circulación, productos resultantes de la degradación de proteínas en el intestino. Este aumento está relacionado con el desarrollo de encefalopatía. No obstante, los niveles elevados de amoníaco no siempre se correlacionan de manera precisa con los síntomas clínicos de la encefalopatía. Esta discrepancia podría deberse a la variabilidad en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica al amoníaco en los casos de encefalopatía hepática.

La cantidad de amoníaco en sangre puede medirse; sin embargo, el amoníaco es inestable y la muestra debe recogerse con anticoagulante (EDTA), separarse rápidamente del plasma y analizarse de inmediato (dentro de las 2 horas), por lo que no es una prueba práctica a campo. En lugares donde se dispone de las instalaciones adecuadas, la realización de mediciones seriadas de amoníaco en sangre puede indicar la aparición inminente de encefalopatía y también servir como un indicador sensible de la respuesta al tratamiento.

Urea

La urea sérica puede ser baja en casos de insuficiencia hepática, y se cree que indica una síntesis hepática reducida de urea a partir de amoníaco. Aunque la mayoría de los equinos con casos de hepatopatía tienen concentraciones séricas normales de urea, la disminución de la urea sérica se asocia con hepatopatías más graves y tiene relevancia en el pronóstico (Liphook Equine Hospital, 2015).

Bilirrubina

Este pigmento no es un indicador sensible de la función del hígado y puede ser normal

en muchos casos, especialmente con enfermedad crónica. Las elevaciones pueden ser causadas por aumento de la producción o por alteración de la absorción, conjugación o excreción por el hígado. La hemólisis provoca un aumento de la producción de bilirrubina. Medir las fracciones conjugadas (directas) versus las no conjugadas (indirectas) puede proporcionar más información sobre la causa del aumento. Si hay un porcentaje mayor al 25% de bilirrubina conjugada con respecto al total sugiere que hay daño hepatocelular o hepatobiliar. Los niveles elevados deben interpretarse con cuidado en conjunto con el historial y otros resultados clínico- patológicos (Tallon y McGovern, 2020).

Glucosa en sangre

Algunos casos de insuficiencia hepática cursan con hipoglicemia, que se complica debido a la falta de apetito y a una gluconeogénesis hepática ineficaz, lo que a su vez contribuye a la encefalopatía hepática. Sin embargo, en muchos casos de insuficiencia hepática en caballos (con o sin encefalopatía), se observa hiperglucemia en lugar de hipoglucemia, debido a la resistencia a la insulina y el estrés (Brazil et al, 2010).

Proteínas séricas

El análisis de proteínas séricas es una herramienta valiosa para evaluar la enfermedad hepática. La hipoproteinemia es muy rara en enfermedades hepáticas en caballos, porque la hiperglobulinemia es la alteración más frecuente, aunque la causa exacta no está bien definida. Podría estar relacionada con la estimulación inmunológica sistémica de antígenos intestinales debido a la pérdida de células protectoras de Kupffer. Una hiperglobulinemia significativa suele ser un indicador de pronóstico negativo en casos de insuficiencia hepática.

La albúmina sérica, normalmente producida por el hígado, puede estar baja en casos de insuficiencia hepática crónica; sin embargo, esta alteración es poco común y, cuando ocurre, suele ser de leve a moderada (Brazil et al, 2010).

Tiempos de coagulación de la sangre

Aunque los efectos de la insuficiencia hepática sobre las proteínas individuales relacionadas con la coagulación son variados, el efecto neto de la insuficiencia hepática sobre la hemostasia es un deterioro de la coagulación, que se evidencia por prolongado tiempo parcial de protrombina y tiempo de protrombina, además de una reducción del número y la función de las plaquetas.

Por otra parte, la incidencia de trastornos hemorrágicos asociados con la realización de una biopsia hepática es muy baja, y no se considera necesario comprobar los tiempos de coagulación antes de realizar el procedimiento (Liphook Equine Hospital, 2015).

En la práctica clínica no suelen realizarse pruebas de coagulación elaboradas, sí pueden apreciarse signos clínicos consecuencia de los defectos de la coagulación, como petequias en las mucosas, o formación de hematomas después de la venopunción (Brazil et al, 2010).

Enzimograma hepático

Hay determinadas enzimas hepáticas, que cumplen diversas funciones normales en este órgano, cuya concentración sérica se ve alterada en las enfermedades del hígado, porque el daño hepatocelular hace que se liberen estas enzimas del interior de las células hepáticas hacia la sangre sinusoidal (Meyer y Raquel, 2013). Para la detección o confirmación de la enfermedad hepática, hay pruebas de laboratorio que comprenden la medición de una serie de enzimas detalladas a continuación:

- a) Gamma γ -glutamilttransferasa (GGT)
- b) Fosfatasa alcalina sérica (FAS)
- c) Aspartataminotransferasa (AST)

d) Glutamato deshidrogenasa (GLDH) y sorbitol deshidrogenasa (SDH)

e) Lactato deshidrogenasa (LDH)

a) Gamma y-glutamyltransferasa (GGT)

El hígado aporta la mayor parte de la GGT sérica. En el hígado, la GGT se encuentra en las superficies canaliculares de los hepatocitos y en las células epiteliales biliares. Luego de una lesión, la vida media de GGT equina es de 3 días. Los aumentos de leves a moderados en la GGT sérica tienen un valor limitado para el diagnóstico o pronóstico. Las hepatopatías severas suelen cursar con aumentos marcados de la GGT, que están asociados con un mal pronóstico (Ambrojo et al, 2013).

Los aumentos son más persistentes en enfermedades crónicas, especialmente con colestasis. Los potrillos de 2 semanas a 1 mes pueden tener mayores valores de GGT que los adultos, y en caballos más jóvenes el rango normal puede ser más amplio, lo que se relaciona con el grado de maduración hepática. Los valores normales de GGT en caballos adultos son generalmente inferiores a 30 U / L (Divers y Barton, 2018).

b) Fosfatasa Alcalina Sérica (FAS)

Dentro de las enzimas que se evalúan, el aumento de la concentración de la FAS es el mejor indicador de mal pronóstico (muerte) aunque no es específica del hígado, ni aumenta de manera constante en la enfermedad hepática. La FAS sérica deriva también de hueso, intestino, células inflamatorias y placenta, y estas fuentes deben de tenerse en cuenta al interpretar el aumento de las concentraciones séricas (Liphook Equine Hospital, 2015).

La colestasis es la causa más común de aumentos significativos de FAS sérica en caballos. La FAS aumenta después de 48 hr de daño hepático, y el aumento suele ser mayor en colestasis que en el daño hepatocelular. Su aumento puede ocurrir por la administración de algunos fármacos (fenobarbital, corticosteroides y otros). Se debe tener cuidado durante la gestación, los cambios de FAS se deben al origen placentario de esta enzima, y en animales en crecimiento en los que los valores normales son 2 o 3 veces superiores a los valores de referencia en adultos debido al aumento del recambio óseo asociado al crecimiento físico (Ambrojo et al, 2013).

c) Aspartato Aminotransferas (AST)

La AST no es específica de las enfermedades hepáticas, ya que también se encuentra en el músculo estriado, intestino, riñón y glóbulos rojos (Ambrojo et al, 2013). De todas formas, en el caso de enfermedad hepática, sus niveles suelen estar elevados (Liphook Equine Hospital, 2015). Glutamato Deshidrogenasa (GLDH) y Sorbitol Deshidrogenasa (SDH)

Ambas enzimas son específicas del hígado y aumentan con lesión hepatocelular. Tienen vidas medias más cortas que la GGT (SDH 12 horas, GDH 14 horas) y vuelven a la concentración basal en 3-5 días después de una agresión aguda. Ambas son útiles para seguimiento de la progresión y resolución de la enfermedad. Se debe tener en cuenta que la GDH tiende a tener una mayor magnitud de aumento, y es más estable en la muestra de sangre que la SDH; la SDH debería determinarse dentro de las primeras 6 horas de extraída la muestra, lo que limita su uso a condiciones de laboratorio (Ambrojo et al, 2013) pero es estable hasta por 24 horas si se refrigera (Tallon y McGovern, 2020). Por su corta vida media, los niveles de GDH se asocian con el grado activo de daño hepático en respuesta a isquemia y toxicidad hepática (Ambrojo et al, 2013). La SDH también es buen indicador una enfermedad hepatocelular activa, y aumenta en los casos moderados y graves de colestasis intra y extrahepática (Ambrojo et al, 2013).

d) Lactato Deshidrogenasa (LDH)

La LDH tiene cinco isoenzimas principales ubicadas en hígado, músculo, eritrocitos, células intestinales y tejido renal. Los aumentos de LDH no son específicos del hígado

a menos que se determine la actividad de la isoenzima específica, lo cual no se realiza de forma rutinaria. La isoenzima 5 (LDH-5) es un útil indicador de enfermedad hepatocelular aguda en caballos porque los valores típicamente disminuyen a valores normales dentro de los 4 días posteriores a un daño hepático. La LDH-5 también está presente en el músculo, por lo que el aumento de la actividad de LDH-5 en suero es específico para enfermedades hepáticas sin otros indicadores de daño muscular (por ejemplo, la creatin kinasa CK) son normales (Divers y Barton,2018).

Resumen de pruebas de laboratorio:

Las pruebas de diagnóstico más útiles para la evaluación de la enfermedad hepática en caballos son la cuantificación de SDH o GDH, GGT y ácidos biliares séricos. Ante una enfermedad hepática clínicamente significativa, idealmente se debe de cuantificar ambas bilirrubinas (conjugada y no conjugada), glucosa, tiempo de protrombina y tiempo parcial de protrombina, triglicéridos y amoníaco. La medición repetida en el tiempo de estos índices puede aumentar su valor diagnóstico y pronóstico. Las anomalías encontradas en el laboratorio pueden investigarse más a fondo con ecografía y biopsia (Divers y Barton, 2018).

En nuestro país, hay determinados indicadores que son más comúnmente utilizados a la hora de realizar un funcional hepático,se toma como ejemplo distintos laboratorios:

Laboratorio 1:
Proteínas Totales, Albumina, Globulinas, Colesterol, GOT (AST), GGT, Fosfatasa Alcalina, Bilirrubina Total, Bilirrubina Directa y Bilirrubina Indirecta.

Laboratorio 2:
Proteínas Totales Albúmina, Globulinas, Colesterol, GOT (AST), GGT, Fosfatasa Alcalina, y Bilirrubina Total.

Ecografía hepática

En caballos adultos normales, la mayor parte del hígado se encuentra en el lado derecho del abdomen, pero puede ser escaneado a través de los espacios intercostales de ambos lados por ecografía percutánea. Se utiliza un transductor sectorial, con frecuencia variable entre 2 a 6,0 MHz. Debido al acceso restringido entre las costillas, el área de contacto del transductor con el paciente es pequeña.

En el lado izquierdo, el hígado se puede ver en posición ventral al margen pulmonar que se extiende en dirección caudal desde el diafragma, sobre varios espacios intercostales hasta donde se encuentra adyacente al bazo (en algún punto entre el 7º y 12º espacios intercostales) (Figura 5 y 6). En el lado derecho, (Figura 8,9 y 10) el hígado se encuentra ventral al margen del pulmón extendiéndose desde el diafragma al nivel del riñón derecho (en algún lugar entre el 7º y el 15º espacio intercostal). El tamaño y la posición exactos son variables, y se alteran con la edad, la condición corporal y la raza (Brazil et al, 2010).

La ecografía se puede utilizar para evaluar la forma, tamaño, posición y textura del órgano. Las paredes de las venas hepáticas son menos ecogénicas que las paredes de la vena porta, y el sistema biliar normalmente no es visible. La ecografía también permite evaluar cambios en el parénquima hepático, incluidos abscesos, quistes y masas neoplásicas, y la detección de conductos biliares dilatados u obstrucciones con cálculos (Divers y Barton, 2018).

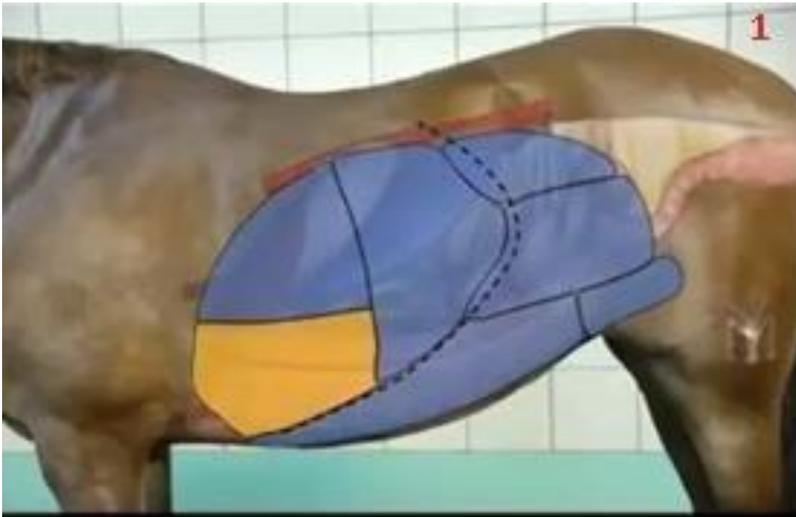


Figura 5. Abordaje ecográfico del hígado por lado izquierdo. En el sector representado en el cuadrante de color amarillo se puede observar el área a escanear en la cual se verá el hígado en relación con el bazo y estómago, y el colon mayor a ventral (Manso Díaz, 2020)

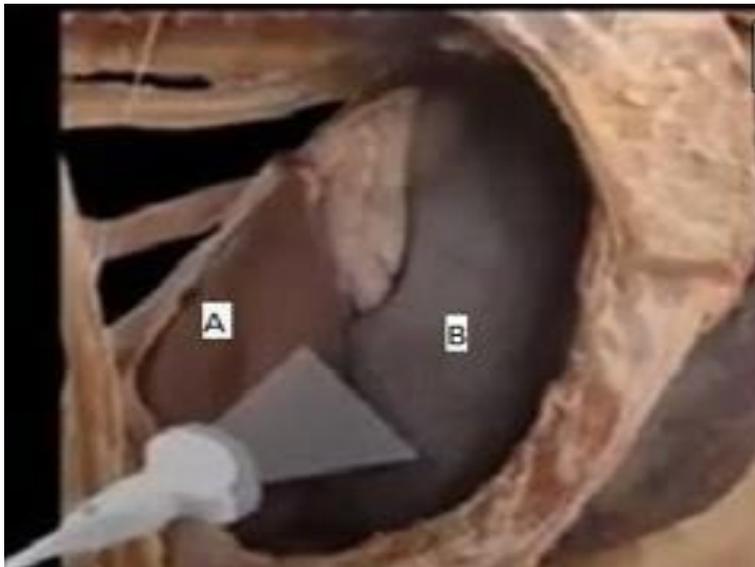


Figura 6. Posición del transductor e incidencia del haz de ultrasonido sobre los órganos (A. hígado y B. bazo) (Manso Díaz, 2020).



