



X Congreso Latinoamericano de Buiatría XXX Jornadas Uruguayas de Buiatría

ENFERMEDAD DEL HÍGADO EN GRANDE Y PEQUEÑOS RUMIANTES.

W. Roger Kelly B.V.Sc., M.V.Sc., PhD

Investigador Consultor Honorario, Escuela de Veterinaria de la Universidad de Queensland
SST. Lucía, Australia Q 4067

INTRODUCCIÓN

El hígado se presenta como inaccesible a los veterinarios clínicos, aun con los grandes avances realizados en ultrasonografía y radiografías contrastadas. Esto es particularmente cierto en los grandes animales en los cuales solamente los brazos más largos pueden llegar a palpar una muy pequeña porción del hígado durante una palpación rectal. Esta inaccesibilidad sumada al hecho de que los signos clínicos de falla hepática generalmente se reducen a desordenes de la piel, la sangre o el sistema nervioso explican porque generalmente la enfermedad hepática es pasada por alto o simplemente confundida con fallas en otros sistemas del organismo.

¿QUE ES LO QUE UN VETERINARIO DE CAMPO DEBERIA SABER SOBRE LA FORMA Y FUNCION DEL HIGADO?

El hígado es un órgano marrón y grande cuya **FORMA (tamaño, contorno y color)** es relativamente constante para cada especie en particular. Si los clínicos deben reconocer la enfermedad hepática durante una necropsia de campo deben estar seguros de las características normales a grandes rasgos de un hígado normal. De la misma forma, el conocer la gama de **FUNCIONES** llevadas a cabo por el hígado reducirá las posibilidades de fallar en el diagnóstico de una enfermedad hepática. **Tamaño:** La masa "normal" del hígado es en realidad el resultado de un balance entre varios factores. Es bien conocido el hecho de que la remoción quirúrgica de más de la mitad de la masa hepática resulta en un vigoroso intento del organismo de regenerar el tejido faltante. Esta regeneración cesara en el momento en que el equilibrio entre ciertos factores se restablezca.

El primero de estos factores es el **estado nutricional** del animal: animales gravemente desnutridos poseen un hígado pequeño; la antes mencionada capacidad de reserva del hígado significa que una proporción considerable de los citoplasmas de hepatocitos funcionales puede ser catabolizado como fuente de energía y nutrientes durante enfermedades debilitantes y caquetizantes. El segundo factor importante es la presencia en la sangre de la vena porta de concentraciones normales de **factores hepatotróficos** provenientes desde los intestinos y el páncreas. Algunos de estos factores son nutrientes absorbidos desde las entrañas, por lo tanto parte de estas atrofiadas por

hambrión entran dentro de esta categoría, pero hay además algunos factores humorales tales como la insulina y otras hormonas que ayudan a mantener una masa hepática normal. Si su concentración en la sangre entrante disminuye (como sucede en los shunts porta-sistémicos), entonces el hígado sufrirá una atrofia. En tercer lugar, el hígado produce **chalonas**, sustancias encargadas de cuidar de los procesos mitóticos de los hepatocitos. Así que si parte del hígado desaparece, el nivel circulante de chalonas disminuye estimulándose así la proliferación hepatocítica. En cuarto lugar, el tamaño del hígado puede verse aumentado uniformemente por algunos procesos patológicos difusos, el más común de los cuales es el **hígado graso** que incluye otras alteraciones difusamente distribuidas como ser. **Hepatitis, neoplasia difusa y amiloidosis.**

Contorno: La causa más común de distorsión del hígado es la deposición de tejido cicatrizal o fibrosis. Esto puede deberse a una gran gama de insultos infecciosos, parasitarios y tóxicos, que cuando son severos, puede resultar en compresión de los hepatocitos y detenimiento del flujo sanguíneo hacia ellos. Esto tiene como consecuencia que la sangre se desvíe llevando consigo los factores hepatotróficos lejos de la zona afectada, lo que resulta en la atrofia de esta parte del hígado y así la distorsión es aun peor. Cuando gran parte del hígado se ha perdido de esta manera, la concentración circulante de chalonas disminuye a un punto en que estimula a los hepatocitos vivos a proliferar. Debido a la constricción provocada por el tejido cicatrizal y a la desigual circulación de la sangre, la proliferación uniforme de hepatocitos se hace imposible y así los fenómenos de regeneraciones nodulares e hipertrofias lobulares se hacen visibles.

