

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS Fundada en 1551**

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA

E.A.P DE MEDICINA VETERINARIA

# **Frecuencia y caracterización anátomo - histopatológica de las lesiones encontradas en bovinos con hematuria, en Oxapampa – Pasco**

TESIS para optar el Título Profesional de: MEDICO VETERINARIO

AUTOR

**CHRISTIAN GONZALES ESPINOZA**

**LIMA – PERÚ 2003**

**LIMA – PERÚ**  
**2003**

***A mi madre Hilda,***  
*por ser la emprendedora imagen de la superación y la*  
*consecución de los sueños.*

***A mi padre Amador,***  
*por haberme inculcado el amor por la cultura y el conocimiento*  
*desde muy pequeño.*

***A mis hermanos Frank, Herlinda y Gina***  
*por ser mis amigos y ejemplos idóneos del profesional integral*  
*que necesita un país como el nuestro y que me he propuesto*  
*llegar a ser.*

***A Myrian,***  
*por haber trascendido en mi mente por su comprensión, cariño y*  
*aliento incansable en muchas etapas de este largo camino*  
*llamado universidad.*

***Al Dr. Alfonso Chavera Castillo,***  
*por haber acogido y asumido la conducción del “proyecto Oxapampa” con toda la sapiencia que caracteriza a un maestro de verdad, pero con el corazón de un amigo eterno.*

***Al Dr. César Novoa Mostacero,***  
*a quien Dios ahora tiene en su gloria, por haberme dejado su aliento para vencer las dificultades y continuar aquél tema que el llegó a ver aun como proyecto y que ahora es una realidad.*

***A la Dra. Rosa Perales, Dr. Néstor Falcón y Dr. Roberto Evaristo, asesores de esta tesis,***  
*por su paciencia, consejo oportuno y cordial absolución de todas mis preguntas surgidas en la elaboración de este trabajo de tesis.*

***A mis amigos y socios, los doctores Karim Montes y Enrique Avendaño,***  
*por su comprensión y apoyo sincero para la culminación de este trabajo de manera satisfactoria.*

***Al personal del laboratorio de Histopatología:  
Dr. Luis Tabacchi, Dr. Gilberto Santillán, Dra. Nieves Sandoval, Dr. César Palacios y Sras. Norma y Guadalupe,***

*por su sugerencias y todas las facilidades prestadas a esta tesis en la FMV – UNMSM, y en el caso de los dos primeros doctores también por haber sido miembros del jurado de sustentación.*

***A la ciudad de Oxapampa (Pasco) y su gente,***  
*por haberme acogido con gran hospitalidad, en sus campos y ciudad para realizar una investigación que yo espero se prolongue hasta encontrar la solución definitiva a este proceso.*

***A los integrantes de AGOX (Asociación de Ganaderos de Oxapampa), en la persona de don César Marín,***  
*por su invaluable colaboración en este trabajo de investigación.*

***Al doctor Félix Obando,***  
*por brindarme su experiencia y apoyo desinteresado durante mis estancias en Oxapampa, desde el primer viaje.*

***A todo el personal que labora en el Camal Municipal de Oxapampa, en la persona del Ing. Elmer Callupe,***  
*por todas las facilidades recibidas durante la toma de muestras del presente trabajo de investigación.*

***A mis amigos ex integrantes del Grupo Estudiantil Académico PRION, de la FMV - UNMSM,***  
*por permitirme incrementar mi entendimiento del concepto profesional de la medicina veterinaria, mediante una linda experiencia, que me sirvió para afrontar con éxito esta tesis.*

*A todas aquellas personas de Lima u Oxapampa, que de una u otra manera hicieron posible la culminación de este trabajo, por lo cual les estaré eternamente agradecido.*

