UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE VETERINARIA

COLITIS LINFOCÍTICA- PLASMOCÍTICA: DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO POR BIOPSIA ENDOSCÓPICA

Por

PERINI PERERA, Sofía

TESIS DE GRADO presentada como uno de los requisitos para obtener el título de Doctor en Ciencias Veterinarias.
Orientación: Medicina veterinaria

MODALIDAD: Ensayo experimental

MONTEVIDEO
URUGUAY
2014

PÁGINA DE APROBACIÓN

Tesis aprobada por:

Presidente _____

Dr. Pedro Martino

Segundo miembro _____

Dr. Carlos E. Soto Suárez

Tercer miembro _____

Dr. José Pedro Pacheco Da Silva

Fecha de aprobación: 23 de diciembre del 2014

Autor: _____

Br. Sofía Perini Perera

AGRADECIMIENTOS

Deseo agradecerle a mi Tutor el Dr. Soto, por haberme dado la oportunidad de trabajar a su lado en la Unidad de Endoscopía, por haberme presentado como su ayudante CIDEC y por haber confiado en mí para realización de este trabajo.

A los integrantes de la Unidad de Endoscopia, el Dr. Nemetchek y la Dra. Cigliuti, con quienes formamos un verdadero equipo humano y de trabajo.

A los Drs. Cal, Benech, Pacheco, Gil y Ochs, quienes me ayudaron y apoyaron en este proyecto, estando siempre a disposición y atendiendo incasablemente a todas mis consultas.

A la Br. Abreu, gran amiga y compañera, con quien compartí la carrera entera y ha estado a mi lado siempre.

A Matias Faroppa, que ha sabido siempre apoyarme y acompañarme sin importar las situaciones ni las distancias.

A mi familia y amigos, que me han escoltado en este largo pero hermoso proceso.

A la CIDEC por aceptar y financiar el proyecto.

TABLA DE CONTENIDO

PÁGINA DE APROBACIÓN....2

AGRADECIMIENTOS 3

1- RESUMEN 7

2- SUMMARY 8

3- INTRODUCCIÓN 9

4- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA 10

4.1- BASES ANATÓMICAS, HISTOLÓGICAS Y FISIOLÓGICAS DEL INTESTINO GRUESO 10

4.1.1- ANATOMÍA E HISTOLOGÍA DEL INTESTINO GRUESO 10

4.1.1.1- CAPA MUCOSA 11

4.1.1.2- CAPA SUBMUCOSA 11

4.1.1.3- CAPAS MUSCULAR Y SEROSA 11

4.1.2- INERVACIÓN DEL INTESTINO GRUESO 12

4.1.3- SISTEMA INMUNE GASTROINTESTINAL 12

4.1.4- MOTILIDAD INTESTINAL 13

4.2- ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: COLITIS LINFOCÍTICA-PLASMOCÍTICA 14

4.2.1- DEFINICIÓN 14

4.2.1- ETIOPATOGENIA DE LA EII 14

4.2.2.1- CAUSAS DE LA EII 14

4.2.2.2- FISIOPATOLOGÍA DE LA EII 16

4.2.2- SIGNOS CLÍNICOS 17

4.2.3- DIAGNÓSTICO DE LA COLITIS LINFOCÍTICA-PLASMOCÍTICA 18

1- RESUMEN

La colonoscopía se ha vuelto una herramienta indispensable para el diagnóstico de patologías como la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), en las cuales la histopatología es indispensable. Está indicada en pacientes caninos con enfermedad crónica del intestino grueso, insensible a la terapia dietética, antibacteriana o antihelmíntica y en aquellos casos en los que no se ha podido llegar al diagnóstico por medio de otras pruebas. Esta técnica permite la rápida exploración del conducto alimentario, efectuando biopsias sin la necesidad de realizar una laparotomía. Dentro de la EII, el tipo más frecuente es la colitis linfocítica-plasmocítica (CLP), sobre la cual existe poca información con respecto a los factores de riesgo y a sus determinantes. El propósito de este trabajo fue estudiar aspectos de la situación epidemiológica de la CLP de los pacientes remitidos al Hospital de la Facultad de Veterinaria para su estudio colonoscópico en el período comprendido entre el 2001 y el 2014; así como estandarizar un procedimiento de biopsia para el diagnóstico de la enfermedad intestinal crónica en caninos. El proyecto se desarrolló en la Unidad de Endoscopía del Hospital de la Facultad de Veterinaria. Para realizar la estandarización, se incluyeron aquellos pacientes caninos remitidos al Hospital Veterinario para la realización de una colonoscopía por sospecha de EII, habiendo manifestado sintomatología gastrointestinal persistente por un mínimo de dos semanas. Los pacientes se prepararon para la intervención, realizando un ayuno de 24 a 36hs y la aplicación de tres enemas, dos el día previo al procedimiento y un tercero previo a la colonoscopia. Para lograr la restricción de los pacientes se les administró anestesia general. Durante la colonoscopía se efectuaron biopsias de la mucosa colónica, siempre por el mismo endoscopista, obteniéndose como mínimo dos muestras de mucosa del ciego, colon ascendente, colon transverso, colon descendente alto y colon descendente bajo. Las muestras fueron colocadas en recipientes con formalina al 10% para su análisis histopatológico. Con la estandarización del procedimiento de biopsia realizado en este trabajo se logró obtener muestras que permiten realizar el diagnostico histopatológico de Colitis Linfocítica-Plasmocítica en caninos. Asimismo, se concluyó que el sexo no constituye un factor de riesgo y a su vez existe una tendencia a presentar la enfermedad en animales adultos y gerontes. La raza podría estar asociada a la presencia de CLP, sin embargo para afirmar que existe una asociación estadísticamente significativa sería necesario aumentar el número de animales estudiados.

2- SUMMARY

Colonoscopy has become an essential tool for the diagnosis of diseases such as inflammatory bowel disease (IBD), where histopathology is central. It is indicated for canine patients with chronic bowel disease, unresponsive to dietary, antibacterial or anthelmintic therapy and in those cases where it has not been possible to reach a diagnosis by means of other evidence. This technique enables a rapid exploration of the alimentary canal, by making biopsies without the need of performing a laparotomy. In the field of IBD, where the most common type is lymphocytic-plasmacytic colitis (LPC), there is little information regarding risk factors and their determinants. The aim of this work was to study different aspects of the epidemiological situation of LPC patients referred to the Hospital of the Faculty of Veterinary Medicine for colonoscopic study between 2001 and 2014; and to standardise a biopsy procedure for the diagnosis of chronic intestinal disease in canines. The project was developed in the Endoscopy Unit of the Hospital of the Faculty of Veterinary Medicine. To perform the standardisation, canine patients that had manifested gastrointestinal symptoms persisting for at least two weeks and that had been referred to the Veterinary Hospital to perform a colonoscopy for suspected IBD, were included in the study. Patients were prepared for intervention, fasting from 24 to 36hs and having three enema two days prior to the procedure and a third one prior to the colonoscopy. In order to restrain the patients they were administered general anaesthesia. During the colonoscopy several colonic mucosal biopsies were made, always by the same endoscopist, obtaining at least two samples of mucosa from the cecum, the ascending colon, the transverse colon, the descending colon and the high low descending colon. The samples were placed in containers with 10% formalin for histopathological analysis. With the standardization of the biopsy procedure performed in this research it was possible to obtain samples that allow the histopathological diagnosis of lymphocytic-plasmacytic colitis in dogs. Moreover, it was also concluded that sex is not a risk factor and also that there is a tendency toward the disease in adult and elderly animals. Although breed could be associated with the presence of LPC, to assert that there exists a statistically significant association a larger number of animals needs to be studied.