Color: El parénquima hepático en la mayoría de las especies de un color rojo amarronado profundo; esto es debido a la presencia en el hepatocito de grandes concentraciones de enzimas oxidativas como la citocromo-oxidasa. Estas enzimas son también responsables del color de la corteza renal. La concentración normal de citocromo-oxidasa se mantiene solamente si los hepatocitos son saludables y reciben un aporte sanguíneo normal, por lo que la palidez del hígado es una observación muy común en hígados dañados por una gran gama de insultos. La palidez generalizada puede ser causada también por la dilución de las enzimas en grandes cantidades de grasa dentro de la célula, por severa infiltración inflamatoria del hígado o por invasión de células malignas que contienen pocas enzimas oxidativas.

El hígado lleva a cabo una enorme cantidad de **FUNCIONES** que pueden ser groseramente clasificadas como: **funciones de síntesis y secretorias** (Ej.: producción de glucosa, ácidos biliares, albúmina y muchas otras macromoléculas solubles) **transformación** (Ej.: oxidación, hidrólisis y conjugación de varios compuestos dañinos endógenos y exógenos) y **excretorias** (Ej.: eliminación de bilis, pigmentos, filo eritrina, etc.). Lo crítico para un correcto entendimiento y manejo racional de las enfermedades hepáticas es entender que el hígado posee una gran **reserva funcional**. El ejemplo más contundente es el hecho de



que el 70% del hígado puede ser removido sin causar una falla hepática (véase mas adelante).

**¿QUE ES LO QUE UN VETERINARIO DE CAMPO
DEBERÍA SABER SOBRE LA FALLA DE LA
FUNCIÓN HEPÁTICA?**

Los signos clínicos pueden observarse después de una falla de cualquiera de las funciones hepáticas anteriormente descritas. Desafortunadamente, estos signos clínicos pueden ser muy variados y no ser relacionables de forma inmediata con el hígado por un observador casual. Por ejemplo, una falla del hígado en la conversión del amoniaco en urea (para ser eliminada por el riñón) resultara en una **sintomatología nerviosa** debido a los efectos tóxicos del amoniaco en el cerebro. Estos signos nerviosos pueden verse exacerbados por la imposibilidad del hígado de eliminar sustancias toxicas de la sangre portal luego de su formación y absorción en las partes posteriores de los intestinos. Estas sustancias, aminoras secundarias, terciarias y similares, son producidas por acción bacteriana en los animales normales y son eliminadas de la sangre portal en un único pasaje a través de un hígado normal, evitando así su llegada al cerebro donde pueden actuar como neurotransmisores falsos y causar una variada sintomatología nerviosa que va desde una depresión y somnolencia a una manía y convulsiones generalizadas. La **colestasis** es la falla hepática en la excreción y secreción de pigmentos, ácidos y sales biliares. Esto produce un fenómeno clínico conocido como **ictericia** que consiste en una decoloración amarillenta de los tejidos por los pigmentos biliares. La intensidad de esta decoloración depende de dos factores: primero de la severidad de la colestasis (cuantitativamente, cuanto pigmento biliar esta siendo retenido), y segundo de la *duración* de la colestasis. Le lleva varios días a los tejidos equilibrar sus niveles de pigmentos biliares con los del plasma. Esto puede explicar porque un animal que ha venido sufriendo una colestasis moderadamente severa puede estar mucho más amarillo que un animal muerto por un episodio corto de falla hepática total.

La falla en la eliminación de la filioeritina de la sangre portal tiene especial significancia en animales herbívoros. Este compuesto es producido en el tracto digestivo como resultado de la digestión de la Clorofila. Es un agente fotodinámico, lo que significa que es transformado por la luz en una compuesto químico muy activo. Es así que, una vez que haya tenido la posibilidad de acumularse en cantidades suficientes en áreas de piel pálidas, de poco pelo y expuestas al sol, causaran un daño vascular y epidermal conocido como **fotosensibilización secundaria**. Como la excreción de la filioeritina sigue los mismos pasos que la eliminación de los pigmentos biliares, es común pero no obligatorio observar ictericia asociada a una fotosensibilización secundaria. Debido a que la ictericia puede ser muy leve en los animales fotosensibilizados, es común eliminar de la lista de posibles diagnósticos a la falla hepática, cuando un animal con eczema de piel expuesta no presente ictericia. De cualquier manera, estos animales tendrán una leve elevación de los valores plasmáticos de bilirrubina

y/o ácidos biliares, por lo que estos parámetros deben ser siempre medidos en estos casos. Si se encuentran dentro de los límites normales, se debe dar alguna consideración a la **fotosensibilización primaria** en la cual algún componente de la dieta es fotodinámico y no posee ningún mecanismo de detoxificación y excreción hepática (ej: intoxicación por Hypericina) la fotosensibilización primaria puede ser causada también por la anormal acumulación de sustancias como las porfirinas debido a errores metabólicos heredables (porfiria).