Figura 7. Imagen ecográfica que muestra diferencia de ecogenidad entre hígado (A) y bazo (B) (más hiperecico), y su relación con el estómago (C) (Manso Díaz, 2020).

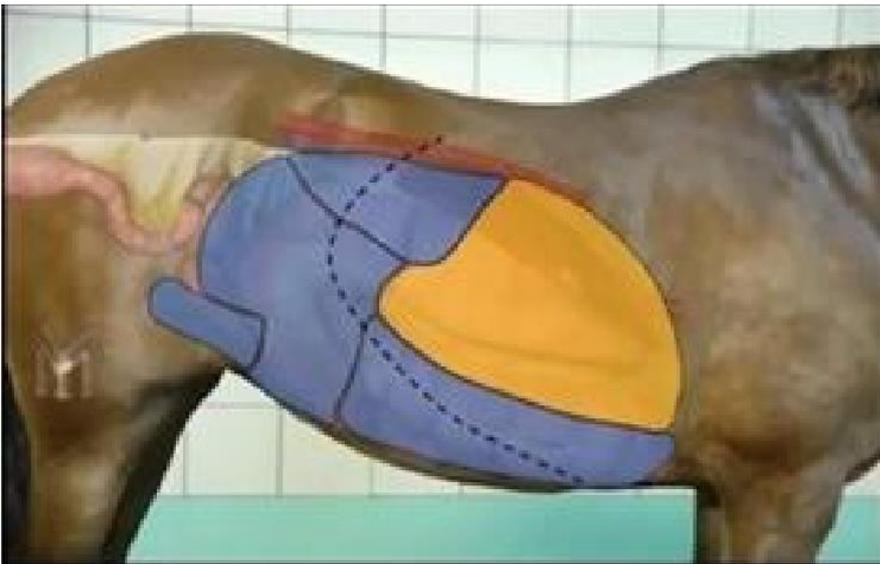


Figura 8: Abordaje ecográfico del hígado por el lado derecho: en el sector representado en el cuadrante de color amarillo se puede observar el área a escanear (Manso Díaz, 2020).

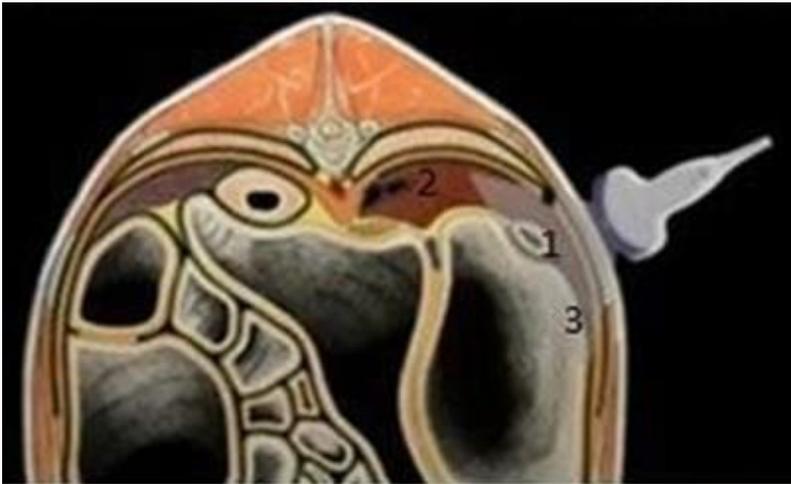


Figura 9: Posición del transductor, y representación de la incidencia del haz de ultrasonido sobre los órganos. Se puede observar el duodeno (1), el hígado (2) y el colon mayor (3) (Manso Díaz, 2020)

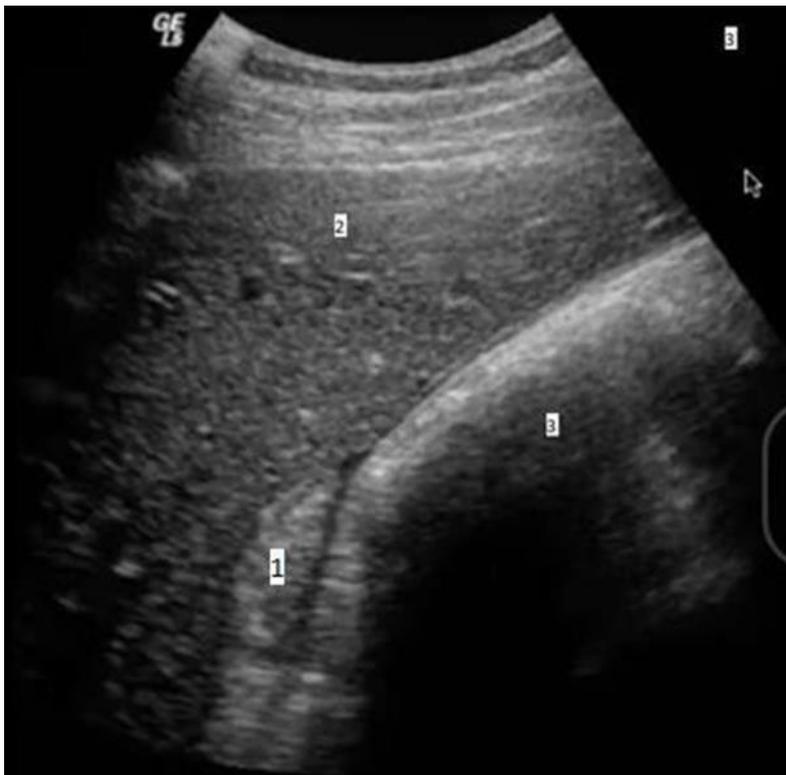


Figura 10: Imagen ecográfica, que muestra la mitad ventral del hígado (2) y medialmente a ésta la porción más craneal del duodeno descendente (1), y el colon dorsal derecho (3) (Manso Díaz, 2020).

Biopsia Hepática

La biopsia del hígado es una prueba diagnóstica sensible y específica para la enfermedad hepática en el caballo. Puede proporcionar un diagnóstico definitivo, establecer un pronóstico y evaluar la respuesta a la terapia con muestreo repetido (Musterman, 2019).

De preferencia, las biopsias de hígado deben tomarse bajo guía ecográfica para limitar la posibilidad de efectos adversos y maximizar la probabilidad de coleccionar adecuadamente la muestra. Si hay ultrasonido disponible, se verá directamente el hígado y se establecerá el lugar óptimo para la biopsia, que puede tomarse desde el lado derecho y/o izquierdo (Musterman, 2019).

En ausencia de ultrasonido, el enfoque es lo mismo, independientemente del instrumento que se utilice para la toma de la muestra. Se selecciona un sitio en el 13° espacio intercostal en el lado derecho, justo en frente a la decimocuarta costilla, a mitad de camino dentro de una cuña cuyos límites superior e inferior están delineados respectivamente por líneas imaginarias trazadas desde la punta de la cadera hasta la punta del hombro y desde la punta de la cadera hasta la punta del codo (Figura 11 y 12).

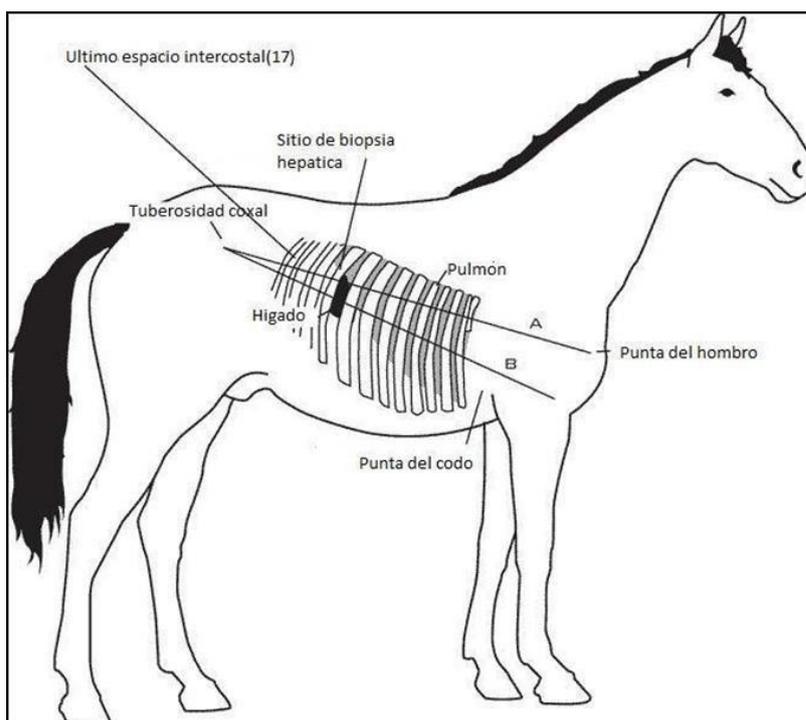


Figura 11: Lugar específico del cual se extrae la muestra, el espacio intercostal 13 en el lado derecho, justo en frente a la decimocuarta costilla (Adaptado de Schumachter, 2006).

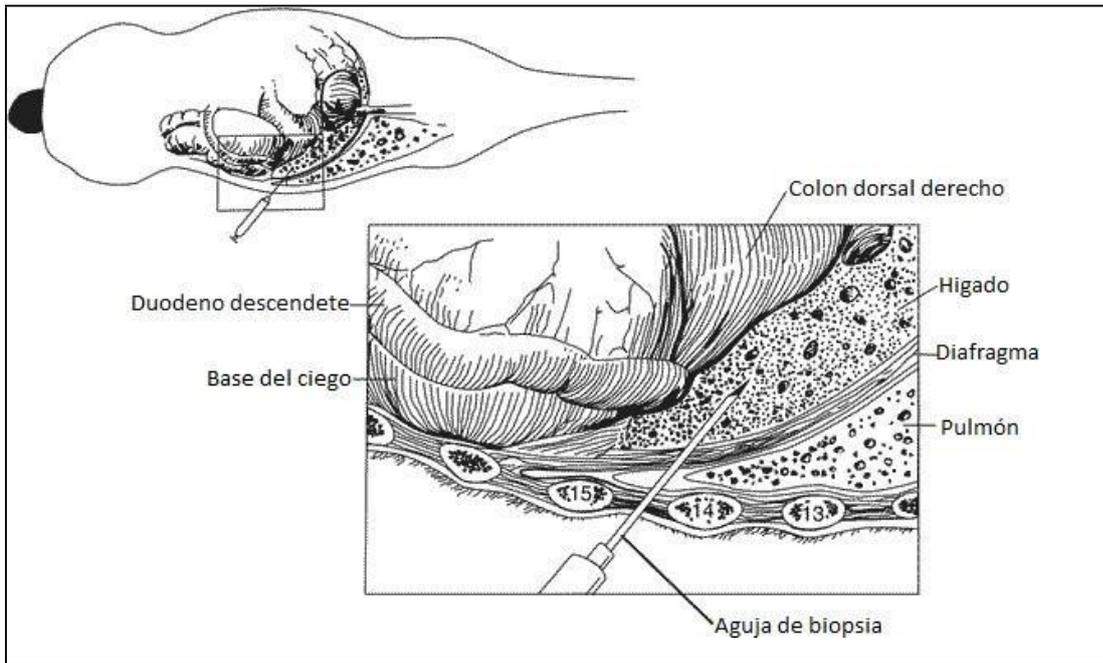


Figura 12: Esquema del sitio en el cual se toma la muestra de biopsia hepática. (Adaptado de Schumachter, 2006).

En algunos casos una biopsia será infructuosa debido a la ausencia de tejido hepático en la ubicación anatómica esperada (Brazil et al, 2010). Se recomienda obtener muestras de biopsia de múltiples sitios para mejorar la posibilidad de un diagnóstico positivo (Musterman, 2019). Las muestras obtenidas se fijan en formol al 10% u otros fijadores adecuados, y se remiten para su examen histopatológico. Existe un sistema de puntuación que clasifica el grado de fibrosis, citopatología reversible e irreversible, inflamación, hemosiderosis y la proliferación de los conductos biliares, que ha demostrado ser útil en la predicción de la supervivencia a largo plazo (Jhons y Sweeney, 2008).

Instrumentos para la Biopsia

Hay varios instrumentos médicos para toma de biopsias que son adecuados para la biopsia hepática en el caballo. Los instrumentos que consisten en un disparador automático calibre 14 con resorte y agujas de biopsia articuladas recuperan buenas muestras y son fáciles de usar. La mayoría de las biopsias se toman a una profundidad de 5 a 10 cm desde la superficie de la piel, por lo que una aguja de 15 a 20 cm de longitud es adecuada para la mayoría de los caballos (figura 12). Se pueden adaptar guías de biopsia para algunos de los transductores del ultrasonido, lo cual permite mantener la aguja de biopsia en el plano de la imagen ecográfica y facilitar la dirección correcta de la aguja (Brazil et al, 2010).

Procedimiento de toma de biopsia hepática en el caballo

En el lugar elegido, se recorta el pelo y se prepara quirúrgicamente un área de 10 × 10 cm. Dependiendo del temperamento del caballo, generalmente se requiere el uso de sedación. Se debe evaluar el estado profilaxis contra tétanos del paciente, y tomar las acciones adecuadas.

- Manteniendo la esterilidad, la piel y el músculo intercostal se infiltran con 4-5 ml de anestésico local debajo de la pleura parietal usando aguja de 21 G de 1.5 pulgadas.
- Se hace una incisión de 5 mm en la piel justo delante de la 14ª costilla. La aguja de biopsia es introducida a través de la incisión, a través del músculo intercostal y luego dirigido unos 10 ° hacia atrás pasando a través del pulmón y el diafragma. Si se inserta en el punto de espiración completa, la cantidad de pulmón involucrado se minimiza. Es posible sentir el diafragma cuando se quita el instrumento a su paso (Brazil et al, 2010).