3- INTRODUCCIÓN

La colonoscopía se indica en pacientes caninos con sospecha de enfermedad crónica del intestino grueso insensible a la terapia dietética, antibacteriana o antihelmíntica y en aquellos casos en los cuales no se ha podido diagnosticar con otras pruebas. Esta técnica permite la rápida exploración de zonas seleccionadas del conducto alimentario, efectuando biopsias sin la necesidad de realizar una laparotomía (Willard, 2005). Puede realizarse endoscopia rígida o flexible, siendo preferida la flexible ya que proporciona una mejor visualización, posibilitando el examen de todo el colon (Washabau y Holt, 2007). Además, posee ventajas sobre las biopsias quirúrgicas por laparotomía, como ser la visualización de lesiones que por la superficie serosa no son visibles, la extracción de un mayor número de muestras de diferentes zonas colónicas y el posibilitar el diagnóstico por visualización directa de la mucosa afectada (Mansell y Willard, 2003; Washabau y col, 2010).

La endoscopía se ha vuelto una herramienta de gran valor para el diagnóstico de enfermedades como la EII, en las cuales la histopatología es indispensable. Actualmente existe poca información sobre los factores de riesgo y los determinantes de la colitis linfocítica-plasmocítica, siendo escasas las publicaciones y a veces contradictorias en estos aspectos.

Por lo expuesto, es de importancia para el Hospital de la Facultad de Veterinaria hacer el primer estudio epidemiológico de dicha patología en el Uruguay, ayudando así a comprender mejor los factores determinantes del síndrome, y perfeccionar las técnicas diagnósticas en nuestro Centro de Atención. No se ha determinado aún la incidencia del tipo de alimentación en la aparición de ésta patología, así como de la predilección por sexo, raza y edad.

El Hospital de la Facultad de Veterinaria se encuentra en un proceso de reestructura que tiene la finalidad de equiparar el nivel académico y asistencial al de los Hospitales Veterinarios de la región. En este sentido existe un incentivo a la presentación de proyectos de investigación para su financiación y está en proceso la implementación de los posgrados profesionalizantes (especializaciones), buscando llegar a crear unidades especializadas en la atención diaria al público. Algunas de ellas ya se encuentran en funcionamiento como la Unidad de Endoscopía, donde se realizan diagnósticos y cirugías endoscópicas rutinariamente, además de entrenamiento de cirujanos de humanos y el desarrollo de protocolos experimentales.

4- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

4.1- Bases anatómicas, histológicas y fisiológicas del intestino grueso

4.1.1- Anatomía e histología del Intestino Grueso

En los caninos, el intestino grueso (IG) supone un 20 a 25% del total del tubo intestinal (Washabau y Holt, 2007), es simple y está compuesto por: el ciego (divertículo del colon proximal); el colon, con tres partes: ascendente, transversa y descendente; el recto y el ano (García Sacristán, 1995). Cada parte tiene funciones y propiedades ligeramente diferentes (Washabau y Holt, 2007) y son difíciles de distinguir histológicamente (Stinson y Calhoun, 1994).

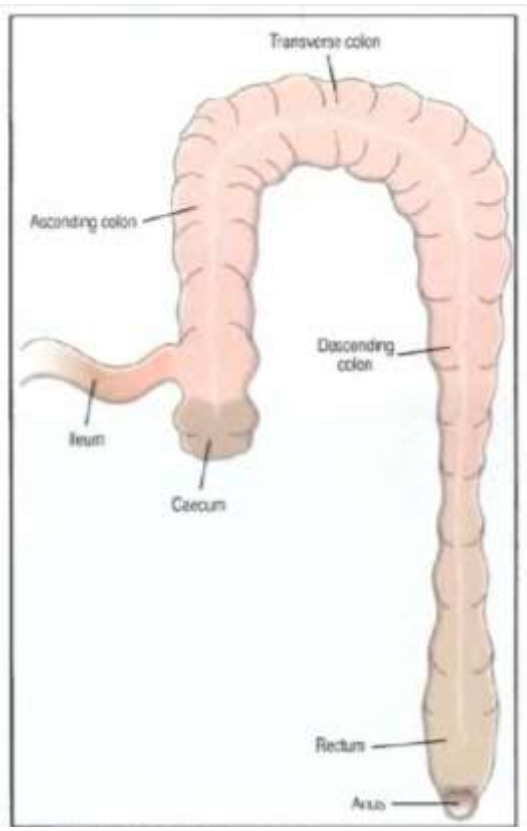


Figura I ï Estructura anatómica del Intestino Grueso.
Extaído del BSAVA: Manual of Canine and Feline Endoscopy and Endosurgery (2008)

La estructura transversal del intestino grueso consta de cuatro capas diferentes: la mucosa, la submucosa, la muscular y la serosa (Stinson y Calhoun, 1994).

4.1.1.1- Capa Mucosa

La mucosa del IG es una superficie de absorción plana que se diferencia del intestino delgado por la ausencia de vellosidades (Stinson y Calhoun, 1994), por ello, al observar a simple vista el interior del colon se percibe como una superficie lisa. Su superficie se encuentra revestida por epitelio cilíndrico simple, predominantemente células absortivas (Fawcett, 1995). En el espesor de la misma existen numerosas glándulas tubulares rectas (de 400 a 600 micrómetros) en cilindros paralelos, que se extienden desde la superficie a la muscular de la mucosa (capa más profunda de la mucosa, constituida por una capa de células musculares lisas con aproximadamente 8 a 10 células de espesor) (Stinson y Calhoun, 1994). La profundidad de las criptas posee células indiferenciadas que se dividen continuamente y su descendencia se diferencia a células cilíndricas, caliciformes y enteroendócrinas, que lentamente se mueven hacia arriba por la cripta, hasta la superficie (Fawcett, 1995; Dellmann y Carithers, 1999). La células de las porciones media y superior de las criptas son células cilíndricas absorbentes y células caliciformes, encontrando en el colon normal en caninos unas 25.6± 7.32 cada 100 colonocitos (German y col., 1999; German y col., 2000). El epitelio se está renovando continuamente. Aquí, se desprenden en la luz, en las zonas de eliminación que se sitúan a media distancia entre las aberturas de las criptas vecinas. Entre los enterocitos se encuentran linfocitos intraepiteliales, unos 7.7± 3.7 linfocitos por tramo de 100 colonocitos. El espacio que queda comprendido entre el epitelio y la muscular de la mucosa se denomina lámina propia, y está compuesta de tejido conjuntivo laxo muy vascularizado, y las células presentes son células plasmáticas, aproximadamente 5.5± 4.29 cada 10.000µm² y eosinófilos, unos 3.8± 3.72 cada 10.000µm² (German y col., 1999; German y col., 2000).

4.1.1.2- Capa Submucosa

La submucosa del colon se parece a la submucosa de los otros órganos tubulares digestivos. Contiene muchos vasos sanguíneos y linfáticos, folículos linfáticos, tejido conjuntivo denso infiltrado con pocas células, como fibroblastos, linfocitos, células plasmáticas, mastocitos, macrófagos y eosinófilos, y fibras nerviosas amielínicas y células ganglionares que forman el plexo de la submucosa (Stinson y Calhoun, 1994).

4.1.1.3- Capas Muscular y Serosa

La capa muscular está constituida por células musculares lisas, se compone de dos capas, una interna circular que forma una circunferencia en espiral apretada a lo largo del trayecto del colon y una capa muscular longitudinal incompleta exterior (Washabau y Holt, 2007).

Las células musculares forman unidades funcionales (fascículos), conectándose entre sí por uniones estrechas, siendo éstas zonas de baja resistencia eléctrica, posibilitando que los cambios de potencial de membrana

celular pasen fácilmente de una célula a otra, permitiendo así el funcionamiento como un sincitio del intestino (García Sacristán, 1995).

La serosa es la capa más externa del intestino y está compuesta de células mesoteliales y recubre las porciones del intestino grueso que se encuentran en la cavidad peritoneal (el ciego y colon) (Washabau y Holt, 2007).