Si el daño hepático es repentino y severo un signo clínico temprano puede ser la **hemorragia**. Durante un daño hepático necrótico agudo, una gran proporción de la sangre del animal es puesta en contacto con una gran proporción de tejido dañado y endotelio sinusoidal. Esto disparará la cascada trombótica normal lo que a su vez iniciará una fibrinólisis compensatoria. El resultado final de esta secuencia de eventos será la rápida depleción de factores de la coagulación; depleción más profunda aun, ya que en su gran mayoría éstos son sintetizados por el hígado. Es así que una diátesis hemorrágica terminara por ocurrir en estos animales la cual se verá reflejada en la necropsia por la presencia generalizada de hemorragias petequiales y equimóticas que pueden distraer al observador de los cambios en el propio hígado los cuales macroscópicamente pueden parecer mucho menos espectaculares.

La falla hepática puede también evidenciarse por la presencia de **edemas hipoproteínemicos**. Estos se deben a la falla en la síntesis de albúmina y otras proteínas del plasma por parte del hígado, lo que resultará en la aparición de edemas gravitatorios en zonas de piel suelta (submandibulares y pecho). Como el edema puede también ser causado por cambios en la permeabilidad vascular y falla circulatoria, puede también desviar al clínico del diagnostico de enfermedad hepática.

Es muy importante tener presente la gran **reserva funcional** que tiene el hígado, lo que significa que una vez que la falla hepática se hace visible a través de los síntomas es porque gran parte de del hígado fue destruido y dañado. Esto debe siempre llevarnos un diagnostico grave. Algunas veces se puede esperar un resultado no tan desfavorable ya que es una ola de las funciones hepáticas que falla, por ejemplo la falla en la excreción de los pigmentos biliares ya que las otras funciones hepáticas son llevadas a cabo en forma correcta y la sola remoción de la toxina puede permitir al hígado su total recuperación.

**¿QUE DEBE SABER UN VETERINARIO DE CAMPO
DE LA RESPUESTA DEL HÍGADO A LAS
VARIADAS CLASES DE INSULTOS HEPÁTICOS?**

Hay cuatro procesos patológicos fundamentales que pueden afectar al hígado o a cualquier otro tejido. Ellos son:

- 1) **Anormalidades del desarrollo (congénitas, etc)**
- 2) **Patologías degenerativas (incluyendo insultos tóxicos y necrosis)**
- 3) **Inflamación (aguda, subaguda y crónica) y**
- 4) **Desordenes proliferativo/neoplásicos**



X Congreso Latinoamericano de Buiatría XXX Jornadas Uruguayas de Buiatría

Es usual observar a uno de los procesos antedichos asociado con otro de ellos. Es así que casi siempre hay una **degeneración** (incluyendo la necrosis) asociada con **inflamación**; siempre ayuda, cuando uno se ve enfrentado a una confusa combinación de grandes cambios en cualquier órgano, el tratar de eliminar el proceso menos probable.

A veces es muy difícil separar la verdadera enfermedad de la respuesta fisiológica del organismo; por ejemplo, la proliferación que tiene lugar en un órgano como resultado de una demanda incrementada, como cuando se extrae parte del mismo, puede ser evaluada como beneficiosa y por lo tanto fisiológica.

Aplicando cada uno de estos procesos patológicos al hígado, pueden realizarse los siguientes comentarios:

1) **Anormalidades del desarrollo** del hígado tienen una significancia clínica pequeña o casi inexistente a no ser que hablemos de aquellas raras oportunidades en que solo falla la secreción biliar por atresia biliar. En este sentido el hígado difiere de órganos como el cerebro, corazón u ojos en los cuales las anomalías del desarrollo resultan en efectos catastróficos.