## **CONTENIDO**

<b>I. Introducción</b>	<b>1</b>
<b>II. Revisión Bibliográfica:</b>	<b>3</b>
<b>2.1. Definición</b>	<b>3</b>
<b>2.2. Epidemiología</b>	<b>4</b>
<b>2.3. Etiología</b>	<b>5</b>
<b>2.3.1. Pteridium aquilinum</b>	<b>6</b>
<b>2.3.1.1. Generalidades</b>	<b>6</b>
<b>2.3.1.2. Variedades</b>	<b>6</b>
<b>2.3.1.3. Toxicidad</b>	<b>6</b>
<b>2.3.1.4. Efectos en otras especies</b>	<b>9</b>
<b>2.3.2. Agentes Virales</b>	<b>9</b>
<b>2.4. Posibles causas para el consumo del Pteridium aquilinum</b>	<b>10</b>
<b>2.5. Signos clínicos</b>	<b>11</b>
<b>2.6. Lesiones macroscópicas</b>	<b>11</b>
<b>2.7. Lesiones microscópicas</b>	<b>12</b>
<b>2.7.1. Cambios proliferativos</b>	<b>13</b>
<b>2.7.2. Neoplasias</b>	<b>13</b>
<b>2.7.2.1. Neoplasias epiteliales</b>	<b>14</b>
<b>2.7.2.2. Neoplasias no – epiteliales</b>	<b>15</b>
<b>2.7.2.3. Neoplasias mixtas</b>	<b>17</b>
<b>2.7.3. Metástasis</b>	<b>17</b>
<b>2.8. Patogenie</b>	<b>17</b>
<b>2.9. Estudios anátomo – histopatológicos</b>	<b>19</b>
<b>2.10. Diagnóstico</b>	<b>21</b>
<b>2.11. Diagnóstico diferencial</b>	<b>22</b>
<b>2.12. Terapéutica</b>	<b>22</b>
<b>2.12.1. Tratamientos Comerciales</b>	<b>23</b>
<b>2.12.2. Herbolaria</b>	<b>23</b>
<b>2.12.3. Tratamientos Mixtos</b>	<b>24</b>

2.13.	Medidas de prevención y control	24
2.14.	Implicancia en salud pública	26

## **CONTENIDO**

<b>I. Introducción</b>		<b>1</b>
<b>II. Revisión Bibliográfica:</b>		<b>3</b>
2.15.	Definición	
	3	
2.16.	Epidemiología	
	4	
2.17.	Etiología	
	5	
2.3.1.	Pteridium aquilinum	<b>6</b>
	2.3.1.1. Generalidades	<b>6</b>
	2.3.1.2. Variedades	<b>6</b>
	2.3.1.3. Toxicidad	<b>6</b>
	2.3.1.4. Efectos en otras especies	<b>9</b>
2.3.2.	Agentes Virales	<b>9</b>
2.18.	Posibles causas para el consumo del Pteridium aquilinum	
	10	
2.19.	Signos clínicos	
	11	
2.20.	Lesiones macroscópicas	
	11	
2.21.	Lesiones microscópicas	
	12	
2.21.1.	Cambios proliferativos	<b>13</b>
2.21.2.	Neoplasias	<b>13</b>
	2.21.2.1. Neoplasias epiteliales	
	14	
	2.21.2.2. Neoplasias no – epiteliales	
	15	
	2.21.2.3. Neoplasias mixtas	
	17	
2.7.3.	Metástasis	<b>17</b>

<b>2.22. Patogenie</b>	
<b>17</b>	
<b>2.23. Estudios anátomo – histopatológicos</b>	
<b>19</b>	
<b>2.24. Diagnóstico</b>	<b>21</b>
<b>2.25. Diagnóstico diferencial</b>	<b>22</b>
<b>2.26. Terapéutica</b>	<b>22</b>
<b>2.26.1. Tratamientos Comerciales</b>	<b>23</b>
<b>2.26.2. Herbolaria</b>	<b>23</b>
<b>2.26.3. Tratamientos Mixtos</b>	<b>24</b>
<b>2.27. Medidas de prevención y control</b>	<b>24</b>
<b>2.28. Implicancia en salud pública</b>	<b>26</b>

## RESUMEN

Se realizó el estudio anátomo-histopatológico de muestras de vejiga urinaria, así como hígado, riñón y bazo, de 41 vacunos con cuadros lesionales de una enfermedad conocida en la provincia de Oxapampa (Pasco) como “Hematuria” o “Intoxicación por Machicura”. Estos fueron obtenidos a partir de la inspección de 173 animales en el camal municipal de esta provincia, buscando correlacionar esta enfermedad local con la Hematuria Vesical Enzoótica Bovina (HVEB), enfermedad del ganado vacuno de distribución mundial. En el presente trabajo, se reporta que las lesiones halladas en la vejiga urinaria fueron multifocales en el 85.37% (35/41), siendo las más frecuentes las formaciones nódulo-vasculares ulceradas, en 82.93% (34/41). En el diagnóstico histopatológico se empleó las tinciones Hematoxilina - Eosina (H.E.), e histoquímicas de Hale para mucopolisacáridos ácidos y tricrómico de Masson para tejido conectivo fibroso y/o muscular, con presencia de colágeno. Las lesiones microscópicas reportadas, corresponden a diversos procesos, tales como: los proliferativos donde destacaron los polipoides con 58.54% (24/41); entre los procesos circulatorios, resaltaron los hemorrágicos con 68.29% (28/41) y las yemas de proliferación vascular o “nidos angioblásticos” en el 46.34% (19/41); en los procesos inflamatorios fue importante la cistitis no supurativa con 70.73% (29/41). Por otro lado, los procesos neoplásicos se presentaron en el 68.30% (28/41), siendo el 41.70% de tipo epitelial y 58.30% no epitelial. Los epiteliales fueron representados por carcinomas in situ con 26.83% (11/41) y papilomas mucosos 9.76% (4/41) al igual que los carcinomas transicionales de Grado I, mientras que los no epiteliales, el hemangiosarcoma fue la neoplasia más frecuente con 34.15% (14/41), hemangiomas con 24.39% (10/41) y mixosarcoma con 14.63% (6/41). Finalmente, en una sola oportunidad se registraron: papiloma racemoso, rhabdomyosarcoma, leiomyosarcoma, hemangiopericitosarcoma, carcinoma tubular, carcinoma escamoso, linfoma y una metástasis linfoide. El presente trabajo concluye que el