4.1.2- Inervación del intestino grueso

El sistema gastrointestinal esta inervado por el sistema nervioso autónomo, que consta de tres secciones: simpático, parasimpático y entérico. Los nervios simpáticos y parasimpáticos constituyen la inervación extrínseca y ejercen su influencia sobre las funciones digestivas por medio del sistema nervioso entérico intrínseco (Fawcett, 1995).

El sistema nervioso entérico está formado por los cuerpos celulares y sus neuronas asociadas, todas alojadas en la pared del tracto GI. Se disponen en dos sistemas de ganglios: el plexo mientérico (Auerbach), formado por ganglios localizados entre las capas musculares circular y longitudinal, y el plexo submucoso (Meissner) que tiene los ganglios en la capa submucosa. Los plexos se encuentran interconectados entre ellos e internamente (Herdt, 2009). El primero está más implicado en el control de la motilidad, mientras que el segundo participa en la regulación de las secreciones y captación de señales sensoriales (García Sacristán, 1995).

4.1.3- Sistema Inmune gastrointestinal

La función del sistema inmune GI es la de monitorear el entorno antigénico del tracto digestivo (Herdt, 2009). Dicha función está a cargo del tejido linfoide gastrointestinal (GALT). El GALT es el mayor componente del Tejido Linfoide Asociado a Mucosas (MALT) y comprende el 50% del total del tejido linfoide del organismo. Está expuesto a un importante volumen y variedad de antígenos, tanto alimentarios como bacterianos (Elwood y Garden, 1999). La anatomía del GALT se divide en un brazo aferente, donde ocurre inicialmente el contacto con el antígeno y uno eferente, donde se llevan a cabo funciones efectoras frente a la exposición segundaria al antígeno. El primero incluye a los órganos linfoides secundarios, que actúan como sitios inductores de la respuesta inmune, ellos son: las Placas de Peyer (grupos de folículos linfoides subepiteliales localizados en el intestino delgado), folículos linfoides aislados encontrados todo a lo largo del tracto gastrointestinal y los linfonódulos mesentéricos. El brazo eferente lo componen los linfocitos localizados en la lámina propia y en el epitelio (Allenspach, 2011; Elwood y Garden, 1999).

La respuesta inmune normal del GALT frente a los antígenos, está dirigida principalmente a lograr su exclusión y generar tolerancia, pudiendo diferenciar entre antígenos peligrosos e inocuos. La interacción entre el sistema inmune y

los antígenos luminales es crítica para lograr una adecuada función inmune local, sistémica y en otras mucosas (Elwood y Garden, 1999).

Los dos mecanismos de protección más importantes desarrollados para evitar que todos los antígenos presentes en el tubo GI desencadenen una respuesta inmune son la inducción de tolerancia oral y la producción de IgA secretada por la mucosa y dependen en gran parte de la interacción de los antígenos con las células inmunitarias intestinales (Allenspach, 2011).

La inmunidad local intestinal en humanos esta medida ampliamente por linfocitos B y T en la mucosa (Stonehewer y col., 1998). En el epitelio, las células inmunitarias presentes son los linfocitos intraepiteliales (LIE), los cuales se distribuyen de forma relativamente escasa a través del mismo (de uno a siete linfocitos por 100 células epiteliales) y, como en el intestino delgado, el subgrupo de células T que predomina es el tipo citotóxico-supresor (CD8+) (Washabau y Holt, 2007).

La lámina propia contiene células plasmáticas productoras de IgA, siendo éstas más abundantes que las que contienen IgG o IgM. Las células T de la lámina propia son predominantemente el fenotipo colaborador CD4+ (Washabau y Holt, 2007).

Así, en la mucosa del colon normal parece que se mantiene un equilibrio entre las poblaciones de células T colaboradoras y supresoras, lo cual permite una respuesta especifica al antígeno mientras se evita la hiperreactividad (Washabau y Holt, 2007).

4.1.4- Motilidad intestinal

El movimiento de las paredes del aparato GI se conoce como motilidad. Esta puede ser de naturaleza propulsora, de retención o de mezclado (Herdt, 2009). Existen diferencias regionales en los patrones de motilidad del colon, permitiendo así cumplir con diferentes funciones según el sector: extraer el agua y electrolitos desde el contenido luminal en el colon ascendente y transverso, y controlar la defecación en el colon descendente (Washabau y Holt, 2007).

El musculo liso del colon genera al menos cuatro tipos diferentes de contracciones para cumplir con éstas funciones: tono, contracciones fásicas rítmicas (CFR), contracciones gigantes retrogradas (CGR) y contracciones migratorias gigantes (CMG). El momento, la frecuencia y la fuerza que generan estas contracciones son muy diferentes entre sí (Washabau y Holt, 2007).

El tono es una fuerza moderada que puede durar periodos largos (de varios minutos a horas). Las CFR producen la mezcla y propulsión distal lenta neta del contenido luminal en las fases postprandial y de ayuno (Washabau y Holt, 2007). La frecuencia de las ondas lentas eléctricas y las contracciones fásicas

rítmicas (CFR) son más lentas en la parte proximal del colon, lo que facilita la extracción de agua desde la masa fecal por difusión y trasporte activo (Sethi y Sarna, 1995). Las CGR facilitan la mezcla en el colon ascendente y se propagan desde su punto de origen en el colon ascendente (Washabau y Holt, 2007). Las CGR y el antipersitaltismo facilitan más la mezcla del contenido en el colon proximal. La motilidad en el colon distal se caracteriza principalmente por salvas en punta migratorias y CMG potentes que propulsan la masa fecal hacia el recto (Sethi y Sarna, 1995) generando movimientos de masa desde su punto de origen a la unión anorrectal (Washabau y Holt, 2007).

4.2- Enfermedad inflamatoria intestinal: Colitis linfocítica-plasmocítica

4.2.1- Definición

El término Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) se aplica en Medicina Veterinaria al grupo de desórdenes caracterizados por la presencia de signos clínicos persistentes y recurrentes de enfermedad gastrointestinal de causa indeterminada, asociada con la inflamación de la mucosa (Guilford, 1996; Holt y Brockman, 2003). Esta inflamación idiopática se puede dar en cualquier área del tracto intestinal (Jergens y col., 1992). Se clasifica según el tipo predominante de célula inflamatoria encontrada y el área de intestino afectada (Liu & Crawford, 2005). Los tipos predominantes de EII en perros son: la linfocítica-plasmocítica, eosinofílica y granulomatosa (Jacobs y col., 1990; Jergens y col., 1992), siendo la colitis linfocítica-plasmocítica más frecuente que las demás (Stonehewer y col., 1998; Jergens, 1999; Craven y col., 2004).

En la colitis linfocítica-plasmocítica, las lesiones morfológicas e histológicas están caracterizadas por la alteración del epitelio glandular de la mucosa y el aumento del infiltrado celular de la mucosa por linfocitos y células plasmáticas (Jergens y col., 1999; García-Sancho y col, 2007).

4.2.2- Etiopatogenia de la EII

4.2.2.1- Causas de la EII

Han sido planteadas diferentes hipótesis para explicar la etiología de la enfermedad. Fiocchi (1998) plantea que la EII probablemente sea inmunomediada, y que factores inmunológicos, ambientales y genéticos contribuyan en su expresión.

En medicina humana, existen varias teorías acerca de la patogénesis de la EII, se considera la existencia de una respuesta autoinmune frente a antígenos de la mucosa o luminales; o un sistema inmune disfuncional que responde a elementos normales del intestino (por ejemplo: bacterias) (Hendrickson y col., 2002).