2) Los procesos **inflamatorios** son esencialmente similares en el hígado a lo que son en otros tejidos. En cuanto a la **causa**, la más común es el alojamiento en el hígado de bacterias o sus esporas que hayan pasado la barrera del tracto digestivo. Este es un evento extremadamente común: probablemente el mejor ejemplo, sea la formación de abscesos hepáticos como resultado del pasaje a la sangre portal de bacterias, a causa de la ruminitis provocada por dietas altas en granos. El hígado no tiene subestructuras especializadas (no así el corazón y el cerebro), por lo tanto algunas pocas lesiones y aisladas pueden no tener ningún efecto sobre las funciones hepáticas, ya que cualquier parte del hígado puede sustituir funcionalmente a otra.

Las lesiones inflamatorias del hígado pueden ser **localizadas** o **difusas**. En cualquier caso habrá un aumento en el tamaño (focal o total) en los estadios agudo y subagudo. Más tarde, cuando la inflamación sea crónica (cicatrización) puede haber una disminución.

3) La **degeneración** del hígado tiene mayor importancia ya que incluye desordenes **tóxicos** y **metabólicos** que son de mayor significancia clínica en rumiantes. Como fuera mencionado, el hígado generalmente se vuelve pálido a no ser que el problema sea **congestivo** (véase mas abajo), en cuyo caso el color será rojo oscuro, especialmente en los estadios iniciales. El hígado más pálido es provocado por cambios grasos severos; esto puede deberse a desordenes tóxicos o metabólicos endógenos. Un hígado severamente graso siempre es más grande; este es uno de los varios ejemplos donde un órgano termina siendo "tragado" por una enfermedad metabólica.

Cuando una proporción importante del hígado es dañada por una enfermedad degenerativa, la característica especial del hígado, su gran capacidad regenerativa, se pone en juego si el animal sobrevive el tiempo suficiente. Esto normalmente produce formaciones nodulares

irregulares separadas por tejido fibroso que pueden hacer pensar al observador en una enfermedad neoplásica (véase mas abajo).

4) Las **neoplasias (cáncer)** de hígado en rumiantes son relativamente raras; como en otras especies pueden aparecer en el hígado propiamente dicha o metastatizarse desde otros órganos. Los tumores metastáticos de hígado provienen generalmente de los originados en otros órganos digestivos ya que la sangre que efluye de todos éstos debe pasar a través del hígado. Debe recordarse que las neoplasias primarias pueden ser de mucho menor tamaño que sus metástasis; esto es particularmente aplicable a los tumores secundarios de hígado ya que este órgano parecería permitir un crecimiento más rápido de los mismos.

Se ha mencionado más arriba que un hígado disminuido de tamaño y cicatrizado podía llevar a la formación de nódulos de tejido en su afán de regeneración. Estos nódulos pueden imitar ciertas formas de neoplasia. Esta confusión puede solucionarse observando si la masa de hígado en su totalidad es más grande, normal o menor de esperado: un hígado cicatrizado será siempre menor en su tamaño total que un hígado normal (sin importar cuan grandes sean los nódulos de regeneración), mientras que el tejido neoplásico sumado al tejido hepático aumentará su tamaño total.

¿QUE DEBERÍA SABER UN VETERINARIO DE CAMPO SOBRE LAS RESPUESTAS DEL HÍGADO A LOS DESORDENES CIRCULATORIOS?

Como el hígado es un órgano tan grande y contiene un volumen tan grande de vasos sanguíneos sinusoidales, es particularmente propenso a responder a los cambios en volumen o presión de la sangre. Es más, el hígado es el regulador más importante a corto plazo del volumen sanguíneo, más aún que el propio bazo.

El hígado responde en una manera bastante predecible a la **congestión crónica** sea esta causada por **falla cardíaca derecha** o por **compresión de la vena cava posterior**. El pasaje de sangre a través del hígado cae dramáticamente cuando la presión de la vena hepática aumenta respecto a la presión en la arteria y en la vena porta. En esta situación de semi-estancamiento, los hepatocitos y sinusoides que se encuentran lejos del lugar de ingreso de la sangre sufren atrofia y dilatación respectivamente, mientras que aquellos hepatocitos cercanos a las tríadas portales acumulan grasa y eliminan citocromos (ver más arriba) volviéndose más pálidos. El efecto que esto tiene en los colores se traduce en una superficie de corte que característicamente es comparada con el corte de una nuez moscada. De cualquier manera, este hígado en nuez moscada no es patognomónico de congestión hepática crónica si el cambio no se presenta obviamente más pronunciado en el área subcapsular que en las partes más profundas del parénquima. Un patrón en nuez moscada más uniforme puede observarse en aquellos hígados afectados en forma aguda por hepatotoxinas



(ver más adelante). Los hígados que sufren congestión crónica, normalmente, tienen la cápsula levemente engrosada, irregular y de un color gris pálido, a veces con depósitos de fibrina fresca o con adherencias y normalmente se observa un gran exceso de líquido abdominal acuoso claro (ascitis). Ni bien se constaten estas observaciones en la necropsia, se debe poner gran cuidado en la revisión exhaustiva del corazón ya que la falla cardíaca congestiva es, por lejos, la causa más común de hígado congestivo. Por otro lado a veces, en bovinos, un absceso hepático grande o un tumor pueden causar congestión hepática pasiva por compresión de la vena cava posterior en su pasaje por la parte dorsal del hígado.