- La aguja de biopsia avanza unos 5 cm aproximadamente a través del diafragma y en el hígado, que tiene una sensación "sólida", y en este punto el instrumento se toma la muestra. Al retirar el núcleo del tejido debe verse de color oscuro, y sumergirse en fijador. Si el primer intento no produce nada (o un tejido pálido que no se hunde fácilmente), se pueden hacer dos intentos más a través de la misma incisión, redireccionando la aguja ligeramente y manteniendo precauciones estériles. Si hay evidencia clínica /clínico-patológica de infección hepática, una muestra (o parte de una muestra) debe ser enviada para cultivo en un recipiente estéril (Brazil et al,2010).
- Se coloca una única sutura interrumpida en la herida, aunque para una incisión tan pequeña con un cicatrizante tópico para heridas a menudo es suficiente. El caballo descansa durante al menos 1 hora para permitir coagulación dentro del tracto de biopsia (Brazil et al,2010).
- Si no tiene éxito, es posible repetir el procedimiento en un sitio diferente, preferiblemente después de 24 horas. Es aconsejable utilizar un procedimiento "a ciegas" para probar un espacio intercostal más atrás, pero en la atrofia de caballos viejos puede hacer que el hígado se arrastre hacia adelante. Las ventajas de progresar a una biopsia guiada por ecografía son obvias: el paso a través del diafragma y tejido pulmonar puede evitarse y la aguja de biopsia se puede visualizar a lo largo de su manipulación en el sitio seleccionado para la biopsia (Brazil et al,2010).
- Se puede administrar una dosis única de fenilbutazona (u otro fármaco antiinflamatorio no esteroideo) como analgésico de rutina, aunque la evidencia clínica de malestar después de una biopsia de hígado es muy rara (Brazil et al,2010).

Necropsia

Es un método diagnóstico postmortem, que se debe de realizar de manera sistemática y ordenada. El posicionamiento de rutina y el protocolo permiten a quien realiza la necropsia identificar rápidamente anomalías que requieren técnicas de análisis más detalladas o modificadas. En el caso específico del hígado, se debe seccionar el órgano en serie, luego palpase y examinarse la apariencia y consistencia, que deben ser uniformes. Si se desean pruebas complementarias se deben tomar muestras estériles de tejido hepático: es un órgano ideal para pruebas de toxicología y cultivos cuando se sospecha una infección sistémica. Una vez completada la necropsia, las observaciones deben registrarse y evaluarse en el contexto de cualquier pregunta clínica. Si es necesario, los tejidos frescos y/o fijados con formalina pueden ser enviado a un laboratorio de diagnóstico para una evaluación adicional. Además de las muestras biológicas, se debe completar el formulario de envío específico del laboratorio, que incluye una breve historia y hallazgos de la necropsia junto con solicitudes de pruebas de diagnóstico específicas o preguntas. Debido a que solo se proporcionan al laboratorio pequeñas secciones de tejido, es importante contar con descripciones precisas y completas de todos los cambios identificados en la necropsia (Frank, Madden y Duncan,2015).

4.4 PRINCIPALES HEPATOPATÍAS EN EQUINOS

En esta revisión bibliográfica, nos centraremos en las principales enfermedades hepáticas de origen tóxico, por ser las más relevantes en función a los casos que se presentarán. De todas formas, se incluye a continuación una tabla que contiene las principales patologías hepáticas del equino.

Tabla 1: Enfermedades hepáticas en equinos (adaptado y modificado de Divers y Barton, 2018)

ENFERMEDADES AGUDAS
<u>Enfermedad de Theiler “hepatitis sérica equina”</u> <ul style="list-style-type: none">• por causas virales: TDAV (virus asociado a enfermedad de Theiler) Pegivirus equino, Parvovirus equino
Hiperlipemia
Enfermedad de Tyzzer
<u>Obstrucción biliar aguda:</u> <ul style="list-style-type: none">• Colelitiasis• Desplazamiento de colon• Torsión hepática
Colangiohepatitis
Hepatitis necrótica infecciosa
<u>Hepatitis parasitarias:</u> <ul style="list-style-type: none">• Parascaris equorum• Grandes stringyloides• Schistosoma• Equinococcus granulosus• Fasciola hepática
<u>Hepatopatías tóxicas:</u> <ul style="list-style-type: none">• Plantas tóxicas• Micotoxinas• Productos químicos• Medicamentos• Hierro
<u>Hepatitis virales:</u> <ul style="list-style-type: none">• Anemia infecciosa equina• Herpes virus equino 1• Arteritis viral equina• Hepatopatía por células gigantes

ENFERMEDADES CRÓNICAS

- Intoxicación por alcaloides pirrolizidínicos
- Envenenamiento por trébol Alsike
- Colelitiasis
- Obstrucción gastroduodenal
- Hepatitis activa crónica
- Abscesos

4.5 Hepatopatías de origen tóxico en el equino

4.5.1 Hepatotóxicas químicas

Los caballos rara vez están expuestos a químicos hepatotóxicos en cantidades suficientes para inducir falla hepática. Los posibles productos químicos hepatotóxicos incluyen arsénico (pesticida), tetracloruro de carbono (insecticida), pentaclorofenoles (en conservantes de madera, herbicidas, fungicidas), fenol (desinfectante, conservante de madera), fósforo (fertilizante), bifenilo polibromado (retardante de fuego) y paraquat (herbicida). Todas las causas anteriores causan necrosis centrolobulillar, excepto el fósforo, que causa primariamente cambios periportales (Smith, 2003).

4.5.2 Intoxicación por fármacos

Los agentes farmacéuticos pueden tener una amplia gama de efectos en el hígado dependiendo del tipo de fármaco, dosis, frecuencia, duración y vía de administración; edad del animal; dieta; y tratamiento concurrente (Divers y Barton 2018). El daño hepático puede ser agudo o crónico, colestásico, zonal, vascular o mediado por hipersensibilidad. Ciertos fármacos alteran la permeabilidad hepatocelular sin lesiones visibles o pérdida de función.

Los fármacos que son intrínsecamente hepatotóxicos causan necrosis hepatocelular. Estos fármacos causan daño celular de una manera relacionada con la dosis, y la toxicidad a menudo resulta en insuficiencia hepática. Los esteroides anabólicos causan colestasis con poca o ninguna evidencia de daño hepático o inflamación, lo que resulta en ictericia leve, que es completa y rápidamente reversible una vez que se suspende el medicamento.

Un ejemplo de un fármaco que es hepatotóxico utilizado en los equinos es la Fenilbutazona (AINE) (Goldman et al, 2008).

4.5.3 Micotoxinas

Aflatoxicosis:

Las aflatoxinas son un grupo de micotoxinas producidas principalmente por los hongos *Aspergillus flavus* y *A. parasiticus*. Otras especies productoras de aflatoxinas, incluidas *A. niger*, *A. ruber*, *A. wentii*, *Penicillium citrinum* y *P. frequentans*, se encuentran con menos frecuencia (Caloni y Cortinovic, 2011).

Químicamente, las aflatoxinas son restos de dihidrofurano o tetrahydrofurano fusionados a un anillo de cumarina. Las cuatro aflatoxinas principales son B1 (AFB1), B2 (AFB2), G1 (AFG1) y G2 (AFG2), cada una de las cuales se distingue por el color de su fluorescencia bajo luz ultravioleta. La contaminación por aflatoxinas puede ocurrir en una amplia variedad de alimentos, incluidos maíz, sorgo, cebada, centeno, trigo, maní, soja, arroz, semillas de algodón y diversos productos derivados de estos

alimentos primarios. La aflatoxina B1 es la más prevalente que se encuentra en caso de aflatoxicosis y es responsable de la toxicidad aguda, crónica, carcinogenicidad, teratogenicidad, genotoxicidad e inmunotoxicidad (Caloni y Cortinovic, 2011).

Como en otras especies, la aflatoxicosis en caballos afecta principalmente el hígado causando degeneración hepatocelular, necrosis y megalocitosis, así como proliferación de los ductos biliares y fibrosis. También se pueden observar enteritis hemorrágica y riñones pálidos con precipitados proteicos en túbulos renales (Riet-Correa et al., 2013). Los caballos que padecen aflatoxicosis presentan síntomas clínicos inespecíficos, como inapetencia, depresión, fiebre, temblor, ataxia y tos. Los hallazgos de la necropsia incluyen hígado marrón-amarillento con necrosis centrolobulillar, ictericia, hemorragia, exudados traqueales y orina marrón (Caloni y Cortinovic, 2011).

Se realiza el diagnóstico presuntivo de aflatoxicosis a través de datos epidemiológicos, signos clínicos, lesiones macroscópicas, y principalmente por la presencia de lesiones histológicas. El diagnóstico definitivo debe basarse en la detección de aflatoxinas en la comida y las lesiones histológicas características. Sin embargo, cabe señalar que el análisis de aflatoxinas de la muestra no es representativa de los alimentos si se consumieron durante las semanas o meses previos y que las lesiones histológicas no son específicas (Caloni y Cortinovic, 2011).

El principal diagnóstico diferencial es con intoxicación por plantas que contienen alcaloides pirrolizidínicos (*Senecio* spp., *Echium plantagineum*, *Erechtites hieracifolia* y *Crotalaria* spp. en América del Sur) (Caloni y Cortinovic, 2011).

Para el control de la aflatoxicosis, el alimento contaminado debe eliminarse inmediatamente de la dieta.

Para la prevención, es importante evitar alimentar a los animales con cultivos o subproductos que se han almacenado incorrectamente (Caloni y Cortinovic, 2011).

4.5.4 Plantas hepatotóxicas

Una planta tóxica es todo aquel vegetal que al ser consumido genera alteraciones fisiológicas y/o químicas en el organismo animal. Estos efectos pueden ser desde muy leves hasta provocar la muerte del animal. Los efectos negativos sobre la ganancia de peso y la producción láctea, por ejemplo, también son frecuentes.

Una planta tóxica es capaz de contener uno o más principios tóxicos. Si se trata de varios compuestos, éstos pueden o no estar relacionados químicamente. El principio tóxico puede ubicarse en cualquier parte de la planta (raíz, tallos, hojas, tubérculos) (Gonzales, 2012).

Intoxicación por plantas que contienen Alcaloides pirrolizidínicos:

En muchas partes del mundo, la intoxicación por alcaloides pirrolizidínicos (AP) constituye la principal causa de insuficiencia hepática crónica en caballos (Mair y Divers, 2009).

Son varias las plantas que contienen alcaloides derivados de la pirrolizidina, algunas de ellas son *Senecio jacobaea*, *S. vulgaris*, *S. formosus* (ámica), *Crotalaria spectabilis*, *C. agatiflora* (cascabelito, pajarito) y *Heliotropium* spp (Gonzales, 2012).

El *Echium plantagineum* o "flor morada", una planta muy común en Uruguay, contiene alcaloides pirrolizidínicos los cuales causa daño hepático crónico y fatal, que está asociado a un consumo prolongado del mismo, los monogástricos como el equino son más asociados a estos casos que los rumiantes (Sheppard y Smith, 2012).

La intoxicación por AP en caballos ocurre después de una exposición crónica, con tiempos de exposición que varían de 2 semanas a varios meses. La intoxicación puede ocurrir en cualquier época del año después del pastoreo o ingestión de heno o grano contaminado, porque las plantas frescas y secas se consideran tóxicas (Al-Dissi, 2015).

Las lesiones macroscópicas por la acción hepatotóxica incluyen: esteatosis, oclusión de conductos hepáticos -tejido conectivo proliferante-, necrosis y edema. No sólo es el hígado el que puede estar afectado, también se describen lesiones en pulmón, estómago, riñón e intestino, aunque con menor frecuencia e intensidad. La forma de intoxicación más predominante es la crónica. Los síntomas más comunes son: inapetencia, adelgazamiento, mucosas pálidas y luego ictericas.

Los equinos son la especie más susceptible, presentando trastornos nerviosos, inmovilidad, marcha vacilante y miembros cruzados al estar en pie (Gonzales, 2012). El curso clínico puede variar de varios días a varios meses, pero cuando ocurre suficiente daño hepático puede producir insuficiencia funcional, aparición de signos clínicos profundos de encefalopatía hepática y, en muchos casos, la muerte puede ser abrupta. El aparente inicio agudo de la enfermedad clínica generalmente representa la etapa final de una enfermedad crónica y progresiva. Los signos clínicos y la muerte pueden ocurrir hasta un año después de la ingestión del alimento contaminado (Mair y Divers, 2009).

Histológicamente, hay fibrosis difusa, necrosis hepatocelular, proliferación de ductos biliares y megalocitosis (Al-Dissi, 2015).

El diagnóstico de toxicosis por AP puede ser apoyado por los hallazgos clínicos patológicos, su patrón temporal y magnitud de la alteración. Dentro de los estudios paraclínicos, el aumento de la GGT sérica se asoció con signos clínicos y muerte. La actividad de la GGT en suero es útil para la detección de enfermedad hepática subclínica en caballos expuestos a AP bajo condiciones de campo (Robbinson y Gummow, 2015).

El diagnóstico diferencial de las toxinas que afectan al hígado equino incluye el trébol Alsike y la aflatoxicosis, ambas poco comunes en caballos (Al-Dissi, 2015).

Intoxicación por trébol Alsike

El trébol híbrido (*Trifolium hybridum* o trébol Alsike), es un trébol anual o bianual que se adapta mejor a suelos húmedos o mal drenados. Prefiere temperaturas más frías que el trébol rojo (*Trifolium pratense*), por lo que se adapta bien a las zonas bajas. No tolera la sequía ni las altas temperaturas. Tolerará un pH del suelo tan bajo como 5.0 (Casler y Undersander, 2019).

La intoxicación por trébol Alsike rara vez ocurre en caballos que pastorean o se alimentan de heno que contiene este tipo de trébol. El principio tóxico del trébol Alsike aún no se ha identificado. No se sabe si es un metabolito tóxico de la propia planta o una micotoxina producida por un hongo (*Cymodothea trifolii*) viviendo en la planta.

Tanto la fotodermatitis como la enfermedad hepática han sido reportadas con frecuencia. Los signos de enfermedad hepática pueden volverse aparente después de 2 semanas de consumo y cuando la dieta consta de al menos un 20% de trébol.

La probabilidad de envenenamiento es mayor cuando el pasto está muy cubierto con el trébol en plena floración durante la temporada de lluvias.

La enfermedad se caracteriza histopatológicamente por la presencia de hiperplasia biliar y fibrosis periportal sin una severa obstrucción biliar. El hígado de los caballos que mueren a causa de la enfermedad puede agrandarse notablemente con bordes redondeados, a veces con un peso del 5% del peso corporal o 25 kg en un caballo de 500 kg. En otros casos pueden tener hígados normales o incluso más pequeños de lo normal si hay fibrosis extensa (Divers y Barton, 2018).