Se han realizado estudios experimentales en animales, que sugieren que la disrupción en alguna de las siguientes áreas críticas resultaría en la inflamación crónica de la mucosa y el consiguiente desarrollo de la enfermedad (German y col., 2003):

- ✳ Integridad de la barrera mucosa

Se piensa que la causa más probable de la enfermedad sea la existencia de un defecto (aumento o disfunción) en la permeabilidad de la barrera epitelial de la mucosa, conduciendo a un gran pasaje de antígenos por el epitelio intestinal y consecuentemente aumentando la exposición inmune a los mismos (Kobayashi y col., 2007).

- ✳ Funcionamiento del sistema inmune de la mucosa (GALT)

Aunque todavía no se han determinado con exactitud los fenómenos inmunológicos precisos que participan de la EII, una hipótesis que prevalece es la perdida de la tolerancia inmunológica a la microflora bacteriana normal o a los antígenos alimentarios, lo que produciría una reactividad inmunitaria anormal por parte de las células T en el microambiente intestinal (Baumgart y col., 1998). Se cree que el sistema inmune innato reacciona frente a bacterias normales de lumen intestinal como si fueran patógenos (Allenspach, 2011).

Se han experimentado con modelos animales de ingeniería genética y se ha observado que aquellos que desarrollaban la enfermedad poseían alteraciones en el desarrollo de las células T, su función o ambas, lo que indica que las poblaciones de linfocitos T son las responsables de la regulación homeostática de la respuesta inmunitaria de la mucosa (Powrie, 1995).

Recientemente, ciertos estudios demostraron que en caninos con enteropatías crónicas, muchos de los receptores que participan de la inmunidad innata del intestino poseen su receptividad y actividad aumentada, lo que representa evidencia razonable de la hiperreactividad del sistema inmune innato (Allenspach, 2011).

Estudios inmunohistoquímicos han demostrado un aumento de las poblaciones de células T en la lámina propia (que incluye células CD3+ y CD4+), macrófagos, neutrófilos y células plasmáticas que contienen IgA (Hausmann y col., 2002).

Es probable que los enterocitos también estén implicados en la inmunopatogenia de la EII, ya que pueden comportarse como células presentadoras de antígenos y las interleucinas producidas por ellos durante la inflamación aguda activan a los linfocitos de la mucosa (Hausmann y col., 2002).

Por lo tanto, muchas de las características inmunológicas de la EII canina podrían explicarse como una consecuencia indirecta de la activación de las células T de la mucosa (Hausmann y col., 2002).

✳ Factores ambientales intraluminales

Los factores ambientales incluyen a los antígenos microbianos y alimentarios (German y col., 2003). Actualmente se posee abundante evidencia para apoyar el rol de las bacterias intestinales como la mayor fuente de estimulación antigénica en muchos tipos de enfermedades intestinales inflamatorias. Estos hallazgos aportan evidencia de que la tolerancia alterada a antígenos luminales ubicuos sea la causa de enfermedad inflamatoria intestinal espontanea (Elwood y Garden, 1999).

✳ Susceptibilidad genética

Avances recientes en medicina humana señalan que factores genéticos serían predisponentes, moduladores y perpetuadores de la enfermedad (Ardizzone y Porro, 2002).

La importancia de los factores genéticos en la EII en caninos se encuentra implícita, debido a que parece haber predisposición en determinadas razas a presentar la enfermedad y por el hecho de que ciertas formas de EII son solamente observadas en razas puras y líneas de pedigrí (Jergens, 1999; Guilford, 1996).

4.2.2.2- Fisiopatología de la EII

Cualquiera sea la causa, van a entrar en juego tanto componentes celulares como moleculares que contribuyen a la inflamación de la mucosa (Jergens, 1999).

La fisiopatología de la EII del intestino grueso se explica por al menos dos mecanismos interdependientes: la respuesta inmunitaria de la mucosa y los cambios de motilidad que la acompañan.

✳ Respuestas inmunitarias

En la EII canina y felina es típica una respuesta inflamatoria genérica que implica elementos celulares (linfocitos T y B, células plasmáticas, macrófagos y células dendríticas), neuronas secretomotoras (ej.: polipéptido intestinal vasoactivo, sustancia P, neuronas colinérgicas), citocinas e interleucinas y mediadores inflamatorios (ej.: leucotrienos, prostanoides, metabolitos reactivos

al oxígeno, óxido nítrico, 5-HT, IFNɣ, TNFŭ, factor activador de plaquetas) (Elwood y Garden, 1999; Jergens, 1999).

✳ Cambios de la motilidad

Los estudios experimentales han demostrado que muchos de los signos clínicos presentes se relacionan con anomalías motoras del colon. La inflamación desencadena la aparición de contracciones migratorias gigantes, factor que junto con la inflamación juega un papel clave en la producción de diarrea, los calambres abdominales y la urgencia de la defecación (Richter, 1989; Washabau y Holt, 2007). Las CMG son contracciones potentes que ocluyen la luz y que propulsan rápidamente las secreciones pancreáticas, biliares e intestinales en el estado de ayuno, y el alimento no digerido en la fase de alimentación al colon, aumentando su carga osmótica. La malabsorción se debe a la lesión directa de las células epiteliales y a la propulsión ultrarrápida del contenido intestinal por las CMG, por lo que el tiempo de contacto con la mucosa no es suficiente para que tengan lugar la digestión y la absorción (Washabau y Holt, 2007).

La inflamación altera la regulación de los patrones de motilidad del colon a varios niveles. Los cambios producidos por la inflamación en la amplitud y duración de los potenciales de meseta de las ondas lentas del musculo liso contribuyen a la supresión de las CFR (Sethi y Sarna, 1991). Probablemente, estas alteraciones tienen su origen en la lesión estructural y funcional de las células intersticiales de Cajal. En el mismo momento en que la inflamación suprime la CFR, la inflamación sensibiliza al colon a la estimulación de las CMG por la sustancia P neurotransmisora (Washabau y Holt, 2007).

4.2.3- Signos clínicos

Los signos clínicos son usualmente cíclicos y reflejan el órgano primariamente afectado (Jergens, 1999), por lo tanto van a variar dependiendo de cuál sea la región del tracto gastrointestinal alterada y la extensión del infiltrado celular (Jergens, et al., 1992). Se los atribuye a la presencia de un infiltrado celular en la mucosa y a la acción de mediadores de la inflamación, y a la alteración de la motilidad que se instaura a consecuencia (Jergens, 1999).

Los signos son el reflejo de la disminución de la reabsorción de agua y el descenso en la capacidad de almacenamiento del colon, así como del daño de la mucosa y respuesta a la inflamación presente (Lecoindre y Gaschen, 2011).

Clínicamente, se observa un aumento moderado a severo de la frecuencia de defecación, junto a deposiciones de consistencia disminuida y de pequeño volumen. Presencia de tenesmo y urgencia en la defecación, que en algunas ocasiones puede ir unida a la incontinencia fecal. Es frecuente la presencia de abundante moco en las heces y hematoquezia (Simposon, 2008; Mayoral Palanca y col., 1993; Leib, 2008; Allenspach, 2010).

4.2.4- Diagnóstico de la Colitis linfocítica-plasmocítica

El diagnóstico de esta enfermedad se realiza por exclusión de otras patologías que compartan signos de enfermedad colónica crónica (Jergens, 1999), junto con la detección del infiltrado inflamatorio característico a la examinación histopatológica de biopsias de mucosa colónica (Jacobs y col., 1990).

Durante el procedimiento endoscópico, se pueden observar lesiones como: eritema de la mucosa, friabilidad del tejido, textura granular de la superficie mucosa, erosiones y ulceras (Jergens y col., 1992; Jergens, 1999). De todos modos, ausencia de estos hallazgos no descarta la presencia de la enfermedad, es por ello que el diagnóstico definitivo debe apoyarse en el estudio histopatológico de la mucosa (Jergens, 1999).