Algunas veces en la necropsia de animales jóvenes que han sido crónicamente exigidos (mostrando incluso signos nerviosos), el hígado se verá notoriamente más pequeño que lo normal. Si al mismo tiempo es normal en color, consistencia, forma y textura entonces hay grandes posibilidades de que exista un shunt porta-sistémico. Estos shunts se han asociado sobretodo a animales de compañía pero también se han encontrado en bovinos. El hígado es más pequeño de lo normal porque ha sido perfundido con menos concentraciones de factores hepatotróficos que lo normal. Si la posibilidad de la presencia de un shunt porta-sistémico no se confirma temprano durante la necropsia, el shunt será probablemente destruido durante la subsiguiente disección y el diagnóstico nunca se confirmará.

¿QUE DEBERÍA SABER UN VETERINARIO DE CAMPO SOBRE LOS MÉTODOS DE ANÁLISIS BIOQUÍMICOS ÚTILES PARA CONOCER EL ESTATUS FUNCIONAL O EL DAÑO DEL HÍGADO?

La significancia de los cambios en los niveles circulantes de bilirrubina y sales biliares ha sido discutida previamente en este trabajo.

Hay varias enzimas intracelulares que solo se encuentran en grandes concentraciones dentro de los hepatocitos vivos, por esto cuando sus niveles en sangre se ven aumentados, hay posibilidades de que haya una enfermedad hepática activa. Desafortunadamente son diferentes las enzimas que son específicas del hígado de acuerdo a cada especie. La Alanina amino-transferasa (ALT) por ejemplo, muy ampliamente usada como indicador de daño hepático en carnívoros es esencialmente inútil en rumiantes cuyos hepatocitos contienen muy poca cantidad de este enzima. La Arginasa y la Sorbitol-deshidrogenasa son enzimas más útiles como específicas del hígado en rumiantes, pero su análisis es un poco más complicado y por tanto costoso.

La Gama-glutamyl-transferasa (GGT) se encuentra concentrada en las membranas canaliculares y del conducto biliar; también en el epitelio de los túbulos renales. Los niveles plasmáticos de GGT se encuentran elevados en rumiantes que sufren de enfermedad colestática, y esta enfermedad debe ser fuertemente sospechada cuando además se encuentran elevados los niveles plasmáticos de bilirrubina y ácidos biliares. El clearance de sustancias químicas (usualmente

colorantes como la bromosulfaleína o la indocianina verde) pueden brindar información muy acertada del funcionamiento hepático, pero su uso es limitado debido a los costos elevados y al tiempo necesario para su utilización.

¿Y que sucede con el uso de la biopsia de hígado?

La realización de una biopsia de hígado en rumiantes es una maniobra relativamente simple. El equipamiento necesario es sencillo (Véase Fig. 1) y puede ser fabricado en cualquier tornería con una varilla y un tubo de acero. Una anestesia apropiada es alcanzada haciendo una anestesia local paravertebral detrás de las vértebras 10 a 13 con xilocaína. Una incisión en forma de cruz en la piel puede facilitar el pasaje e inserción del trocar en la cánula (Combinado). El trocar debe permanecer siempre dentro de la cánula para disminuir la posibilidad de que ocurra un neumotórax. La remoción rápida del combinado con la cánula retraída dará una presión negativa suficiente para mantener el trozo de hígado dentro de la luz de la cánula. La toma de una muestra de buena calidad se verá facilitada con el afilado de la cánula antes de su uso y recordando girarla cuando esta se introduce en el parénquima hepático. Los hígados que estén difusamente fibróticos pueden ser menos fáciles de muestrear debido a la consistencia diferente del tejido, pero, en estos casos, un operador experimentado reconocerá este cambio de textura y al menos realizará un diagnóstico de fibrosis hepática.

La ventaja de tomar muestras de 7mm. (por lo menos) es que se provee suficiente tejido para un buen estudio histológico y también para un análisis químico (Cu, etc).