proceso conocido como “Hematuria” en Oxapampa, es realmente la HVEB, haciéndose el reporte oficial de esta enfermedad en nuestro país, basados en el estudio anatómo-histopatológico, asimismo se amplían los procesos reportados hasta el momento en las investigaciones sobre esta enfermedad. Esta gran variedad de lesiones vesicales, vienen a ser indicadores de una marcada alteración de los procesos celulares fisiológicos, los cuales estarían siendo originados por una o varias sustancias carcinogénicas como el Ptaquilósido (Pq), que ha sido aislado en diversos estudios del *Pteridium aquilinum* (Pa), helecho presente en la región del problema, pero que necesita de investigación toxicológica futura.

**Palabras Claves:** “Hematuria”, Hematuria Vesical Enzoótica Bovina, Vejiga, Histopatología, Neoplasia, *Pteridium aquilinum*.

## SUMMARY

Anatomo-histopathologic study of urinary bladder, liver, kidney and spleen samples from 41 zebu and crossbreeding cattle with different lesions of a disease commonly named as “hematuria” or Machicura’s intoxication in the Oxapampa province (Pasco) were done. Samples from 173 necropsied animals of abattoir from the Municipality of this province in order to correlate Machicura’s intoxication with Bovine Enzootic Vesical Haematuria ( BEVH ), a world wide disease were obtained. It was found that the urinary bladder lesions were multifocal in 85.37% (35/41). The histopathologic diagnosis with Hematoxiline – Eosine (HE) stain, Hale’s histochemical stain for acid mucopolysaccharide and Masson trichromic for fibrous connective tissue with collagen or muscular was done. The most important microscopic lesions were proliferative polyps ( 58.54% ); the circulatory process were hemorrhagia ( 68.29% ) and vascular proliferation or “angioblastic nests” ( 46.34% ); in the inflammatory process, the non suppurative cystitis ( 70.73% ) was the most important finding. On the other side, 68.30% were of neoplastic process and 41.70% of epithelial origen compared to 58.30% of non epithelial type. The epithelial type were composed of in situ carcinoma (26.83% ) and mucous papilomas ( 9.76 % ) the same as transitional cell carcinoma of Grade I; the non epithelial neoplastic type were distributed as follow: 34.45% by hemangiosarcoma, the most frequent neoplasia, 24.39% by hemangioma and 14.63% by mixosarcoma. Finally, a racemous papiloma, squamous cell carcinoma, tubular carcinoma, rhabdomyosarcoma, leiomyosarcoma, hemangiopericytosarcoma, lymphoma and a lymphoid metastasis were observed in one opportunity. The

conclusion was that the well known process of hematuria that occurred in Oxapampa was the same as BEVH and the official report of this disease in our country based on anatomico-histopathologic study was done. The great variety of vesical lesions were the indicators of the marked alterations of the normal biological cell process that could be originated by one or various carcinogenic substances as the ptaquiloside ( Pq ) which was isolated from the Pteridium aquilinum ( Pa ) a bracken fern presented in the studied region, but a lot of toxicologic studies need to be done.

**Key words:** “Hematuria”, Bovine Enzootic Vesical Haematuria, urinary bladder, histopathology, neoplasia, Pteridium aquilinum.

#### LISTADO DE CUADROS

- Cuadro 1. Frecuencia de las Lesiones Macroscópicas de la Vejiga de acuerdo a su extensión.
- Cuadro 2. Frecuencia de Lesiones Macroscópicas de la vejiga de acuerdo al tipo de lesión.
- Cuadro 3. Frecuencia de Procesos Proliferativos Histopatológicos en vejiga .
- Cuadro 4. Frecuencia de Tipos de Neoplasias Epiteliales y no epiteliales en vejiga.
- Cuadro 5. Frecuencia de Neoplasias de vejiga de acuerdo a la clasificación clásica.
- Cuadro 6. Frecuencia de neoplasias múltiples en vejiga .
- Cuadro 7. Frecuencia de procesos circulatorios en vejiga .
- Cuadro 8. Frecuencia de procesos inflamatorios en vejiga.
- Cuadro 9. Frecuencia de lesiones macroscópicas en hígado , riñón, bazo, y nódulo linfático.
- Cuadro 10. Frecuencia de lesiones histopatológicas en hígado.
- Cuadro 11. Frecuencia de lesiones histopatológicas en riñón.
- Cuadro 12. Frecuencia de lesiones histopatológicas en bazo.