Figura 13: Tipos de trébol. 1 y 2: trébol rojo (*Trifolium pratense*), 3: trébol blanco (*Trifolium repens*) y 4: trébol alsike (*Trifolium hybridum*) (adaptado de Martinson, Hovda y Murphy, 2007).

Identificación (Figura 13): el Trébol rojo (*Trifolium pratense*): presenta hojas trifoliadas (compuestas por tresfolíolos), de borde liso, y peludas. En su mayoría, las hojas exhiben una marca en forma de "V" blanca. La planta suele estar cubierta de vellosidades y produce flores de tonalidades que van del rojizo al morado. Trébol blanco: también cuenta con hojas trifoliadas, pero con márgenes dentados que se extienden hasta la base de la hoja. La mayoría de las hojas tienen una marca blanca en forma de "V" y muestran un envés brillante, con flores blancas. Trébol Alsike: las hojas presentan bordes finamente dentados, se extienden hasta la base y carecen de la marca en forma de "V", mostrando un envés opaco, con flores blancas (Martinson, Hovda y Murphy, 2007).

El *Trifolium hybridum* ha sido implicado como la causa de dos síndromes en el caballo. Uno de ellos, de curso agudo, es un cuadro de fotosensibilización hepatógena, que debe diferenciarse de otros agentes causantes de fotosensibilización. El otro es un síndrome crónico fatal que se conoce como "big liver disease" (enfermedad del hígado grande), y que se manifiesta por una pérdida progresiva de la condición corporal progresiva, signos de insuficiencia hepática y diversos grados de deterioro neurológico (Nation, 1989), y severa cirrosis biliar, con destrucción hepática y acumulación de tejido conectivo en el hígado.

4.6 Tratamiento para la Insuficiencia Hepática

Dado el gran número de funciones del hígado, y la variedad de la sintomatología, el manejo de la insuficiencia hepática es en gran parte mediante la terapia de sostén y sintomática, salvo en casos en que se confirma una etiología que requiera un tratamiento específico (Divers y Barton, 2018).

El objetivo básico del tratamiento es el mantenimiento del animal hasta que el hígado se regenere lo suficiente para poder cumplir con sus funciones de forma normal.

Afortunadamente, el hígado es un órgano que tiene una gran capacidad de regeneración y la mayoría de las enfermedades agudas no terminan en un fracaso.

En el caso de animales con Encefalopatía Hepática van a manifestar hipopotasemia y por ende se les debe de administrar líquidos intravenosos para corregir el déficit hídrico y el desequilibrio ácido-base o electrolítico, además debido a que hay una disminución de la glicemia también se aplica una infusión con dextrosa al 5%.

La hipopotasemia o alcalosis resulta en un incremento de amoníaco y mayor difusión del mismo en el SNC; por lo tanto, tratamientos con potasio o fluidos acidificantes puede ser beneficioso (Divers ,2015).

Para disminuir la hiperamonemia y las toxinas entéricas se incluye la administración oral de antibióticos, o Lactulosa (disminuye la producción del amoníaco por un aumento en la conversión de NH₃ en NH₄).

En determinadas situaciones se prefiere aportar una dieta baja en proteínas, antes que la administración de antimicrobianos y lactulosa, pero en caballos con enfermedad hepática crónica, estado mental normal y amoníaco en sangre normal se deben dar dietas con concentraciones de proteínas moderadas a normales.

Los antiinflamatorios como Flunixin Meglumine pueden ser beneficiosos en el tratamiento hepático.

En un caballo con encefalopatía hepática o enfermedad hepática crónica se maneja mejor mediante la manipulación de la dieta; la ración debe tener un alto contenido de carbohidratos y moderada en proteína, con una fuente de proteínas óptimamente rica en BCAA (Aminoácidos de cadena ramificada).

Los caballos con insuficiencia hepática pueden necesitar ser suplementados con Complejos Vitamínicos que contengan vitaminas B1, K1 y E y selenio, zinc y ácido fólico (Holecek,2013)

5. OBJETIVOS

Objetivo General:

1. Revisar la bibliografía sobre hepatopatías crónicas en equinos, dando mayor énfasis a las hepatopatías de origen tóxico.
2. Describir dos casos de hepatopatías crónicas fatales en dos equinos del mismo establecimiento.

Objetivos Específicos:

- Analizar la sintomatología clínica, los exámenes paraclínicos, y los hallazgos de necropsia e histopatología.
- Discutir críticamente los tratamientos implementados, y otros tratamientos posibles.
- Debatir otras alternativas de medios diagnósticos que se podrían haber implementado.
- Evaluar el diagnóstico presuntivo de hepatopatía crónica de origen tóxico, y establecer otros posibles diagnósticos diferenciales.

6. CASOS CLÍNICOS

6.1 CASO 1

Reseña:

Ambos equinos se encontraban en un establecimiento ubicado en el departamento de San José.

El caso 1 corresponde a un equino macho entero, raza Cuarto de Milla, nacido en 2006 (14 años al momento de la muerte). Peso aproximado 450 kg. En actividad como padrillo, utilizado mediante monta natural dirigida. Se alojaba en su piquete individual, en el establecimiento había una totalidad de 10 padrillos.

Motivo de consulta inicial:

Durante el mes de diciembre de 2018 el animal comenzó a manifestar sintomatología de decaimiento, adelgazamiento progresivo, y pelo hirsuto y descolorido. Las mucosas oculares y orales estaban congestivas (Figura 14). Ocasionalmente presentaba edema en distal de miembros y lesiones compatibles con fotosensibilización en manchas blancas en cabeza y patas. También se observó una pequeña miasis en la punta del pene, que se resolvió con tratamiento, y ocasionalmente había hemospermia.

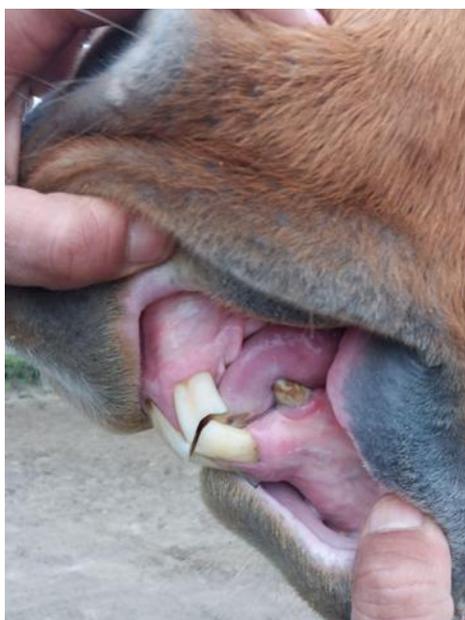


Figura 14: Mucosas congestivas del caso 1.

Anamnesis:

Ambiental: el padrillo vivía en un piquete, con agua ad libitum y recibía como alimento, fardos de alfalfa y/o pradera producidos en el establecimiento, y avena en grano en cantidades adecuadas a sus requerimientos.

En el otoño de 2018 había concurrido a un centro de monta para congelación de semen, sin presentar sintomatología alguna en ese período.

Examen clínico: sin anomalías en heces y orina.

Exámenes complementarios

Ecografía abdominal: sin alteraciones

Métodos paraclínicos: resultados en cuadro 1 y 2 **Coproparasitario:** resultado negativo para fasciola hepática.

Micro aglutinación en tubo (MAT) para diagnóstico de leptospirosis: No reactivo

Hemograma (Laboratorio de análisis clínicos, Hospital Veterinario, Fvet): se le realizó un primer hemograma el 13/12/18 donde no se hallaron alteraciones en los parámetros evaluados,

Funcional hepático: el 11/12/18 se realizó el primer examen, donde se vio un aumento del colesterol, y la GOT, la GGT y la FAS presentaron un incremento alarmante.

Tratamiento inicial

Tratamiento antiparasitario fasciolicida (mebendazole y closantel)

Se instauró tratamiento con antibióticos de amplio espectro (Penicilina G procaínica 22000 UI/kg intramuscular y Gentamicina 6,6mg/kg intravenoso cada 24 hs) y antiinflamatorio (Flunixin de Meglumine 1,1mg/kg durante 1 semana).

Se administraron protectores hepáticos (Hepaprot, 20ml por día endovenoso por 1 semana, y luego oral por 15 días más).

Se realizó un cambio de alimentación buscando incrementar ingesta de carbohidratos de fácil absorción y disminución de proteínas. El paciente se estabilizó, ganó algo de peso y mejoró el estado del pelo.

Evolución del caso:

Enero de 2019: (1 mes de evolución aproximadamente)

Control mediante examen clínico y métodos paraclínicos (ver cuadros 1 y 2): se le realizó un segundo hemograma el 24/01/19 donde se vio un aumento leve de los siguientes parámetros: eritrocitos, hemoglobina y hematocrito. También hubo una disminución leve en los linfocitos, el parámetro más afectado fue el volumen corpuscular medio el cual disminuyó significativamente

Funcional hepático: GOT, la GGT y la FAS continúan aumentadas.

Julio del 2019 (8 meses de evolución aproximadamente):

Vuelve a empeorar el estado general del animal, con decaimiento y deshidratación. Se realiza tratamiento de sostén (fluidoterapia, antiinflamatorios) y el equino mejora. En la paraclínica, GOT, GGT y FAS continuaban aumentadas.

Referido al Funcional renal que se realizó el 1/7/19 se observó un aumento significativo en los niveles de urea.

10 de octubre de 2019 (10 meses de evolución aproximadamente)

El animal se presenta con moderado edema en ventral de abdomen (Figura 15), prepucio y escroto. En la ecografía abdominal no se encuentran alteraciones ni líquido libre en el abdomen. Presenta un marcado decaimiento.

Dos días después el padrillo muere. Se realiza necropsia a aproximadamente 5 horas después de muerte, en malas condiciones ambientales (de noche, con tormenta eléctrica). Se remiten muestras para análisis histopatológico.



Figura 15: Edema en ventral de abdomen del caso 1.

Resumen de hallazgos de necropsia:

Evaluación de la cavidad oral: los dientes tenían las puntas de esmalte moderadas, que no causarían el mal estado general del caballo.

No se encontraron lesiones macroscópicas de tipo neoplásico en ningún órgano.

El tubo digestivo estaba aparentemente normal, con abundante ingesta. No se observaron lesiones en la mucosa del estómago; los linfonódulos mesentéricos se encontraban normales.

Se encontró una marcada hepatomegalia: el hígado pesó 17 kg, presentaba forma conservada, bordes lisos, no redondeados. La textura era muy firme al tacto y al corte, la coloración estaba amarronada, clara (figura 16). Presentaba algunas zonas de color blanco, puntuales, de aproximadamente 1.5 cm de diámetro distribuidas en la superficie del órgano. En la superficie y al corte del órgano se observa una trama marcada.

El bazo era de pequeño tamaño (Figura 17). Al corte (Figura 18), se observa una trama marcada de color blanquecino que involucra todo el órgano.

Cavidad torácica: El corazón pesó 7.5 kg; el ventrículo derecho midió aproximadamente 6 cm de espesor. La pared del ventrículo izquierdo tenía aproximadamente 2 cm de espesor. Las válvulas cardíacas se encontraban de aspecto normal. Se halló efusión pericárdica sanguinolenta, en cantidad moderada.



Figura 16: Aspecto de la superficie del hígado y de un corte. Se observa coloración clara y aspecto anormal.



Figura 17: Aspecto general del bazo



Figura 18: Corte del bazo.

Se remitieron al laboratorio DILAVE (Departamento de Montevideo), para examen histopatológico, muestras fijadas en formol 4% de los siguientes órganos:

- Pulmones
- Paredes de ventrículo izquierdo y derecho
- Riñones: secciones que abarcan todo el espesor cortico medular.
- Bazo, abarcando superficie e interior del órgano
- Hígado, porciones que abarcan superficie e interior del órgano, con algunas lesiones que se describieron más arriba
- Páncreas

Diagnóstico histopatológico (informe del Laboratorio, Anexo I):

Microscópicamente se observa en hígado leve infiltrado polimorfonuclear, proliferación canalicular de desarrollo sub agudo a crónico a nivel de espacio porta mientras que en el resto del parénquima se observan nódulos de degeneración y regeneración junto a fibrosis y necrosis perdiendo la arquitectura típica del órgano. En pulmón se observa congestión, edema junto a metaplasia septal. En ventrículo izquierdo, derecho y bazo no se observan lesiones de significancia patológica.

Conclusión

Las lesiones encontradas son características de una lesión hepática crónica de etiología toxica.

Resultados de los exámenes paraclínicos

Cuadro 2 **Hemogramas**

	Resultado del 13/12/18	Resultados del 24/01/19	Valores de Referencia
Eritrocitos	9,55mill/ul	14,50 mill/ul	6-12 mill/ul
Hemoglobina	17,4g/dl	19,6g/dl	10-18 d/dl
Hematocrito	48,7%	56,0%	32-48%
Volumen corpuscular medio	51,0fl	9,0fl	34-58 fl
Hemoglobina corpuscular media	18,2pg	13,4pg	13-19pg
Conc.de hemoglobina corpuscular media	35,7g/dl	34,4g/dl	34,0-37g/dl
Leucocitos	8,1mil/ul	8.6mil/ul	6-12mil/ul
Linfocitos%	32%	22%	25-60%
Neutrófilos totales %	62%	70%	30-75%
Neutrófilos banda%	0,0%		
Neutrófilos segmentados %	62%		
Eosinofilos%	2,0%	7%	1-10%
Basófilos%	0,0%	0%	0,0-3
Monocitos%	4%	1%	1-8%
Linfocitos	2,6mil/ul	1.892mil/ul	1,5-5mil/ul
Neutrófilos totales	5mil/ul	6.02mil/ul	3,0-6mil/ul
Neutrófilos banda	0,0 mil/ul		
Neutrófilos segmentados	5mil/ul		
Eosinofilos	0,20 mil/ul	0.602mil/ul	0,00-0,80 mil/ul
Basófilos	0,0 mil/ul	0mil/ul	0,0-0,3 mil/ul
Monocitos	0,30 mil/ul	0.086mil/ul	0,00-0,60 mil/ul
Plaquetas	156 mil/ul	441mil/ul	100,0-600 mil/ul

Cuadro 3**Funcionales hepáticos**

	Resultado del 11/12/18	Resultado del 24/01/19	Resultado 01/07/19	Valores de Referencia
Proteínas totales	5,7g/dl	6.6g/dl	5,8g/dl	5,9-8,4 g/dl
Albumina	3,4 g/dl	3.8g/dl	4,0g/dl	2,6-3,8 g/dl
Globulinas	2,30 g/dl	2.86g/dl	1,82g/dl	3,10-5,20 g/dl
Colesterol	164mg/dl	109mg/dl	105mg/dl	75- 130mg/dl
GOT	707u/dl	687U/l(199- 3074)	490u/dl	153-411u/dl
GGT		1347 u/l	1373u/l	7-25u/l
GPT	9u/dl	-	-	10 - 28 U/l
Fosfatasa Alcalina	5546u/dl	8932u/l	8586u/l	68-250u/dl
Bilirrubina total	1,09mg/dl	0.8mg/dl	-	0,00-3,5 mg/dl
Bilirrubina directa	0,17mg/dl	-	-	0,00-0,40 mg/dl
Bilirrubina indirecta	0,92mg/dl	-	-	0,00-2,00 mg/dl
Funcional Renal				
Urea	0,32g/l		26.66g/l	0,17-0,49g/l
Creatinina	1,1mg/dl		1.0mg/gl	0,9-1,7mg/dl
Ácidos Biliares			37.2 umol/l	8,8umol/l

6.2 CASO 2

Reseña

Equino hembra, nacida el 15/11/2005 (14 años al momento de la muerte), de raza Cuarto de milla definitivo, peso 430 kg. Era una yegua multipara, a la que le costaba mantener una buena condición corporal, a pesar del estado correcto de la dentadura. La misma convivía con 60 equinos hembra que formaban parte de la manada.