AHONDANDO EN ALGUNAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS ESPECÍFICAS DEL RUMIANTE.

1) Intoxicaciones hepáticas agudas

Hay una gran gama de tóxicos hepáticos que son letales en forma aguda para el rumiante. Esta va desde las cianobacterias (algas verde-azules) hasta las larvas de ciertos insectos. América del Sur es el hábitat de muchas de estas, así como lo es Australia, donde el *Cestrum parqui* (planta exótica que se ha naturalizado) ha logrado la transición desde nuestro continente al nuestro y mata algunos bovinos en los distritos de la costa cada año. Mientras que la estructura química de estos tóxicos va desde ATRACTYLOSIDOS hasta octapéptidos tóxicos, los signos clínicos y patológicos que provocan son notablemente similares; casi estereotipados.

Los **signos clínicos** raramente incluyen ictericia o fotosensibilización debido a que la enfermedad es muy aguda; estos signos pueden observarse luego en animales que hubieran sobrevivido. Los animales más severamente afectados son hallados muertos o muestran una serie de **signos neurológicos** completamente impredecibles como ser: convulsiones generalizadas, agresión, temblor y estupor. Estos síntomas pueden aparecer en forma alternada e impredecible en el animal afectado. Si se tomara una muestra de sangre en alguno de estos casos, el tiempo de sangría y el tiempo de coagulación deberían ser medidos cuidadosamente ya que los **factores de coagulación** están normalmente



X Congreso Latinoamericano de Buiatría XXX Jornadas Uruguayas de Buiatría

disminuidos. (ver más arriba). La recuperación es casi imposible en los rumiantes que presentan desordenes hemorrágicos y signos nerviosos debidos a daño hepático: el animal muere para cuando el estudio de enzimas esta terminado. Este es uno de los casos en el que la toma de una biopsia, más allá de poder colaborar en el diagnostico, acortaría la vida del animal ya que normalmente mueren por hemorragias fatales debidas a desordenes en la coagulación. Aunque uno siempre puede argumentar que el animal hubiera muerto de cualquier manera.

O sea que los signos clínicos son bastante inespecificos por lo que al veterinario clínico sólo le queda lograr identificar correctamente las lesiones **macroscópicas** durante una **necropsia de campo**, ya que si bien un enzimograma seria de gran ayuda (se verían muy elevadas enzimas hepáticas específicas como la arginina y la sorbitol-deshidrogenasa), los resultados del mismo llegarían demasiado tarde. A la necropsia, el aspecto general de la carcasa seria bueno y de un animal en buen estado corporal, sin signos de ictericia o dermatitis fotodinámicas (ver más arriba) y además debido a que en general los animales que mueren de toxicosis hepática aguda son los de mayor jerarquía en un rodeo, ya que por su dominancia comerían más tóxico. Se encontrarán hemorragias petequiales y equimóticas en todas las serosas (especialmente en epicardio). También se observara un pequeño exceso de liquido peritoneal amarillo, claro y con algunos coágulos de fibrina flotando. El hígado en si mismo puede tener apariencia normal a grandes rasgos, aunque un **patrón acinar** es claramente distinguible en las superficies de corte. Muy seguido se lo encontrará aumentado de tamaño y de color rojo oscuro debido a la sangre atrapada en los sinusoides dañados. La pared de la vesícula biliar se encontrara casi siempre con cierto grado de edematización.

Es muy raro que la inspección somera sea suficiente para realizar un diagnóstico. La lesión hepática debe ser siempre confirmada mandando muestras de parénquima hepático al laboratorio para histopatología. El cerebro debe también examinarse sobretodo en aquellos casos en que hubieron signos clínicos nerviosos previo a la muerte. Las fallas hepáticas dejan muy seguido marcas características en la sustancia blanca del cerebro que pueden ser de gran utilidad cuando el hígado se encuentra autolítico.

Si se sospecha de intoxicación hepática aguda por todo lo antes descrito, debe evitarse el acceso del resto del ganado a la fuente de toxina. El rumen puede contener aún fragmentos de la ingesta culpable pero debido a la fermentación, el reconocimiento botánico es muy difícil aún para los expertos.

No se puede hacer mucho por los animales afectados y vivos, solamente darles cuidados, calor y refugio.