Durante muchos años, el estudio histopatológico de las biopsias coexistió con la subjetividad de su análisis (Jergens, 1999). La caracterización de la inflamación intestinal se ha visto obstaculizada por la falta de criterio a la hora de medir los cambios histopatológicos en las muestras de mucosa (Day y col, 2008). Dado que existe una población normal de linfocitos y células plasmáticas en la lámina propia intestinal, la decisión sobre si la celularidad de la muestra se encuentra o no dentro de los ñlímites normalesò es subjetivo y usualmente difícil (Roth, et al., 1990).

Recientemente, Day y col (2008) detallaron las anomalías morfológicas y los tipos mayoritarios de infiltrados inflamatorios del epitelio y lamina propia para los diferentes sectores del tubo gastrointestinal; definiendo imágenes y un texto descriptivo para cada caso. Asimismo, se estimula a que el patólogo haga un formato de ñTick-Boxò para evaluar las muestras (Anexo 2). Dentro de las alteraciones, se incluyeron los cambios microscópicos que eran relevantes al proceso inflamatorio (dejando de lado aquellos producidos por artefactos de técnica).

Jergens y col. (1999) documentaron que se observa un incremento en el número de células plasmáticas productoras de IgA principalmente, e IgG, así como un aumento del número de linfocitos T CD3+. Hallazgos similares fueron realizados por Stonehewer y col. (1998), quienes describieron un incremento en los porcentajes celulares totales de la lámina propia de células plasmáticas y linfocitos T. La infiltración celular se limitó a la lámina propia en todos los sectores del tubo gastrointestinal estudiado. Neutrófilos fueron encontrados en abundancia cuando había focos de necrosis y ulceración (Jergens y col., 1992).

Con el fin de poder clasificar la gravedad del infiltrado inflamatorio, Day y col. (2008) establecieron grados de alteración de la mucosa, partiendo de la descripción del infiltrado normal, y aumentando la severidad de la lesión, definiendo los grados: leve, moderado y severo (Anexo 1).

Consideraron normal la mucosa que presenta cinco células plasmáticas y linfocitos o menos en la lámina propia. Los linfocitos intraepiteliales deben encontrarse separados entre sí, y ubicados en la superficie del epitelio y en las criptas.

El grado leve implica la observación de linfocitos y células plasmáticas rellenando la región entre las criptas, y las mismas se pueden encontrar algo separadas entre sí, pero sin alterar su disposición perpendicular a la superficie epitelial.

El grado moderado implica el hallazgo de linfocitos y células plasmáticas llenando la zona intercriptal y generando una separación moderada de las criptas, causando distorsión de su arquitectura.

En el grado severo, los linfocitos y células plasmáticas se encuentran distribuidos difusamente en la lámina propia, alterando por completo la microarquitectura de las criptas colónicas.

5- OBJETIVOS

5.1- Objetivos Generales

1. Estandarizar un procedimiento de biopsia para el diagnóstico de la enfermedad intestinal crónica en caninos.

2. Estudiar aspectos de la situación epidemiológica de la colitis linfocítica-plasmocítica, de los pacientes remitidos al Hospital de la Facultad de Veterinaria para su estudio colonoscópico.

5.2- Objetivos Específicos

1. Establecer los procedimientos preparatorios para la correcta toma de muestras de biopsia colónica en caninos.

2. Precisar el método de extracción por arrancamiento de la pieza de mucosa colónica mediante el empleo de endoscopio flexible.

3. Evaluar la relación entre las lesiones histopatológicas compatibles con colitis linfocítica-plasmocítica y el sexo.

4. Evaluar la relación entre las lesiones histopatológicas compatibles con colitis linfocítica-plasmocítica y la edad.

5. Evaluar la relación entre las lesiones histopatológicas compatibles con colitis linfocítica-plasmocítica y la raza.

6. Estudiar la correlación entre el tipo de dieta y la aparición de la colitis linfocítica-plasmocítica.

6- MATERIALES Y MÉTODOS

El proyecto se desarrolló en la Unidad de Endoscopía del Hospital de la Facultad de Veterinaria. El mismo se realizó en dos partes.

6.1- Estandarización del procedimiento de biopsia.

Se incluyeron en el trabajo aquellos pacientes caninos remitidos al Hospital Veterinario en el período comprendido desde entre el 2010 y el 2014, para la realización de una colonoscopía, habiendo manifestado signos clínicos gastrointestinales persistentes de más de dos semanas de duración, con sospecha de EII. Para la estandarización del procedimiento se realizaron 43 colonoscopias, realizadas por el mismo endoscopista (Jergens y col., 1992), utilizando la siguiente metodología:

6.2.1- Preparación de los pacientes

Para lograr una satisfactoria exploración del lumen (esencial para realizar adecuadamente la examinación endoscópica del colon) los pacientes fueron sometidos a una serie de acciones con el fin de acondicionar el intestino, ya que a materia fecal retenida cubre la superficie mucosa y puede esconder lesiones al endoscopista (Leib y col., 1991). Para evacuar por completo las materiales fecales antes de examinar la mucosa colónica se combinó la realización de ayuno y la aplicación de enemas o soluciones de lavado gastrointestinal (Mats, 2007).

Los pacientes debieron realizar un ayuno de alimentos sólidos de 24 a 36 horas antes del procedimiento (Willard, 1999; Leib y col., 1991), con la función de evitar la acumulación de materia fecal dentro de la luz (Mats, 2007).

El lavaje del colon se logró mediante la realización de enemas. Los pacientes recibieron al menos dos o tres enemas con abundante agua tibia el día anterior al procedimiento y uno la misma mañana, debiendo este último realizarse lo más alejado posible del inicio del procedimiento para evitar el exceso de agua en el colon durante el mismo (Willard, 2001).

La sonda del enema fue cuidadosamente introducida lo más profundo posible dentro del lumen colónico; descargándose dentro de este un gran volumen de agua tibia por gravedad (500ml por enema en un perro pequeño y 1lt o más en un perro grande). La sonda fue gentilmente movida hacia afuera y reintroducida repetidamente hasta que el agua salió clara (Willard, 2001).

En todos los casos, los enemas fueron administrados cuidadosamente ya que el trauma causado por el pasaje de la sonda del enema sobre los pliegues

colónicos puede producir lesiones que son difíciles de distinguir de la enfermedad colónica preexistente (Leib y col., 1991).

6.2.2- Sedación y anestesia

Luego de realizado el último enema, previo al procedimiento, se realizó la sujeción química de los paciente, para evitar los movimientos inesperados de los mismos (Willard, 1999; Leib, et al., 1991). Se los premedicó con la combinación de Acepromazina al 1% (dosis de 0,05mg/kg) y Ketamina al 5% (dosis 4mg/kg) por vía intramuscular. Para lograr la inducción anestésica de los animales se empleó Propofol al 1% (dosis 5mg/kg) por vía intravenosa. El mantenimiento se realizó de forma inhalatoria, con Isoflurano al 1-3%, utilizando un equipo de anestesia inhalatoria marca Penlon InterMed, modelo Prima SP2.

Los animales fueron supervisados por el Anestesista a cargo. Para evaluar la profundidad anestésica, fueron tenidos en cuenta parámetros como: frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, oximetría, capnografía, utilizando un Monitor multiparamétrico Criticare, modelo Poet Plus 8100, y reflejos como palpebral, de retirada (Muir, 2009).

6.2.3- Obtención de muestras de biopsia

Una vez lograda la inmovilización, se procedió al posicionamiento de los pacientes. Los mismos fueron colocados en decúbito lateral izquierdo, posición que permite que cualquier fluido que entra al colon desde el íleon, fluya lejos de esta área y dentro del colon transverso y descendente. Esta posición también evita que las vísceras abdominales estén a dorsal del área de la válvula ileocólica y la colapsen, y de este modo hagan más difícil distender y examinar esta área (Willard, 1999). En tal posición, estas estructuras se deforman menos y tienen más movimientos (Anderson, 1999).