Motivo de consulta inicial

En octubre de 2019 (al inicio de temporada de servicios), se presenta con cuadro de dermatitis con costras en regiones blancas de miembros y cara (Figura 19), con menor intensidad en la cara. Hasta el momento estaba en pradera ya que la yegua presentaba pobre estado corporal. Por esta presentación clínica y por el antecedente en el predio de animal con hepatopatía de desenlace mortal, se realiza funcional hepático encontrándose alteraciones severas que indican un mal pronóstico (resultados más adelante, cuadro 4).

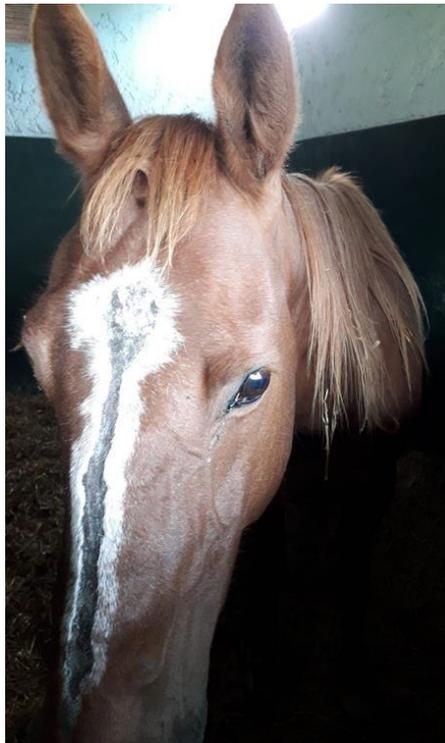


Figura 19: Dermatitis con costras en región blanca de la cara del caso 2.

Anamnesis

Anamnesis ambiental: La yegua se encontraba en condiciones de pastoreo, campo natural y ocasionalmente en praderas de trébol, lotus y festuca.

En la temporada 2018 quedó preñada, pero perdió gestación gemelar. Anamnesis Sanitaria: fue desparasitada en primavera del 2018 con Ivermectina+Praziquantel.

Tratamiento inicial: se instaura tratamiento oral e intravenoso con protectores hepáticos (Hepaprot), IV por 5 días con una dosis de 20ml por día luego oral diez días más, antiinflamatorios (Flunixin de Meglumine 1,1mg/kg) y antibióticos (penicilina G procainica 22000U/kg intramuscular y Gentamicina 6,6mg/kg intravenoso cada 24 hs) por lesiones de piel que comienzan a exudar y sangrar. Se complementa el

tratamiento con cuidados locales de las lesiones cutáneas con violeta de genciana e incluso siendo necesario vendar un miembro ante el desprendimiento de costras. En una ocasión, se debió realizar tratamiento de sostén con suero intravenoso, glucosa, aminoácidos y vitaminas, y electrolitos orales por 3 días.

El animal se mantenía al resguardo de la luz solar durante el día, en box o en cobertizo, alimentándose con fardo de alfalfa y 2 raciones diarias de avena con maíz.

Evolución del caso clínico:

A lo largo de los meses de octubre y noviembre de 2019:

Las lesiones cutáneas (Figura 20) y el estado corporal del animal van desmejorando progresivamente. Mantuvo apetito, pero presentaba el sensorio deprimido. Las mucosas orales y oculares se presentaban congestivas. Los parámetros generales (Frecuencia Cardíaca, Frecuencia Respiratoria, Temperatura) se mantenían normales, nunca hubo pirexia y las mucosas estaban progresivamente más oscuras, de color ladrillo. Además, presentaba deshidratación moderada casi constante a pesar de que tomaba agua con normalidad. El 14/11/2019 se realizó un funcional hepático y hemograma de control donde se mostró empeoramiento y alteración de otros parámetros previamente normales (Cuadro 3 y 4).



Figura 20: Lesiones a nivel cutáneo del caso 2.

En diciembre de 2019:

Se observa al animal con peor estado mental, aletargamiento, búsqueda de oscuridad (Figura 21). El 5/12 cae en decúbito (a las 18 horas) y muere (entre las 20 y 22 horas), permaneciendo previamente, según relato del personal del establecimiento, en estado estuporoso por aproximadamente 2 horas. Se realizó necropsia el día 6/12 a la 5 am (7 horas post mortem) y se extrajeron muestras para realizar histopatología.



Figura 21: Caso 2: pérdida de peso, depresión, aletargamiento, búsqueda de oscuridad.

Informe de necropsia:

A la necropsia se encontró un hígado de gran tamaño (Figura 22), de 14 kilogramos de peso (3% aproximado del peso de la yegua). La consistencia era muy firme, pero con forma conservada, sin nódulos ni masas. Al corte, se observan ductos biliares engrosados (Figura 23) y de consistencia dura, y en las vías biliares de mayor tamaño se observa acumulación de sustancia mucoide de color amarillento-verdoso. Los ductos biliares, a la salida del colédoco, se muestran como una zona nodular muy firme y no se encuentran cálculos biliares.

No hay cantidades significativas de líquido libre en el abdomen. A nivel mesentérico se observan hemorragias.

Los linfonódulos cecales y del colon mayor se encuentran aumentados de tamaño. La mucosa de ciego y colon aparenta ser normal. El contenido intestinal es normal.

El riñón izquierdo peso 1.3 kg y el derecho 1.7 kg; su estructura estaba aparentemente normal.

El pulmón que quedó del lado superior (animal muerto en decúbito) mostraba regiones de color más claro, dicha sección fue remitida al laboratorio.

El resto de los órganos no muestran alteraciones.



Figura 22: Hígado de gran tamaño del caso 2.



Figura 23: En esta fotografía se puede observar los ductos biliares del caso 2.

Se remitieron al laboratorio DILAVE (Departamento de Treinta y Tres), para examen histopatológico, muestras fijadas en formol 4% de los siguientes órganos:

- hígado con salida ductos biliares, colédoco, duodeno
- pared del colon y linfonódulos mesentéricos del colon
- pared del ciego
- bazo
- pulmón

Resultados del Diagnóstico histopatológico (informe del Laboratorio, Anexo II).

Microscópicamente, el hígado presenta una pronunciada proliferación de tejido fibroso denso alrededor y en la pared de los grandes conductos biliares lobares. La mucosa de los conductos está hiperplásica y ulcerada con focos inflamatorios neutrofilicos dispersos, y en la luz hay restos celulares necróticos y bilis, pero no se observan parásitos ni microorganismos.

En el parénquima hay una severa fibrosis y reacción ductular hiperplásica que conecta entre si las triadas portales y delimita más o menos nítidamente los lobulillos hepáticos convencionales ("hígado de cerdo").

El tejido fibroso no penetra los lobulillos ni invade las sinusoides. Hay una severa colestasis ductular y hepatocítica y los hepatocitos presentan degeneración plumosa y vacuolar. No se encontró en ningunos de los cortes histológicos la presencia de megalocitosis, descartando o haciendo muy improbable la intoxicación por *Senecio* spp. Las lesiones histopatológicas corresponden a una severa hiperplasia y fibrosis biliar crónica o cirrosis hepática biliar (Figura 24). Las lesiones son muy similares y altamente sugestivas de la intoxicación crónica por *Trifolium* spp. conocida como "Alsike clover disease".

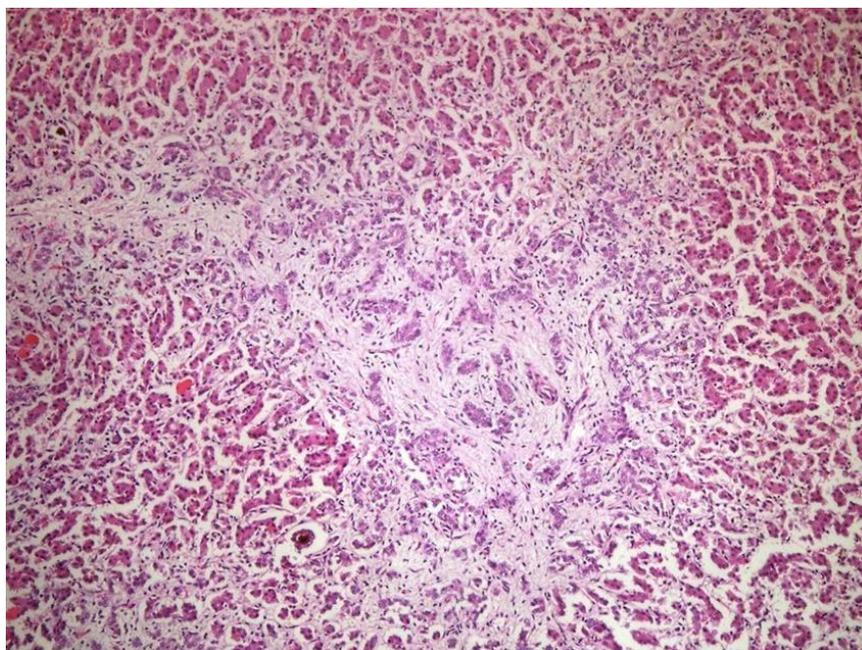


Figura 24: Aspecto histológico del hígado: colangiopatía fibrosa, fibrosis y proliferación ductal (Fotografía Dr. Fernando Dutra).

Otros métodos diagnósticos:

El establecimiento recibió integrantes de la cátedra de Toxicología de la Fvet (14/11/19) que recorrieron todos los potreros donde vivieron ambos equinos, encontrándose múltiples plantas tóxicas, pero ninguna de ellas en cantidades que expliquen este cuadro. Informe adjunto en **ANEXO III**.

Resultados de los exámenes paraclínicos

Cuadro 4

Hemograma del 14/11/19

	Valor	Valores de referencia
Leucocitos	14100./mm ³	6000,0-12000/ mm ³
Linfocitos	1410/mm ³	1500,0-5000/mm ³
Neutrófilos	12126/mm ³	3000,0-6000/mm ³
Monocitos	141/ul	0,00-600/ul
Eosinofilos	28/ul	0,00-800/ul
Basófilos	141/ul	0,00-300/ul
Linfocitos%	10%	25,0-60%
Neutrófilos %	86%	30,0-75%
Monocitos %	1%	1-8%
Eosinofilos%	2%	1-10%
Basófilos%	1%	0-3%
Eritrocitos:	10,66mill/ul	6,00-12mill/ul
Hemoglobina	14,6g/dl	10,0-18g/dl
Hematocrito	52,1%	32,0-48%
MCV	48,9fl	34,0-58fl
MCH	13,7pg	13,0-19pg
MCHC	28,0g/dl	34,0-37,0g/dl
RDW-CV	20,8%	16,3-19,3%
Plaquetas	533000,0/ul	100000,0-600000,0/ul
MPV	7,3fl	

Cuadro 5**Funcionales hepáticos**

	Resultado del 22/10/19	Resultado del 14/11/19	Valores de referencia
Albumina	3,1g/l	2,8g/dl	2,9-3,8g/dl
Globulinas	4,83g/l	4,93g/l	
Proteínas totales	7,9g/dl	7,7g/dl	5,9-7,6g/dl
Fosfatasa Alcalina	6125u/l	10409u/l	68-260u/l
GOT	737ul/l	918ul/l	199-374ul/l
Gamma GT	1602ul/l	2223ul/l	7-25ul/l
Colesterol	80mg/dl	73mg/dl	75-130mg/dl
Bilirrubina total	0,7mg/dl	2,9mg/dl	0,5-2,5mg7dl
Bilirrubina directa	-	1,6mg/dl	0,0-0,4mg/dl
Bilirrubina Indirecta	-	1,30mg/dl	

7. DISCUSIÓN:

7.1 Diagnóstico presuntivo de hepatopatía

Aunque los animales presentaban síntomas inespecíficos, se sospechó de que se trataba de un cuadro de origen hepático. En el caso del padrillo, por la coloración de las mucosas, que se presentaban congestivas a ictericas, y por la pérdida progresiva de peso. En el caso de la yegua, las lesiones de fotosensibilización y el antecedente del padrillo orientaron el presuntivo a enfermedad hepática.

Otras herramientas que fueron de utilidad para llegar a un diagnóstico confirmatorio de un cuadro hepático fueron los exámenes paraclínicos, específicamente el funcional hepático y el enzimograma, y la medición de ácidos biliares.

En el enzimograma hepático de ambos equinos se observó un aumento importante marcado de la FAS y GGT y un aumento significativo de la GOT.

En el hígado, la GGT se encuentra específicamente en las superficies canaliculares de los hepatocitos y en las células epiteliales biliares, y no es común encontrar hepatopatía significativa en caballos sin un incremento de la GGT (Ambrojo et al, 2013).

En un estudio de casos de equinos con intoxicación con alcaloides pirrolizidínicos en el noreste argentino (Micheloud, Merep, Tomas, Perotti y Schuff, 2017) se estudiaron los resultados de los funcionales hepáticos y se observó un aumento de GGT y FAS. Al comparar estos resultados con los de nuestros casos, observamos que hubo un aumento 3 veces mayor de GGT en nuestros casos que en los del estudio. Los aumentos de esta enzima tienden a ser más persistente en enfermedades crónicas especialmente cuando presentan colestasis (Divers y Barton, 2018).