2) Intoxicaciones hepáticas crónicas.-

Una vez más, la gama de químicos capaces de causar falla hepática crónica en rumiantes es amplísima aunque esta vez los signos clínicos mostrados por los animales afectados son relativamente pocos. El signo que más nos orienta es la presencia de **fotosensibilización** o dermatitis fotodinámica (ver mas arriba). Si la mortalidad

es baja pero repentinamente un 20% de nuestro rodeo presenta lesiones de fotosensibilización, es muy probable que estemos ante la presencia de un daño colestático crónico, siendo la excepción el que se hayan ingerido plantas con **agentes fotosensibilizantes primarios** (como la *Hypericum perforatum*, ver mas arriba) o aun más extraño, que los animales sufran de **porfiria congénita**.

(a) Intoxicación hepática crónica no fatal.

La enfermedad hepática que es colestática primaria no será necesariamente fatal ya que las otras funciones vitales del hígado se siguen llevando a cabo. Un ejemplo clásico de esto en la intoxicación por ingestión de **Lantana camara**. Es posible tratar a los animales con carbono activado para eliminar la toxina del tracto digestivo (Lantadeno A) pero esto es muy caro. La razón de que este tratamiento resulte es que el hígado no se fibrose y así el órgano puede recuperarse.

De la misma manera, el envenenamiento por saponinas esteroides es raramente fatal a no ser que sea un caso muy complicado por las lesiones secundarias de fotosensibilización (ceguera, sed, desnutrición, etc). Estos agentes químicos han demostrado ser agentes colestáticos muy potentes causando inhibición primaria de la excreción de sales biliares y como consecuencia de esto retención de filioeritrina. Un diagnóstico antemorten puede hacerse por biopsia hepática, si el trozo remitido contiene los cristales de saponinas asociados a colangitis, pero es muy importante recordar que en varios casos, la fotosensibilización precede a la aparición de los cristales asociados a la colangiopatía. Un reconocimiento cuidadoso de las especies que se están pastoreando sumado a una determinación de ácidos hepáticos totales en plasma pueden ser necesarios para un diagnóstico preliminar.

A la necropsia, el hígado se presenta sorprendentemente normal. Se debe tomar una muestra de bilis de la vesícula biliar para evaluar la presencia de cristales romboidales de saponinas característicos, que pueden ser preliminarmente identificados microscópicamente.

Está en estudio la muy posible formación de saponinas esteroidales por parte de varias especies forrajeras valiosas como ser alfalfa y pastos del género *Panicum*, *Tribulus*, *Brachiaria* y *Pangola*. Como las condiciones bajo las cuales estas plantas forman las saponinas esteroidales no están bien entendidas, el comportamiento de estas especies es básicamente impredecible.

Por otro lado la formación de **Esporidesmina** ("Eczema facial") puede ser establecida un poco más precisamente ya que los sustratos necesarios para su formación y las condiciones climáticas bajos las cuales el hongo *Pithomyces chartarum* la produce se conocen y entienden un poco más.

Como lo que afecta la Esporidesmina es el tracto biliar más que los hepatocitos, los animales afectados presentan signos de colestásis en forma lenta, como ser la fotosensibilización, sin presentar otros signos de falla hepática, como se da en la intoxicación por saponinas de Lantana. A la necropsia uno esperaría encontrar el tracto biliar con edema y fibrosis macroscópicos. Como la colangitis crónica



eventualmente causa atrofia de lóbulo izquierdo en los rumiantes, un hígado bovino u ovino que presente aumento de tamaño del lóbulo derecho y un lóbulo izquierdo pálido, flaco y pequeño debe hacernos pensar en una intoxicación por *Esporidiesmina* o un daño hepático por *Fasciola* (o ambos).

(b) Intoxicación hepática crónica fatal

i) Intoxicación por alcaloides pirrolidínicos (AP):

Los bovinos son más susceptibles a estos compuestos que las ovejas. En Australia el *Echium plantagineum* es conocido como la "maldición de Paterson" por los productores bovinos mientras que los productores ovinos lo llaman la "Salvación de Jane" ya que en un mismo predio puede matar bovinos y sustentar ovinos en condiciones de stress nutricional. La edad de los animales expuestos es crítica también para los resultados. Los géneros *Senecio* y *Crotolaria* son más ampliamente reconocidos a nivel mundial como las fuentes más importantes de estas toxinas.