Antes de introducir el endoscopio en el recto, se realizó un tacto rectal digital para descartar la presencia de constricciones, divertículos u obstrucciones (Leib, et al., 1991) y así evitar que la punta del endoscopio quedase atrapada en un pliegue de la mucosa (Willard, 1999).

El equipo utilizado fue un Colonoscopio flexible marca Fujinon, modelo 8.9 mm. Las imágenes fueron tomadas por un chip de video ubicado en el extremo del aparato y procesadas por un Procesador de imágenes endoscópicas marca Fujinon modelo EVE EPX-201H, conectado a una computadora y ésta a un monitor a color para observar las imágenes. Las pinzas de biopsia utilizadas fueron fórceps en forma de copa con lanceta (Leib y col., 1991) y sin lanceta.

Para observar la mucosa colónica se colocó el endoscopio dentro del recto y se insufló con aire, mientras que un asistente ocluía el ano alrededor del

endoscopio, logrando de esta forma un cierre más hermético y posibilitando una insuflación del colon más eficaz (Leib y col., 1991). Posteriormente, se avanzó con el mismo por dentro del colon (apuntando al centro de la luz), examinando la mucosa y el lumen. Se debe avanzar el endoscopio al límite de lo posible, para lograr identificar e inspeccionar la válvula ileocecal y el ciego. Luego, el endoscopio se retiró lentamente para poder examinar más cuidadosamente la mucosa. Para terminar se avanzó nuevamente lo más profundamente posible y se extrajeron las muestras colónicas a medida que se iba retirando el instrumento (Willard, 1999).

Figura II ï Fórceps de biopsia con lanceta. En la imagen superior, se observa la pinza cerrada; en la imagen inferior la pinza se encuentra abierta, dejando a la vista la lanceta.

Previo a obtener las muestras se removió parte del aire presente, de manera de colapsar parcialmente la luz, ya que es conveniente que la víscera no se encuentre sobredistendida cuando se está realizando la biopsia (Hitt, 1995).

La obtención de la muestra de biopsia se realizó colocando la punta del endoscopio a 1cm del área a ser muestreada. Luego se introdujo la pinza de biopsia por el canal de trabajo hasta que la misma protruyó a través de la punta del endoscopio, teniendo la precaución de que la punta del equipo se encontrara en posición neutral (Simpson, 1993).

El endoscopista posicionó el extremo del colonoscopio en un ángulo cercano a los 90° contra la mucosa, para así realizar una toma de muestra más efectiva, evitando que la pinza resbalase (Willard, 2001; Mansell y Willard, 2003). El asistente debió abrir el fórceps y el endoscopista avanzó con el mismo hasta

contactar la mucosa con cierta presión. El asistente luego cerró la pinza y el endoscopista enderezó la punta del endoscopio para evitar dañar el aparato (Willard, 2001). Por último, el endoscopista debió tirar bruscamente hacia atrás, arrancando una muestra de tejido, quedando la misma contenida dentro del fórceps (Leib y col., 1991).

Se tomaron como mínimo dos muestras de mucosa del ciego, colon ascendente, colon transverso, colon descendente alto, y colon descendente bajo, sin importar la apariencia de las mismas, ya que un aspecto macroscópico normal no descarta la existencia de una patología importante (Willard, 1999; Nelson y Couto, 2010).

Las muestras de tejido se retiraron del instrumento de biopsia, teniendo la precaución de que la manipulación fuera mínima (Simpson, 1993), verificando que el tamaño y profundidad de las mismas fuera suficiente (Willard, 2001). Para separar la muestra del fórceps, se utilizó una aguja fina y luego se depositó el fragmento dentro de un recipiente con formalina al 10% (Hall, 2008).

Figura III ï Recipiente donde se colocaron las muestras y aguja con la que se removieron de la pinza de biopsia.

6.2 Análisis de la casuística de la Unidad de Endoscopia

Se analizó la relación entre los datos: sexo, edad, raza y tipo de alimentación en relación a la presencia de la Colitis linfocítica-plasmocítica. Los datos fueron extraídos de la base de datos de la Unidad de Endoscopia, del periodo comprendido entre el 2001 al 2014.

Para el estudio estadístico, se realizó un estudio de Casos y Controles, tomando como población a todos aquellos animales derivados al servicio de

Endoscopía de la Facultad de Veterinaria para la realización de estudio colonoscópico, con sospechas de enfermedad colónica.

Se buscó la existencia de asociación entre la presencia de la enfermedad y las variables sexo, edad, raza y tipo de alimentación, por medio del cálculo del Odds Ratio, estimación del riesgo para los estudios de casos y controles; y el cálculo del Chi cuadrado de Pearson.

El análisis estadístico se realizó en el STATA/SE 11.2, compatible con Windows 7.

7- RESULTADOS y DISCUSIÓN

7.1- Toma De Muestras

Con la utilización del protocolo de toma de muestras descripto anteriormente, se obtuvieron biopsias de buena calidad ya que cumplieron con las siguientes características:

Fueron representativas (Simpson, 1993; Willard, 1999), ya que se tomaron de todos los sectores del intestino grueso. A su vez, las muestras fueron extraídas sin importar cual fuera la apariencia del tejido (Willard, 1999), ya que en la mayoría de los casos el aspecto de la mucosa observado en la endoscopia no concuerda con los hallazgos histopatológicos (Jergens y col., 1992). Además, se debió tener la precaución de observar el sitio de donde se realizaría la extracción, ya que se deben de evitar los focos de folículos linfoides, ya que son zonas de gran infiltración linfocitaria heterogénea. Los mismos se observan como discretas depresiones ovoideas pálidas de 2-3mm de diámetro (Roth y col., 1990).

Tuvieron un tamaño adecuado e incluyeron la todas las capas de la mucosa (Willard, 1999; Nelson y Couto, 2010). Es requerido que las muestras de biopsia incluyan el espesor completo de la mucosa (incluyendo la muscular de la mucosa), pudiendo alcanzar a la submucosa (Jergens y col., 1992; Mansell y Willard, 2003). El tamaño y profundidad de las muestras obtenidas depende de las características del fórceps usado (Willard y col., 2001). En este trabajo se utilizaron dos tipos de fórceps: de copa y de copa con lanceta. Se lograron muestras de mejor calidad con la pinza con lanceta, ya que la misma permite anclar la pinza a la mucosa y evitar que la misma resbale, ayudando así a abarcar todas las capas de la mucosa (Leib y col., 1991). Por otro lado, Mansell y Willard (2003) consideran que con este tipo de pinza se extraen muestras de menor tamaño, y sugieren el uso de fórceps descartables.

Las muestras fueron manipuladas mínimamente (Simpson, 1993; Hall EJ, 2008; Mansell y Willard, 2003), para así generar la menor distorsión posible del tejido.

De las muestras obtenidas mediante este protocolo se logró realizar el diagnostico histopatológico en el 100% de las muestras obtenidas.

7.2- Situación Epidemiológica

Se definió como población a los todos los animales derivados al Servicio de Endoscopia del Hospital de la Facultad de Veterinaria para la realización de un estudio colonoscópico, con sospechas de enfermedad colónica, en el periodo comprendido entre el 2001 y el 2014. El número total de animales derivados fue de 100 (n=100).

A su vez, se definió a los animales enfermos como aquellos con diagnóstico de colitis linfocítica-plasmocítica por medio del estudio histopatológico de biopsias de mucosa colónica, y a los controles, como aquellos con diagnóstico diferente de Colitis LP.

7.2.1- SEXO

Se analizaron los datos buscando la existencia de relación entre la colitis linfocítica-plasmocítica y el sexo. De los 100 animales que constituían de la población, 45 fueron hembras y 53 machos, con lo cual se considera que el sexo tiene una distribución pareja en la población estudiada. De los enfermos, 18 fueron hembras y 21 eran machos; en cuanto a los controles, 27 fueron hembras y 32 machos. Pudiendo pensar que existe homogeneidad entre los grupos, al igual que una distribución pareja entre los casos y controles.