En el caso de la FAS, los equinos de nuestro caso clínico presentaron esta enzima 9 veces más elevada respecto a los caballos argentinos (Micheloud, Merep, Tomas, Perotti y Schuff, 2017). La FAS no es tan específica como indicador de daño hepático en comparación con la GGT, ya que también está asociada a alteraciones en placenta, huesos e intestino (Liphook Equine Hospital, 2015).

La FAS aumenta después de 48 hr de daño hepático, y el aumento suele ser mayor en colestasis que en el daño hepatocelular (Ambrojo et al., 2013).

Teniendo en cuenta los aumentos considerables de ambas enzimas, se pudo determinar que se trata de una enfermedad hepática grave.

En la GOT vimos resultados similares al estudio mencionado, en el cual los niveles de la misma eran altos. La GOT (AST) no es específica de las enfermedades hepáticas, porque también se encuentra en el músculo estriado, intestino, riñón y eritrocitos (Ambrojo et al, 2013).

De todas maneras, en caso de enfermedad hepática, los niveles suelen estar elevados. (Liphook Equine Hospital, 2015).

Dentro del funcional hepático otro parámetro importante que se evaluó fueron los ácidos biliares. El mismo sólo fue evaluado en el padrillo y se hallaron valores muy altos. Se triplicó el valor respecto al normal.

La principal limitante de la utilidad de la estimación de ácidos biliares séricos es que la enfermedad hepática debe ser bastante grave antes de que se detecten concentraciones elevadas, y la mayoría de los casos de enfermedad hepática tienen una concentración de ácidos biliares séricos normales en el momento de la presentación inicial (Liphook Equine Hospital, 2015).

Casos de hepatopatía con concentraciones séricas de ácidos biliares superiores a 20 mmol/L tienen menos probabilidades de sobrevivir que aquellos con valores más bajos, y casos crónicos con concentraciones de ácidos biliares por encima de 100 mmol/L son

casi siempre fatales (Liphook Equine Hospital, 2015).

En relación a la medición de la Bilirrubina en el padrillo no se encontraron alteraciones en los valores del funcional hepático, y en el caso de la hembra se evidencio un leve aumento de la Bilirrubina directa que no fue significativa. Sin embargo, este pigmento no es un indicador sensible de la función del hígado y puede ser normal en muchos casos, especialmente con enfermedad crónica (Tallon y McGovern, 2020).

7.2 Diagnóstico presuntivo de hepatopatía crónica y pronóstico

Determinamos que se trataba de una patología de carácter crónico sobre todo en el caso de Equino 1 ya que se fue observando un deterioro progresivo del estado corporal acompañado de depresión, y aparición signos de fotosensibilización (Divers, 2012); a diferencia de un cuadro agudo en el cual se manifiesta de forma más repentina. La yegua tuvo un deterioro más rápido y manifestó otros síntomas como la encefalopatía hepática.

En los análisis de la función hepática los valores de las enzimas indicadoras de daño hepático GOT, GGT y FAS tienden a mantenerse elevados en los sucesivos estudios, lo que indicaría que se está frente a un proceso crónico, en cambio una patología aguda los valores tienden a aumentar, pero posteriormente presentarían un descenso (Satué, Pastor, Chicharro y Gardón, 2022). Además de esto, la ventaja de realizar análisis sucesivos es que nos permite ir viendo su evolución y monitorizar al animal. La realización de estos exámenes nos permitió determinar un pronóstico de reservado a grave.

7.2.1 En búsqueda de la etiología de la enfermedad

Descarte de presuntas etiologías

En base a la anamnesis se constató que los animales estaban separados, no tenían ningún tipo de contacto, de esta forma podríamos descartar alguna enfermedad de índole infeccioso que se transmitiera por contacto directo. A su vez es importante remarcar que se trató de casos aislados e individuales, y separados en el tiempo.

Por otra parte, se remitieron muestras del padrillo para el diagnóstico serológico de leptospirosis, mediante MAT (micro aglutinación en tubo), y para coproparasitario para diagnóstico de Fasciola hepática, y ambos tuvieron resultados negativo, pudiendo descartar estas enfermedades.

Sabiendo las posibles etiologías de cuadros hepáticos crónicos, y en base a la anamnesis que nos permitió descartar patologías infectocontagiosas, supusimos que se trataba de una patología de índole tóxico.

Posterior a la muerte de ambos animales se realiza la necropsia, en la cual se observaron alteraciones indicativas de daño hepático crónico como la fibrosis, cirrosis, hepatomegalia, engrosamiento de ductos biliares.

En la histopatología se encontraron lesiones que confirman que se trata de un cuadro crónico, cuya causa más probable sea una intoxicación.

A causa de esta suposición se contactó a la catedra de toxicología de la Facultad de Veterinaria para que realizaran una recorrida en el establecimiento en búsqueda del agente causal. Dentro de los especímenes hallados en el establecimiento los de mayor importancia fueron: Senecio spp, Echium plantagineum debido a que se relacionan con cuadros hepáticos crónicos, y Ammis spp por causar fotosensibilización. Es de destacar que ninguna de las plantas se encontró en grandes cantidades, lo cual hace pensar que no fueron la causa de las intoxicaciones.

En el caso particular del Senecio spp y Echium plantagineum, se descartaron además como etiología a partir del resultado del análisis histológico, en el cual no se encontró

la presencia de megalocitosis, haciendo muy improbable la intoxicación por dichas plantas. Las plantas que contiene alcaloides pirrolizidínicos, histológicamente producen fibrosis difusa, necrosis hepatocelular, proliferación de ductos biliares y megalocitosis (Al-Dissi, 2015).

Hipótesis sobre posibles agentes causales

El cuadro clínico que presentaron los equinos, y el análisis post mortem, donde se vio un claro aumento del tamaño del hígado, con bordes redondeados y lisos, coinciden con lo descrito para la enfermedad causada por el trébol Alsike o "trébol híbrido".

Sin embargo, durante la recorrida de la Unidad académica de Toxicología no se halló el trébol. En el análisis histopatológico también se determinó que el agente causal podría haber sido el trébol Alsike. No hay diagnósticos confirmados de esta enfermedad en nuestro país.

La intoxicación por trébol Alsike es una de las patologías hepatotóxicas asociados a los pastos más comunes vistas en algunas áreas del noreste de Estados Unidos y en algunas provincias de Canadá (Ontario, Quebec, Alberta); también se ve en Europa (Kathleen, 2015). El principio tóxico causante de la enfermedad por intoxicación por trébol Alsike aún no se ha identificado. No se sabe si es un metabolito tóxico de la propia planta, o una micotoxina producida por un hongo (*Cymodothea trifolii*) viviendo en la planta (Divers y Barton, 2018).

Se contactó una docente de la Facultad de Agronomía para consultarle acerca de la situación del trébol Alsike en Uruguay, quien reportó que no es una especie común en nuestro país (comunicación personal con Ing. Agr. Sylvia Saldhana).

El trébol híbrido (*Trifolium hybridum*) es un trébol anual o bianual que se adapta mejor a suelos húmedos o mal drenados. Prefiere temperaturas más frías que el trébol rojo, por lo que se adapta bien a las zonas bajas. No tolera la sequía ni las altas temperaturas. Tolerará un pH del suelo tan bajo como 5.0 (Casler y Undersander, 2019).

Otra alternativa que nos planteamos fue una intoxicación por el hongo *Cymodothea trifolii*, el cual además de infectar el trébol Alsike, también se ha comprobado que puede infectar la alfalfa. El *Cymodothea trifolii* es un hongo que causa la enfermedad de la "mancha negra" o "mancha de hollín" del trébol y alfalfa, y también se ha relacionado con el desarrollo de enfermedades hepáticas en los caballos (Petersen y Schott, 2005).

Esta hipótesis alternativa surge a partir de que ambos animales se alimentaban de alfalfa, en el caso del padrillo, se alimentaba con fardos y la yegua en pradera natural junto con el resto de la manada. Pero dichos alimentos no fueron analizados específicamente, por lo cual no podemos confirmar esta hipótesis. Por otra parte, otros animales del establecimiento que recibieron la misma alimentación, no presentaron síntomas, lo cual representa interrogantes.

Otros medios diagnósticos

Pensamos que podría haber sido de utilidad la realización de biopsia hepática, ya que es un método diagnóstico sensible y específico para la insuficiencia hepática en el caballo, que quizás nos habría permitido ver algunas de las lesiones ante mortem. La biopsia puede proporcionar un diagnóstico definitivo, establecer un pronóstico y evaluar la respuesta a la terapia con muestreo repetido (Musterman, 2019).

Sin embargo, es una técnica que no es utilizada en nuestro país por la disponibilidad de insumos para su realización, por los costos de los mismos, y porque no hay capacitación en esta técnica para los veterinarios

Evaluación del tratamiento realizado.

Dentro de otras alternativas de tratamiento que se podrían haber hecho, sería un manejo más estricto de la dieta. Se recomienda administrar dietas bajas en proteínas

para enfermedades hepáticas que causan niveles altos de amoníaco en sangre o signos de encefalopatía hepática, y dietas con elevada cantidad de carbohidratos y proteína de moderadas a normales (Divers y Barton, 2018). Teniendo en cuenta que los animales estaban consumiendo una dieta con elevada concentración de proteínas, como los fardos de alfalfa, creemos que se podía haber implementado el uso de otra fuente de forraje.

De todas formas, a pesar de proponer dichas alternativas de tratamiento, creemos que las medidas de tratamientos realizados a estos animales fueron acertadas teniendo en cuenta los signos que presentaban los animales, y también tener en cuenta que eran animales de alto valor reproductivo.

Además, debemos tener en cuenta que cuando se está frente a un cuadro hepático crónico los síntomas aparecen cuando el hígado está comprometido, y el pronóstico es de reservado a grave (Divers y Barton, 2018).

Acciones a futuro en un establecimiento con estos antecedentes

En cuanto al manejo de pasturas, es importante realizar un control de malezas (en especial *Senecio* spp. y *Echium plantagineum*) previo al corte de la pastura a enfardar. También se controla la maleza aplicando un herbicida acorde a la planta que se encuentre en el predio, ya que si no puede verse dañada la pastura.

En este establecimiento se realizaron fardos de alfalfa. Se deben tomar precauciones en el proceso de enfardado y almacenamiento, a fin de evitar la contaminación de los fardos con hongos.

Durante el enfardado, es importante asegurarse que la enfardadora comprime bien el material, evitando el ingreso de agua. Para el almacenamiento, se deben elegir lugares altos, y se debe evitar el estancamiento del agua entre los fardos. Los fardos deben alinearse y colocarse unos junto a otros, evitando que ingrese agua por los lados. Un fardo bien hecho se apoya solo una cuarta en el piso.

Segundo punto, elegir lugares altos para depositarlos, hacer un caballete para que el agua se vaya rápido y no se estanque, también es importante taparlos y colocarlos en línea, bien apretados entre ellos para que no les entre el agua, y quemar los costados de los fardos almacenados a “cielo abierto” haciendo circular el agua, estas prácticas determinarán su buena conservación. (Pauletti y Bueno, s,f)

Teniendo en cuenta estos casos clínicos, se deberá estar atento a detectar signos clínicos en etapas tempranas de las enfermedades, para poder actuar lo antes posible. Para ello es necesario capacitar al personal que trabaja en el campo diariamente para que pueda detectar síntomas precoces de enfermedad y alertar al veterinario.

8. CONCLUSIONES

En conclusión, se identificaron casos de hepatopatías de origen presuntamente tóxico, con una aparición poco común. A pesar de los esfuerzos realizados para obtener un diagnóstico definitivo, no fue posible alcanzarlo.

Se observó que los cuadros clínicos eran compatibles con la intoxicación por trébol Alsike, un fenómeno que no cuenta con registros en Uruguay. Esto subraya la importancia de continuar investigando y documentando este tipo de intoxicaciones en el país

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ambrojo, K. S., Gardon, J. C., & Muños, A. (2013). Use of Laboratory Testing to Diagnose Liver and Biliary Dysfunction in the Horse. *Journal of Gastroenterology and Hepatology Research*, 2(10), 807-813.
- Al-Dissi, A. (2015). Toxicology for the Equine Practitioner. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 1-11.
- Barton, M. H. (2005). Disorders of the liver. En Reed, S. M., Warwick, M., & Debra, C. (Eds.), *Equine internal medicine* (pp. 951-993). St. Louis, Missouri, USA: Ed. Saunders.
- Bergero, D., & Nery, J. (2008). Hepatic disease in horses. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 92, 345-355.
- Budras, K.-D., Sack, W. O., & Röck, S. (2009). *Anatomy of the horse* (6th ed.). Schlütersche
- BRUNETON J. *Plantas Tóxicas*. Ed. Acribia. 527 p. 2001 Brazil, T. J., Taylor, F. G. R., & Hillyer, M. H. (2010). *Diagnostic Techniques in Equine Medicine* (Second Edition). Elsevier Limited.
- Caloni, F., & Cortinovis, C. (2011). Toxicological effects of aflatoxins in horses. *The Veterinary Journal*, 188, 270–273.
- Casler, M. D., & Undersander, D. J. (2019). Identification of Temperate Pasture Grasses and Legumes. In P. Sharpe (Ed.), *Horse Pasture Management* (1st ed., pp. 11-35). Wisconsin: Elsevier.
- Casteel, S. W. (2001). Metal toxicosis in horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 17(3), 517-527.
- Cullen JM. Hepatobiliary system. In: Zackary JF, McGavin MD, eds. *Pathologic basis of veterinary disease*. 5th ed. Maryland Heights, MO: Mosby Elsevier; 2011. p 405.
- Divers, J. T. (2012). Diagnosis and treatment of acute liver failure in horses. *Proceedings of the 51st British Equine Veterinary Association Congress, BEVA, Birmingham, United Kingdom*, p. 99.
- Divers, J. T., & Barton, M. H. (2018). Disorders of the Liver. En Reed, S. M. (Ed.), *Equine Internal Medicine* (Fourth Edition) (pp. 843-887). St. Louis, Missouri, USA: Ed. Saunders.
- Divers TJ. The equine liver in health and disease, Frank J Milne Lecture. In: *Proceedings 61st. Las Vegas: Annual American Association of Equine Practitioners; 2015:66*
- Ethell, M. T., Andrex, J. D., Hohdson, D. R., & Rose, R. J. (2000). Alimentary System. En R. Rose & D. Hodgson (Eds.), *Manual of Equine Practice* (2da ed., pp. 273-339). USA: Saunders.
- Frank, C., Madden, J. D., & Duncan, C. (2015). Field Necropsy of the Horse. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 1-13.
- García y Santos, C. (s.f.). Fotosensibilización [Manuscrito inédito]. Unidad Académica de Toxicología, Departamento de Patología, Facultad de Veterinaria, Udelar.