Para cuando los animales presentan síntomas clínicos específicos ya se están quedando sin reserva funcional por lo que los síntomas pueden incluir signos nerviosos así como fotosensibilización. El síndrome en si puede ser solo un problema vago y no específico de depresión, aspecto enfermo y decaimiento. Cuando estos animales mueren o se matan para hacerles necropsias el hígado puede aparecer bastante normal (sin cicatrices o nódulos) Puede también aparecer pequeño, con su cápsula engrosada y gris y la superficie de corte ser mas dura que lo normal, manchada y de un color amarillo verdoso. Como hay atrofia y fibrosis difusa aparecerá una **hipertensión portal** debida al impedimento de circulación sanguínea por las venas portales. Esto producirá una **ascitis** espectacular y severa con edema de mesenterio y paredes intestinales. Se piensa que el edema del intestino posterior es el responsable de la **diarrea** y el **tenesmo** (quienes llevan en ciertos casos a **prolapso de recto**) que pueden formar parte de los síntomas clínicos.

La histopatología de los hígados afectados es bastante característica, por lo tanto la enfermedad puede ser diagnosticada por biopsia de hígado si la necropsia no es una opción. Debe destacarse que los cambios histopatológicos causados por las **afatoxinas** pueden ser casi idénticos a aquellos causados por los alcaloides pirrolidínicos.

Un gran avance en el diagnostico de esta intoxicación ha sido la posibilidad de detectar enlaces pirrólicos en hígado y sangre durante varias semanas luego de finalizada la exposición a la fuente de toxina.

ii) Intoxicación por fumonicina:

Esta micotoxina esta asociada a los lupinos enmohecidos pero hay otras fuentes de toxina. Los síntomas clínicos y la patología a grandes rasgos se puede confundir totalmente con la generada por los AP pero afortunadamente hay cambios histopatológicos microscópicos característicos (mitosis bizarras) en el hígado lo que hace que se tomen biopsias de hígado para el diagnostico en animales vivos.

iii) Intoxicación por aflatoxinas

Esta micotoxiosis no produce cambios específicos en el hígado lo cual en gran medida se confunde con intoxicación por APs. El rango de síntomas es bastante indistinguible para todas estas intoxicaciones hepáticas crónicas fatales. En los casos más agudos se puede detectar la toxina en el hígado por varios días luego de la exposición pero la técnica requerida es muy sofisticada y cara (GCMS). La aflatoxicosis está generalmente asociada al maní enmohecidos pero no debe olvidarse que sustratos tan variados como pulpa de citrus y sustitutos lácteos han sido implicados como fuentes de la micotoxina para los bovinos.

3) ¿Que sucede con el diagnóstico de infestación por Fasciola estos días?

Se ha desarrollado la técnica de ELISA para detectar anticuerpos contra *Fasciola hepática* en el suero de ovinos y bovinos. Este test ha aumentado en sensibilidad y especificidad por lo que se transformará en una herramienta de gran utilidad para la evaluación del estado parasitario de un rodeo y para el control de esta enfermedad.

4) Hígado graso

El hallazgo más común en estos casos en los rumiantes es un hígado con un grado mayor o menor de palidez debido al acumulo de triglicéridos (grasa) en los hepatocitos. El rango de causas de esta enfermedad va desde un problema de pobre circulación hasta un desorden metabólico severo (cetosis), pasando por los aumentos fisiológicos del metabolismo de las grasas que se observan en vacas muy buenas productoras o en vacas y ovejas en estado avanzado de gestación. En estas tres ultimas circunstancias, el hígado graso lejos de ser una manifestación patológica de una enfermedad, es un proceso netamente fisiológico. Desafortunadamente para los veterinarios se hace muchas veces muy difícil distinguir los estados fisiológicos de los patológicos.

BIBLIOGRAFIA

1. Development of enzyme-linked immunosorbent assays for the hepatotoxic alkaloids riddelliine and riddelliine N-oxide. Lee, S.T.; Schoch, T.K.; Stegelmeier, B.L.; Gradner, D.R.; Than, K.A.; Molyneux, R.J. **Journal of Agricultural and Food Chemistry** (2001) **49**: 4144-4151
2. Serodiagnóstico de la Fasciolosis bovina. Hernandez, H.M.; Dumenigo, B.E.; Espino, A.M.; Marcet, R.; Finlay, C.M. **Revista Cubana de Ciencias Veterinarias** (1999) **25**: 15-17.
3. The sensitivity and specificity of two methods for detecting *Fasciola hepatica* in cattle. Anderson, N.; Luong, T.T.; Vo, V.G.; Bui, K.L.; Smooker, P.M.; Spithill, T.W. **Veterinary Parasitology**. (1999) **83**: 15-24.