Tabla N°1 ï Relación entre el Sexo y la presencia de la Enfermedad. *

	HEMBRA	MACHO	Total	Proportion Exposed	
Cases	18	21	39	0.4615	
Controls	27	32	59	0.4576	
Total	45	53	98	0.4592	
	Point estimate		[95% Conf.	Interval]	
Odds ratio	1.015873		.4164125	2.470491	(exact)

Los Controles corresponden a los animales que no presentan CLP; los Casos corresponden a los animales con diagnóstico de CLP. Cálculo del Odds ratio para los Casos y Controles y del Chi² para buscar la asociación entre el Sexo y la aparición de la CLP. (*) *Extraído del Stata/SE 11.2*

Posteriormente se realizó el cálculo del Odds ratio, para así estimar el Riesgo Relativo para los estudios de casos y controles, y el Chi², utilizando el comando para Casos y Controles dentro del comando Epitab del Stata/SE 11.2. Los resultados obtenidos en este estudio indican que no existe predilección por el sexo, lo que concuerda con Jergens y col. (1992), Craven y col. (2004) y Washabau y Holt, (2007). No coincidiendo con Mayoral Palanca y col. (1993), quienes señalan que habría mayor predisposición en los machos a presentar la enfermedad.

concuerdan con los obtenidos por Jergens y col. (1992) (rango de 9 meses a 17 años) y Washabau y Holt (2007) (rango de 6 meses a 20 años), y difieren con los comunicados por Craven y col (2004) (rango 6 meses a 14 años).

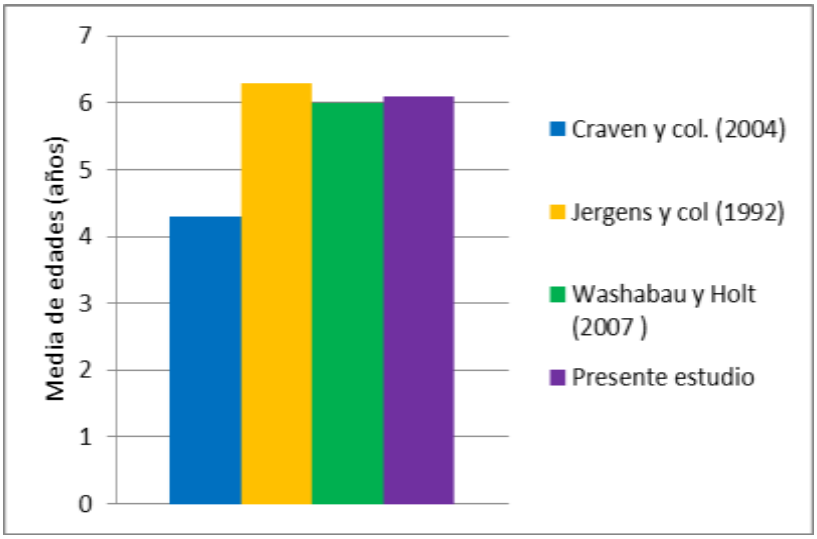


Figura IV ï Media de edades de la presentación de la enfermedad en caninos.

Dado que las categorías etarias no se distribuyeron homogéneamente, se agruparon los datos uniendo las categorías de cachorros con los jóvenes y a los adultos con los gerontes, para alcanzar de esta forma categorías homogéneas, obteniéndose los resultados que se muestran en la Tabla N°3.

Tabla N°3 ï Relación entre las categorías etarias agrupadas y la presencia de la Enfermedad. *

c_control	A	B	Total
Control	35 68.63	24 48.98	59 59.00
Caso	16 31.37	25 51.02	41 41.00
Total	51 100.00	49 100.00	100 100.00

Pearson chi2(1) = 3.9881 Pr = 0.046

Los Controles corresponden a los animales que no presentan CLP; los Casos corresponden a los animales con diagnóstico de CLP; A corresponde a las categorías Cachorros y Jovenes; B corresponde a las categorías Adultos y Gerontes. En cada columna, el número superior representa la cantidad de animales y el inferior la representación porcentual del mismo. (*) *Extraído del Stata/SE 11.2*

Del análisis de la Tabla N°4 se desprende que, si bien estadísticamente no se puede considerar a la edad como un factor de riesgo (debido al bajo número de animales utilizado en este estudio) habría una tendencia a que la enfermedad se presentara con más frecuencia en animales adultos y gerontes. Según Day y col. (2008) es probable que la edad este relacionada con la aparicion de cambios en la morfologia histologica, pero faltan estudios al respecto.

Tabla N°4 ï Estudio estadistico de la relación entre las categorías etarias agrupadas y la presencia de la Enfermedad. *

	B	A	Total	Proportion Exposed	
Cases	25	16	41	0.6098	
Controls	24	35	59	0.4068	
Total	49	51	100	0.4900	
	Point estimate		[95% Conf.	Interval]	
Odds ratio	2.278646		.9361941	5.590869	(exact)
Attr. frac. ex.	.5611429		-.0681545	.8211369	(exact)
Attr. frac. pop	.3421603				
	chi2(1) =	3.99	Pr>chi2 =	0.0458	

Los Controles corresponden a los animales que no presentan CLP; los Casos corresponden a los animales con diagnóstico de CLP; A corresponde a las categorías Cachorros y Jóvenes; B corresponde a las categorías Adultos y Gerontes. Cálculo del Odds ratio para A y B y del Chi² para buscar la asociación entre la Edad y la aparición de la CLP. (*) *Extraído del Stata/SE 11.2*

7.2.3- RAZA

Los resultados de la relación entre la CLP y la raza se presentan en la Figura N° V y en la Tabla N° 5. A partir su interpretación, no es posible extraer conclusiones acerca de la asociación de la raza con la aparición de la enfermedad, ya que se maneja un bajo número de animales para cada raza. A pesar de ello, las razas que aparecieron con mayor frecuencia en este trabajo coincidieron con la bibliografía, siendo las más afectadas el Ovejero Alemán y el Bóxer, como propone Jergens (1999) y Washabau y Holt (2007). Para Craven y col. (2004), las razas más comunmente afectadas son el Ovejero Aleman, Golden Retriever, Boxers, Labrador, Border Collies, Weimaraner, West Highland White Terrier. En este trabajo se observaron ejemplares de la raza Cimarrón afectados con CLP; de los seis animales a los que se les realizó el estudio, cinco de ellos fueron diagnosticados con CLP, en la bibliografía consultada no se encontraron referencias al respecto.

Allenspach (2011) señala que existiría predisposición genetica a presentar la enfermedad, ya que en humanos se han encontrado genes asociados a un alto riesgo de desarrollar la EII y muchos de ellos se encontraban implicados en la

respuesta inmune innata intestinal. Se sospecha que en perros la EII también tendría un factor genetico relacionado. Por otro lado, Mayoral Palanca y col. (1993) proponen que no existe predisposición racial.

En este estudio la mayoría de los animales que padecieron la enfermedad fueron razas cruza. En la bibliografía consultada los únicos autores que hacen referencia a razas cruza son Jergens y col (1992), los cuales describen que de un total de 42 animales estudiados solamente 11 eran razas mestizas.