- Goldman L, Ausiello DA, Arend W, et al. Cecil textbook of medicine. 23rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008.
- González Mantilla, J. F. (2012). Principios de toxicología veterinaria. Bogotá: Laboratorios Erma.
- Hall JE. The liver as an organ. In: Hall JE, ed. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 12th ed. Philadelphia; 2011:837.
- Holecek M. Branched-chain amino acids and ammonia metabolism in liver disease: therapeutic implications. *Nutrition*. 2013;29(10):1186
- Johns IC, Sweeney RW. Coagulation abnormalities and complications after percutaneous liver biopsy in horses. *J Vet Intern Med*. 2008;22:185
- Kathleen, M. A. (2015). 61st Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners (Vol. 61, pp. 1-568).
- Lakritz J, Winder BS, Noorouz-Zadeh J, et al. Hepatic and pulmonary enzyme activities in horses. *Am J Vet Res*. 2000;61(2):152
- Liphook Equine Hospital. (2015). Investigating Liver Disease. Recuperado de <https://liphookequinehospital.co.uk/wp-content/uploads/Investigating-Liver-Disease.pdf>
- Mair, T. S., & Divers, T. J. (2009). Liver Diseases and Liver Failure. En M. A. White (Ed.), *Equine Acute Abdomen* (2da ed., pp. 162-188).
- Manso Díaz, G. (2020, marzo 11). Abordaje práctico a la ecografía a el caballo de cólico. En Aula Equus UCO, VIII Ecografía del cólico equino. Recuperado de <https://www.youtube.com/watch?v=myUOMQv6q3U>
- Martinson, K., Hovda, L., & Murphy, M. (2007). Plants Poisonous or Harmful to Horses in the North Central United States. University of Minnesota Extension, 1-44.
- Meyer DJ, Raquel M. The liver. In: Walton RM, ed. *Equine clinical pathology*. John Wiley & Sons; 2013:71
- Micheloud, J. F., Merep, P., Tomas, R. H., Perotti, M., & Schuff, C. (2017). Intoxicación de equinos por Senecio en el noroeste argentino. *Revista de Veterinaria*, 28(2), 126- 131.
- Musterman, A. S. (2019). Spleen and Liver. En J. A. Auer, J. A. Stick, J. M. Kummerle, & T. Prange (Eds.), *Equine Surgery* (5ª ed., pp. 505-520). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Nation, N. P. (1989). Alsike clover poisoning: A review. *Canadian Veterinary Journal*, 30, 410-415.
- Pauletti, M & H, B (s.f). Alfalfa, manejos para su buena utilización y para la producción de reserva de calidad. Recuperado de https://planagropecuario.org.uy/uploads/magazines/articles/186_2877.pdf
- Petersen, A. D., & Schott, H. C. (2005). Cutaneous Markers of Disorders Affecting Adult Horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 324-338.
- Radostis, O. M., Gay, C. C., Blood, D. C., & Hinchcliff, K. W. (2002). *Medicina Veterinaria. Tratado de las enfermedades del ganado bovino, ovino, porcino, caprino y equino* (Vol. 1). Madrid,

España: Novena Ed.

Riet-Correa, F., Rivero, R., Odriozola, E., Adrien, M., Medeiros, R. M. T., & Schild, A. L. (2013). Mycotoxicoses of ruminants and horses. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 25(6), 693-708.

Robinson, B., & Gummow, B. (2015). A field investigation into a suspected outbreak of Pyrrolizidine alkaloid toxicosis in horses in western Queensland. *Preventive Veterinary Medicine*, 118, 378–386.

Satué, K. P., Pastor, L. M., Chicharro, D., & Gardón, J. C. (2022). Hepatic Enzyme Profile in Horses. Recuperado de: <https://www.mdpi.com/2076-2615/12/7/861>

Schumacher, J., & Moll, H. D. (Eds.). (2006). *A manual of equine diagnostic procedures*.

Teton NewMedia.

Sheppard, A. W., & Smith, M. (2012). *Echium Plantagineum L.-Paterson's curse*. In M. Julien (Ed.), *Biological control of weeds in Australia* (pp. 211-??). Melbourne: CSIRO.

Smith B, ed. *Large animal internal medicine*. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 2003

Tallon, R., & McGovern, K. (2020). Equine liver disease in the field. Part 1: approach. <https://doi.org/10.12968/ukve.2020.4.1.14>, 4(1), 14-18.

Uhlar CM, Whitehead AS. Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. *Eur J Biochem*. 1999;265(2):501.

Uruguay XXI. (2021). Promociones de inversiones, exportaciones e imágenes país. Sector ecuestre Uruguay. Recuperado de: <https://www.uruguayxxi.gub.uy/es/centro-informacion/articulo/sectorecuestre/#:~:text=Uruguay%20se%20encuentra%20en%20el,un%20equino%20cada%20ocho%20personas>

West, H. J. (1996). Clinical and pathological studies in horses with hepatic disease. *Equine Veterinary Journal*, 28(2), 146-156.

10. ANEXOS

Anexo I. Diagnóstico histopatológico (informe del laboratorio) del caso 1.

 <p>MINISTERIO DE GANADERÍA, AGRICULTURA Y PESCA</p>	INFORME DE RESULTADO	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Ratto</p>
F-PAT 011	Diagnóstico Patológico Integral	Revisión 02

Histopatología Dra. C. Easton Dra. F. Pieruccioli Dr. J. Armua	Ficha N°: 86225 ODTPR 58757	Recepción: 31/10/2019
Bacteriología Dra. N. Negrin Dra. A. Suanes Dra. X. Balaberry Dra. V. Macchi	Profesional: María José Estradé Echegula	Fax:
Patología Clínica Dr. G. Uriarte	Productor:	DICOSE:
Toxicología Dra. S. Collazo	Paraje:	Departamento: Montevideo
Biotechnología Dra. V. Gayo Dr. A. Juambeltz Dra. V. Goldberg	Especie: Equino Raza: Cuarto de milla	Edad: 13
Parasitología Dra. M.A. Solari Dr. U. Cuore Dra. D. Martínez	Alteraciones Observadas: Hepatopatía crónica Materiales remitidos: Órganos en formol	
Lab. Regionales: Paysandú Dr. R. Rivero Dr. E. Glanzechini Dra. A. Zabala Dra. C. Mattos	RESULTADO: Son remitidos al laboratorio muestras de hígado, pulmón, riñón, bazo, ventrículo izquierdo y ventrículo derecho. El material se encuentra fijado en formol al 10% y procesado para su tinción con la coloración de hematoxilina y eosina para posterior estudio microscópico.	
Tacuarembó Dra. F. López Dra. F. Buroni	Diagnóstico histopatológico: Microscópicamente se observa en hígado leve infiltrado polimorfonuclear, proliferación canalicular de desarrollo sub agudo a crónico a nivel de espacio porta mientras que en el resto del parénquima se observan nódulos de degeneración y regeneración junto a fibrosis y necrosis perdiendo la arquitectura típica del órgano. En pulmón se observa congestión, edema junto a metaplasia septal. En ventrículo izquierdo, derecho y bazo no se observan lesiones de significancia patológica.	
Treinta y Tres Dr. F. Dutra Dra. C. Briano Dr. A. Benavente Dr. M. Pereira	Conclusión <ul style="list-style-type: none"> Las lesiones encontradas con características de una lesión hepática crónica de etiología toxica 	
Responsables del diagnóstico Histopatológico: Dra. Cristina Easton/ Dra. Florencia Pieruccioli/Dr. Joaquín Armua		
Fecha del informe: 31/10/2019		
//Programa de vigilancia de Encefalopatía Espongiforme Bovina – Sección Histopatología El estudio de casos con sintomatología nerviosa de bovinos mayores de 24 meses, donde se remita sistema nervioso central con tronco encefálico completo será SIN COSTO. Consultas: 22204000 Interno 151108		

Anexo II. Resultados del Diagnóstico histopatológico (informe del Laboratorio) del caso 2.



Ministerio
de Ganadería,
Agricultura y Pesca



Laboratorio de Treinta y Tres
Informe de resultados de Ficha nº 19229

Jueves, 14 de mayo de 2020

Dr/a. María José Estradé Echegúfa

Echevarriarza 3263-303, Montevideo

Estimado colega:

Con referencia al material remitido:

Organos refrigerados y/o en formol	de 1	Equino	Yegua Cuarto de Milla 14años/ LM ZUUM	para Histopatología
propiedad de	Milkland Ltda. / Haras La Milagrosa, DICOSE Prop			DICOSE Físic 160338148
recibido el	20/12/2019	. le comunicamos que:		

Enfermos: 2 Muertos: 2 Total en riesgo: Visita al caso: No

Motivo de consulta: Dermatitis / Alopecia

Otros datos:

Equino hembra, "LM ZUUM", nacida 15/11/2005, Cuarto de milla definitivo. Yegua madre en condiciones de pastoreo, campo natural y ocasionalmente praderas de trébol, lotus, festuca. Desparasitada en primavera 2018 con Ivermectina+Praziquantel. Otros antecedentes: yegua multipara, a la que le cuesta mantener buena condición corporal, a pesar de estado correcto de la dentadura. Peso aprox. 430 kg. En temporada 2018 quedó preñada pero perdió gestación gemelar por reducción tardía de un mellizo. Curso clínico: Octubre 2019: al inicio de temporada de servicios, se presenta con cuadro de dermatitis con costras en regiones blancas de miembros y cara, con menor intensidad en la cara. Hasta el momento estaba en pradera. Yegua en pobre estado corporal. Por esta presentación clínica y por antecedentes en el predio de animal con hepatopatía de desenlace mortal, se realiza funcional hepático y encontrándose alteraciones severas que indican un mal pronóstico (Funcional 1 y fotos en carpeta Octubre). Se instaura tratamiento oral e intravenoso con protectores hepáticos (IV 5 días, oral diez días más, antiinflamatorios y antibióticos (por lesiones de piel que comienzan a exudar y sangrar).

Se complementa el tratamiento con cuidados locales de las lesiones cutáneas, incluso siendo necesario vendar un miembro ante desprendimiento de costras. En una ocasión, se debió realizar tratamiento de sostén con suero intravenoso, glucosa, aminoácidos y vitaminas, y electrolitos orales por 3 días. El animal se mantiene al resguardo de la luz solar durante el día, en box o en cobertizo, alimentándose con fardo de alfalfa y 2 raciones diarias de avena con maíz. A lo largo de los meses de octubre y noviembre, las lesiones cutáneas y el estado corporal del animal van desmejorando progresivamente. Mantiene apetito, pero presenta sensorio deprimido. Las mucosas orales y oculares se presentan congestivas. Los parámetros generales (FC,FR, Temp) se mantienen normales. Nunca hubo pirexia. Mucosas progresivamente más oscuras, de color ladrillo. Deshidratación moderada casi constante a pesar de que toma agua con normalidad.

Se recibe visita en el establecimiento de integrantes de cátedra de Toxicología. Se recorren todos los potreros donde la yegua vivió, encontrándose múltiples plantas tóxicas pero ninguna de ellas en cantidades que expliquen este cuadro. Funcional hepático de control 14/11/2019 muestra empeoramiento y alteración de otros parámetros previamente normales. Se cuenta con más muestras de suero congeladas de otras fechas en caso de querer analizar evolución.

En los primeros días de diciembre se observa al animal con peor estado mental, aletargamiento, búsqueda de oscuridad. El 5/12 cae en decúbito (18 hs) y muere (entre las 20 y 22 horas), permaneciendo previamente según relato del personal del establecimiento, en estado estuporoso por aproximadamente 2 horas.

Se realiza necropsia el día 6/12 a la 5 am.

Principales hallazgos (fotos): Hígado de gran tamaño, de 14 kilogramos de peso. Consistencia muy firme, pero forma conservada, sin nódulos ni masas. Al corte, se observan ductos biliares engrosados y de consistencia dura, y en las vías biliares de mayor tamaño se observa acumulación de sustancia mucóide de color amarillento-verdoso (bilis?). Los ductos biliares, a la salida del colédoco, se muestran como una zona nodular muy firme. NO se encuentran cálculos biliares. No hay cantidades significativas de líquido libre en el abdomen. A nivel mesentérico se observan hemorragias.

Los linfonódulos cecales y del colon mayor se encuentran aumentados de tamaño. La mucosa de ciego colon aparenta ser normal. El contenido intestinal es normal. Riñones: peso riñón izquierdo 1.3 kg, derecho 1.7 kg. Estructura aparentemente normal. El pulmón que quedó del lado superior (animal muerto en



Laboratorio de Treinta y Tres

Informe de resultados de Ficha nº 19229

decúbito) mostraba regiones de color más claro. Se remite sección. El resto de los órganos no muestran alteraciones. Se remiten en formal:

Muestra 1: secciones de hígado

Muestra 2: mucosa del colon y linfonódulos mesentéricos del colon

Muestra 3: mucosa del ciego

Muestra 4: Bazo

Muestra 5: Pulmón

Muestra 6: sección de hígado con salida ductos biliares, colédoco, duodeno

RESULTADOS

Diagnóstico histopatológico - bloques parafina: cantidad 6, lugar y fecha de realización: Treinta y Tres 26/12/2019

Microscópicamente, el hígado presenta una pronunciada proliferación de tejido fibroso denso alrededor y en la pared de los grandes conductos biliares lobares. La mucosa de los conductos está hiperplásica y ulcerada con focos inflamatorios neutrofilicos dispersos, y en la luz hay restos celulares necróticos y biliar pero no se observan parásitos ni microorganismos. En el parénquima hay una severa fibrosis y reacción ductular hiperplásica que conecta entre sí las tríadas portales y delimita más o menos nítidamente los lobulillos hepáticos convencionales ("hígado de cerdo"). El tejido fibroso no penetra los lobulillos ni invade los sinusoides. Hay una severa colestasis ductular y hepatocítica y los hepatocitos presentan degeneración plumosa y vacuolar. No se encontró en ninguno de los cortes histológicos la presencia de mágaloctosis, descartando o haciendo muy improbable la intoxicación por *Senecio* spp.