Tabla N°5 ï Relación entre la Raza y la presencia de la enfermedad. *

raza	c_control Control	Caso	Total
Otros	12 52.17	11 47.83	23 100.00
Pastor Alemán	15 75.00	5 25.00	20 100.00
Cimarrón	1 16.67	5	6

Los Controles corresponden a los animales que no presentan CLP; los Casos corresponden a los animales con diagnóstico de CLP. Se detallan las razas analizadas, otros corresponde a todas la razas que aparecían solo una vez. (*) *Extraído del Stata/SE 11.2*

Para buscar la existencia de asociación entre las variables peso y CLP, se agrupo a los animales según el peso, estableciendo dos categorías, animales menores de 30kg (razas chicas y medianas) y mayores de 30kg (razas grandes). Se realizó el cálculo del Chi² que mostró que no habría asociación entre el tamaño y la enfermedad, lo cual se observa en la tabla Nº 6.

7.2.4- DIETA

Al analizar la asociación entre la alimentación que recibían los pacientes y la aparición de la CLP, no fue posible observar una tendencia, ya que se contó con pocos datos sobre la alimentación que recibían los mismos. De 41 animales con CLP sólo se contó con información acerca de su dieta de 20 de ellos, y en cuanto a los controles, de 59 animales solo se obtuvieron datos sobre la alimentación de 20 de ellos.(tabla Nº 6).

Craven y col. (2004) proponen que el tipo de dieta no se encuentra asociada con la EII. Por otro lado, Mayoral Palanca y col. (1993) sugieren que la manipulación dietética puede ser causa etiológica de la colitis linfocítica-plasmocítica en el perro.

Tabla N°7 ï Relación entre el dieta y la presencia de la enfermedad. *

row	RACIÓN	CASERA	Total
casos	18 90.00	2 10.00	20 100.00
controles	14 70.00	6 30.00	20 100.00
Total	32 80.00	8 20.00	40 100.00

Pearson chi2(1) = 2.5000 Pr = 0.114
Fisher's exact = 0.235
1-sided Fisher's exact = 0.118

Los Controles corresponden a los animales que no presentan CLP; los Casos corresponden a los animales con diagnóstico de CLP. Las razas grandes corresponden a animales con más de 30kg y las razas chicas y medianas corresponden a las que pesan menos de 30kg; en las indefinidas se agrupó a los animales de los que no se poseía dato del peso.
(*) *Extraído del Stata/SE 11.2*

8- CONCLUSIONES

Con la estandarización del procedimiento de biopsia realizado en este trabajo se logró obtener muestras que permiten realizar el diagnostico histopatológico de Colitis Linfocítica-Plasmocítica en caninos.

Los resultados del trabajo sugieren que el sexo es independiente de la enfermedad.

Si bien los resultados obtenidos no son concluyentes respecto a la existencia de una relación entre la edad y la presencia de la CLP, se observó que existe una tendencia a presentar la enfermedad en animales adultos y gerontes.

No se pudo determinar la asociación entre la raza y la presencia de la enfermedad. Al agrupar a los individuos por tamaño (razas chicas-medianas y grandes) no se encontró asociación entre la enfermedad y esta variable.

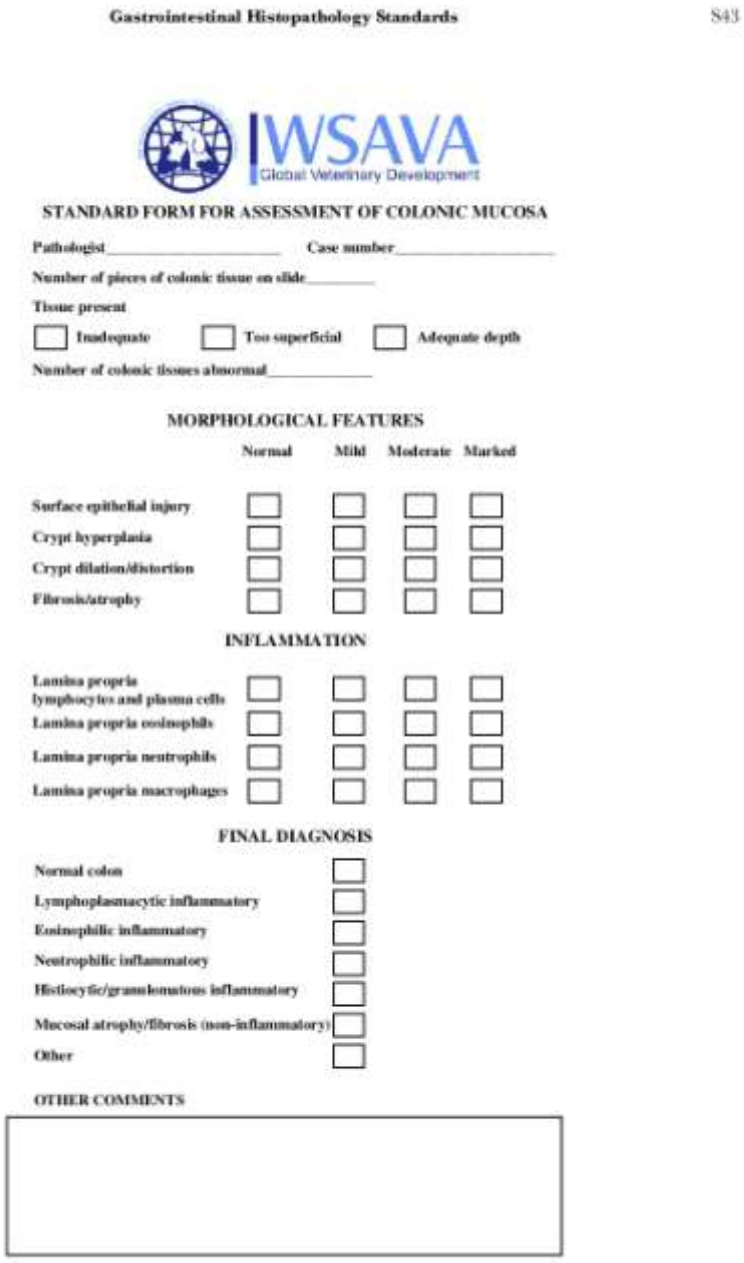
9- BIBLIOGRAFÍA

1. Allenspach, K. (2010). Diseases of the large intestine. En: Ettinger, S.J.; Feldman, E.C. Textbook of veterianary internal medicine. 7ª ed., St. Louis (MO), Saunders Elsevier, pp. 1573-1594.

2. Allenspach, K. (2011). Clinical Immunology and Immunopathology of the Canine and Feline Intestine. Vet Clin North Amer - Small Anim Pract; 41(2):345-360.

3.

Anexo 2 ï Estándares histopatológicos de la inflamación del colon. Formato de ñTick-Boxòpara realizar la evaluaci· n de la Mucosa Col· nica (Day y col., 2008).



Gastrointestinal Histopathology Standards S43

WSAVA
Global Veterinary Development

STANDARD FORM FOR ASSESSMENT OF COLONIC MUCOSA

Pathologist_____ Case number_____

Number of pieces of colonic tissue on slide_____

Tissue present

☐ Inadequate ☐ Too superficial ☐ Adequate depth

Number of colonic tissues abnormal_____

MORPHOLOGICAL FEATURES

	Normal	Mild	Moderate	Marked
Surface epithelial injury	☐	☐	☐	☐
Crypt hyperplasia	☐	☐	☐	☐
Crypt dilation/distortion	☐	☐	☐	☐
Fibrosis/atrophy	☐	☐	☐	☐

INFLAMMATION

Lamina propria lymphocytes and plasma cells	☐	☐	☐	☐
Lamina propria eosinophils	☐	☐	☐	☐
Lamina propria neutrophils	☐	☐	☐	☐
Lamina propria macrophages	☐	☐	☐	☐

FINAL DIAGNOSIS

- ☐ Normal colon
- ☐ Lymphoplasmacytic inflammatory
- ☐ Eosinophilic inflammatory
- ☐ Neutrophilic inflammatory
- ☐ Histiocytic/granulomatous inflammatory
- ☐ Mucosal atrophy/fibrosis (non-inflammatory)
- ☐ Other

OTHER COMMENTS