Las lesiones histopatológicas corresponden a una severa hiperplasia y fibrosis biliar crónica o cirrosis hepática biliar. Las lesiones son muy similares y altamente sugestivas de la intoxicación crónica por *Trifolium* spp. conocida como "Alsike clover disease".

En suma los resultados son compatibles con: **Cirrosis biliar / Alsike clover disease**

Sin más, le saluda atentamente,

Dr/a. Fernando Dutra
Técnico responsable

Anexo III. Informe de la recorrida del Área de Toxicología de la FVET.



CASO # 19-18

Espécimen: Equinos (*Equus ferus caballus*)

Resumen: El establecimiento presentaba un equino hembra con fotosensibilización a nivel de la zona distal de los cuatro miembros y a nivel craneal en la cabeza. Y un equino macho (padrillo) que presentó decaimiento, libido disminuida, desmejoramiento progresivo y posteriormente murió, el estado general de los animales era bueno y la raza Cuarto de Milla.

Comentarios: Se sospechó de intoxicación por plantas tóxicas en ambos casos.

Antecedentes/Signos Clínicos/Historia:

El 14 de noviembre de 2019, en el aras "La Milagrosa", ubicado en el km 90 del Camino Arroyo Malo en el departamento de San José. Se realizó una recorrida del establecimiento (aras) por parte de los docentes investigadores del Área Toxicología de la Facultad de Veterinaria con el fin de determinar las posibles causas de los casos clínicos antes mencionados.

Los animales afectados fueron dos, por un lado una yegua con fotosensibilización a nivel de los cuatro miembros inferiores y cara rostral, que presentaba un periodo de evolución de dos meses. Se le había realizado tratamiento sintomático con violeta de genciana, corticoide y antibióticos no observándose mejoras significativas. Por otro lado un equino macho entero (padrillo) el cual presentó decaimiento, disminución de la libido (no montaba), desmejoramiento progresivo y posteriormente la muerte.

En el caso de la yegua, previo a la aparición de los síntomas clínicos había estado pastoreando una pradera de campo natural con alguna mejor, la misma estaba compuesta principalmente por Alfalfa, Gramíneas, Chirca, Llantén, Trébol Blanco, Xanthium, Senecios, Caraguatá, Verbena, Flor Morada, Ammis, Tala, Menta, Cardo entre otros.



En el caso del Padrillo previo a la presentación de los síntomas clínicos había estado en un potrero de 10 por 10 metros, con agua ad libitum y alimentado con ración y fardos. Los fardos habían sido armados de una pradera que presentaba Llantén y Anagallis (muchísima cantidad), Flor Morada, Lotus, Alfalfa, Cardo común, Rapanus, Ammis, Rumex, Trébol blanco, entre otros.





El diagnóstico anatómo-patológico del padrillo muerto: se remitió al laboratorio de Patología del DILAVE, Montevideo. Las muestras de hígado, pulmón, riñón, bazo, ventrículo izquierdo y ventrículo derecho. El material fue enviado fijado en formol al 10% y procesado para su tinción con la coloración de hematoxilina y eosina para posterior estudio microscópico. El diagnóstico histopatológico arrojó microscópicamente: en el hígado se observó leve infiltrado polimorfonuclear, proliferación canalicular de desarrollo sub agudo a crónico a nivel de espacio porta mientras que en el resto del parénquima se observan nódulos de degeneración y regeneración junto a fibrosis y necrosis perdiendo la arquitectura típica del órgano. En pulmón se observa congestión, edema junto a metaplasia septal. En ventrículo izquierdo, derecho y bazo no se observan lesiones de significancia patológica. Las lesiones encontradas con características de una lesión hepática crónica de etiología tóxica.

Informe botánico:

Parentucellia viscosa:

Nombre científico: *Parentucellia viscosa*
Nombre vulgar: *Bartzia viscosa*, *Bellardia viscosa*,
Eufragia viscosa
Características: Planta semiparásita, herbácea, anual,
de glándulas pegajosas, verde claro, recta,
normalmente no ramificada, de 10-50 cm de alto,
con tallo cuadrangular. Hojas opuestas, oblongas,
de hasta 12 mm de largo y 5 mm de ancho. Inflorescencias
terminales, laxas, en espigas, con hojas. Cáliz de 10-
16 mm de largo, tubular, los 4 sépalos tan largos
como el tubo. Corola amarilla, raramente blanca,
bilabiada, caediza. Tubo corolimo de hasta 25 mm de
largo, cerrado. Labio superior en forma de casco, el
inferior más largo, trilobado. 4 estambres, 2 más
largos y 2 más cortos. Ovario súpero. Cápsula vellosa,
apenas de 1 cm de largo. Semillas pequeñas.
Habitat: praderas secas, orillas de arroyos.
No hay descripciones de ser una planta toxica



***Senecio madagascariensis* y *Senecio selloi*:**



Nombre científico: *Senecio Spp.*
Nombre vulgar: primavera, senecio
Características: Asterácea Hierba anual o perenne. Hojas
de formas muy diversas. Existe una gran variedad de
Senecio y todos pueden resultar tóxicos.
Principio tóxico: alcaloides pirrolizidínicos que producen
efecto antimitótico en los hepatocitos (megalocitos), su
destrucción y su reemplazo por tejido fibroso
Un animal debe ingerir para resultar intoxicado es el
equivalente a su peso.
Este consumo puede ser en más de un año, ya que el efecto
del principio tóxico es acumulativo, produciendo una
destrucción del hígado en forma progresiva y paulatina
hasta que la intoxicación se expresa clínicamente siendo
inevitablemente mortal.

Echium plantagineum

Nombre científico: *Echium plantagineum*

Nombre vulgar: Crotalaria.

Características: Hierba anual, muy áspera, de unos 0.5 mts de altura. Hojas basales en roseta. Flores acampanadas, azul- violáceas, de unos 2.5 cm de largo, dispuestas en amplias inflorescencias sobre tallo erecto.

Principio tóxico: alcaloides pirrolizidínicos

Efecto antimitótico en los hepatocitos (megalocitos), destrucción y reemplazo del tejido hepático normal por tejido fibroso

Los animales deben consumir grandes cantidades para ser intoxicados porque el principio tóxico tiene efecto acumulativo, produciendo una destrucción del hígado en forma progresiva hasta que la intoxicación se expresa clínicamente siendo indefectiblemente mortal



Rumex spp.



Nombre científico: *Rumex spp.* (Poligonáceas)

Nombre Vulgar: "lengua de vaca"

Características: Hierbas anuales, bienales o perennes, rara vez subarborescentes o arbustivas.

Raíz pivotante o fibrosa. Hojas pecioladas, las basales en roseta, las caulinares alternas. Flores pequeñas, verdosas o amarillentas formando inflorescencias laxas o densas. Planta productora de oxalatos. Los oxalatos se encuentran en las plantas formando sales como oxalatos de calcio, magnesio, sodio y potasio. Las intoxicaciones agudas y subagudas con esta sustancia se produce principalmente en bovinos y ovinos cuando estos son sometidos a pastoreo en potreros que poseen grandes cantidades de plantas que concentran oxalatos. Las intoxicaciones crónicas son más comunes en equinos, cuando estos pastorean durante algunos meses pastos ricos en oxalatos.

Anagallis arvensis:

Nombre científico: *Anagallis arvensis*
Nombre vulgar: Malas hierbas
Características: plantas en general herbáceas. Hojas normalmente opuestas, verticiladas o en roseta, simples. Flores generalmente con 5 piezas, los pétalos soldados en la base. Distribución: zonas templadas y cálidas, sobre todo del hemisferio norte; diversidad: 30 géneros y 1000 especies. Se la puede encontrar en cultivos de cereal y regadío. Especies susceptibles ovinos y bovinos. Época del año primavera.
Principio activo: saponinas, taninos, citotoxinas. Produce necrosis toxica masiva de los túbulos: que dan insuficiencia renal aguda con uremia.



Plantago spp.



Nombre científico: *Plantago spp.*
Nombre vulgar: llantenes
Características: es un género de plantas con flores perteneciente a la familia *Plantaginaceae* y compuesto de alrededor de doscientas especies. La mayoría son plantas herbáceas, aunque hay arbustos que alcanzan los 60 cm de altura. Las hojas son sésiles (sentadas) con pseudopetiolos. Tienen tres o cinco venas paralelas. Las hojas son anchas o estrechas, según la especie. La inflorescencia son los tallos típicos con 5-40 cm de altura, con las flores minúsculas y muy numerosas que son polinizadas por el viento.
No hay descripciones de ser una planta toxica

Trifolium repens, Trifolium pratense y Medicago sativa:



Nombre científico: *Trifolium repens, Trifolium pratense y Medicago sativa*
Nombre vulgar: Trébol blanco, Trébol rojo y alfalfa.
Características: plantas que causan indigestión en bovinos y ovinos. Producen timpanismo o meteorismo espumoso: dado que hay un aumento excesivo de gas, porque los animales consumen mucha cantidad de estas plantas, se forman pequeñas burbujas, y por su presión no se unen entre sí, y no pueden eructar, se produce un círculo vicioso porque el alimento y la fermentación sigue ingresando y se produce el meteorismo. Afecta todas las categorías y presenta alta tasa de mortalidad, enfermedad grave y aguda. Mayor incidencia en otoño y primavera.

Ammis spp.



Nombre científico: *Ammis spp.*
Nombre vulgar: Falsa Viznaga.
Características: Anual de 40 cm a casi 2 m. Hojas como hilos y muy divididas, a lo largo de toda la planta. Sus flores blancas se presentan en parasoles muy ramosos y con penachos basales.
Principio tóxico: Furanocumarina.
 En las zonas despigmentadas de la piel esos componentes reaccionan con la luz UV para producir radicales libres que oxidan amino ácidos esenciales de las células cutáneas. Estas células mueren por el proceso de fotosensibilización, y la piel lesionada eventualmente se desprende. Este proceso se denomina fotosensibilización primaria.

Raphanus spp.

Nombre científico: *Raphanus spp.*
Nombre vulgar: rábanos.
Características: *Raphanus* es un género de la familia *Brassicaceae* de plantas de flores. Tiene 126 especies y taxones infra-específicos descritos, de los cuales una centena son sinónimos, 20 pendientes de resolución taxonómica y solo 8 aceptados (4 especies y 4 taxones infra-específicos). Incluye el rábano cultivado y el rábano salvaje.
 Algunas especies pueden causar intoxicación en animales domésticos, con síntomas como anemia.



Xanthium cavanillesii:



Nombre científico: *Xanthium cavanillesii*
Nombre vulgar: abrojo grande (Asteráceae)
Características: Maleza de amplia distribución. Crece en terrenos bajos en orillas de ríos o arroyos, los que al desbordarse distribuyen las semillas por postreros, otro modo de difusión son los animales donde los abrojos se adhieren a los pelos.
Principio tóxico: carboxiatractilosideos (CATs), que se encuentra en las semillas, el cual es movilizado a los cotiledones que emergen de las semillas, este proceso se da fines de invierno, antes del rebrote de las especies de campo natural. Causa necrosis hepáticas.
 La toxicidad cesa cuando estos cotiledones se secan.
 Se trata de una intoxicación estacional que puede abarcar los meses de sep-oct y nov.

Amaranthus spp.

Nombre científico: *Amaranthus* spp. (*Amaranthaceae*)

Nombre Vulgar: "yuyo colorado"

Características: hierbas anuales, más raro perennes, de altura mediana a grande, con hojas alternas y flores pequeñas. Fruto coronado por estigmas persistentes, membranáceos e indehiscentes. Planta productora de oxalatos. Los oxalatos se encuentran en las plantas formando sales como oxalatos de calcio, magnesio, sodio y potasio. Las intoxicaciones agudas y subagudas con esta sustancia se produce principalmente en bovinos y ovinos cuando estos son sometidos a pastoreo en potreros que poseen grandes cantidades de plantas que concentran oxalatos.

Las intoxicaciones crónicas son más comunes en equinos, cuando estos pastorean durante algunos meses pastos ricos en oxalatos.



Solanum sisymbriifolium



Nombre científico: *Solanum sisymbriifolium*

Nombre vulgar: revienta caballo, tutia.

Características: Posee espinas punzantes, pardas claras, recubriendo tallo, ramas, hojas verdes, nervaduras. El indumento tiene pelos glandulares. Flores blancas, androceo amarillo; fruto baya rojo, redondo, carnosos, comestible al madurar.

Principio tóxico: contiene Solasodina, una sustancia tóxica para protección contra herbívoros.

Estas plantas afectan el aparato digestivo de Equinos.

Phytolacca dioica

Nombre científico: *Phytolacca dioica*

Nombre vulgar: ombú

Características: Arbol, produce intoxicación por el consumo de frutos y hojas. En el caso de los frutos son más tóxicos que las hojas. Produce muertes en ovinos, principalmente de la raza Merino Australiano. 60 g/kg frutos (muerte en ovinos en 20hs). 60 g/kg hojas verdes (signos clínicos leves). 25 g/kg hojas secas (signos clínicos un poco más fuerte).



Melia azedarach



Nombre científico: *Melia azedarach* (Meliaceae)
Nombre Vulgar: "Paraíso"
Características: Árbol mediano con hojas caducas, alternas, compuestas, con peciolo largo, imparipinnadas; los folíolos son ovales, acuminados, de color verde oscuro por el haz y más claro en el envés, con el margen aserrado.
En animales domésticos se ha identificado como causal de intoxicación caracterizada por sintomatología nerviosa y gastrointestinal.

Bibliografía:

Riet- Correa, F., Méndez, M., Schild, A. (1991). Intoxicaciones por plantas e micotoxicosis en animales domésticos. Editorial agropecuaria hemisferio sur S.R.L. Montevideo, Uruguay, p 340.

Caspe, G., Bendersky, D., Barbera, P. (2008). Plantas tóxicas de la provincia de corrientes. Estación experimental agropecuaria Mercedes, Corrientes, Argentina. INTA, p 34.

Ribeiro, R., Rodrigues, M., Pacifico da Silva, I., Soto Blanco, B. (2007). Plantas tóxicas de interesse pecuário: importância e formas de estudo. Acta Veterinaria Brasílica, v.1, n.1, p.1-7, 2007.

Odriozola, R. (2008). Intoxicación por plantas tóxicas en bovinos. Décimas Jornadas de Veterinarias de Corrientes, JOVECOP 10. Conferencias Página N° 17. 85° Aniversario - Fac. de Ciencias Veterinarias, Univ. Nacional del Nordeste. INTA Balcarce y Facultad de Ciencias Veterinarias de Tandil-UNCPB. www.produccion-animal.com.ar