#### LISTADO DE FIGURAS

##### MACROSCOPÍAS(muestras de vejiga)

Fig.1. Órgano distendido con contenido hematúrico.

Fig.2. Lesión focal erosionada , mucosa congestiva.

Fig.3. Lesiones hemorrágicas multifocales.

Fig.4. Vejiga distendida con lesiones ulceradas multifocales.

Fig.5.Múltiples nodulaciones de 2.0 cm de diámetro y hemorragia difusa.

MICROSCOÍAS(muestras de vejiga)

Fig.6.Hemorragia transepital(250x)

Fig.7.Nidos angliobásicos(250x)

Fig.8.Proliferación quística (100x)

Fig.9.Formaciones acinares (100x)

Fig.10.Telangiectasia(100x)

Fig.11.Hemangioma(40x)

Fig.12.Hemangiosarcoma(250x)

Fig.13.Carcinoma transicional in situ(400x)

Fig 14.Carcinoma papilar

Fig.15.Papiloma mucoso.

Fig.16.Mixosarcoma –Coloración de Hale(40x)

Fig.17.Mixosarcoma-Hematoxilina Eosina(400x)

Fig.18.Leiomiosarcoma(250x)

Fig.19.Rabdomiosarcoma(400x)

Fig.20.Linfoma(250x)

## I. INTRODUCCIÓN

*En la provincia de Oxapampa, del departamento de Pasco, la ganadería vacuna extensiva es una de las principales actividades productivas, debido a las favorables condiciones naturales con las que cuenta para realizar tal fin. Pese a esto, el desarrollo ganadero de esta región se ve limitado por la permanente presencia de una enfermedad que afecta a los bovinos, mediante un proceso que se caracteriza por hemorragias a nivel de la vejiga urinaria. Esto se traduce en altas tasas de morbilidad - mortalidad y por consiguiente, en grandes pérdidas económicas para los productores, quienes la denominan “hematuria”, “orina con sangre” o “intoxicación por machicura”.*

*Esta enfermedad, vendría a ser la Hematuria Vesical Enzoótica Bovina (HVEB), la cual ha sido reportada en muchas partes del mundo, relacionada al consumo del*

*helecho común, Pteridium aquilinum (Pa). En nuestro país, si bien es cierto existen reportes que incluso hablan de una relación con este helecho, ninguno de ellos se ha realizado en base a metodologías de diagnóstico adecuadas que permitan aseverar su reporte oficial y con ello enrumbar la investigación hacia medidas de control adecuadas, por este motivo se plantea en el presente estudio, el objetivo de caracterizar anátomo-histopatológicamente, las lesiones que ocasiona esta denominada “hematuria”, para determinar su relación con la HVEB, a partir de muestras de tejidos principalmente de vejiga urinaria, así como hígado, bazo y riñón, obtenidas del beneficio de vacunos sospechosos a esta patología (por las lesiones macroscópicas compatibles con esta enfermedad y/o signos clínicos), en el Camal Municipal de Oxapampa.*

*Paralelamente, se analizará principalmente la variedad de lesiones vesicales que presenta este proceso y sus respectivas frecuencias, siempre mediante el empleo de la histopatología del total de casos colectados, incluyendo adicionalmente variables referenciales como: edad, raza y procedencia. Este trabajo de tesis, viene a ser la primera investigación con fines de diagnóstico y/o reporte de enfermedad, que se realiza sobre esta patología en nuestro país, la misma que espera convertirse en solo el paso inicial, en los esfuerzos que conduzcan al control definitivo de este proceso en un futuro cercano, en beneficio de todas las comunidades ganaderas afectadas por esta denominada “hematuria”.*

## II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### HEMATURIA VESICAL ENZOÓTICA BOVINA

#### 2.1. DEFINICIÓN

La Hematuria Vesical Enzoótica Bovina (HVEB), también conocida como “enfermedad pancitopénica bovina” o “hematuria quística bovina” (**Blood y Radostits, 1992**), es un proceso no infeccioso que afecta a los bóvidos (domésticos y silvestres) en crianza al pastoreo, la cual está circunscrita a zonas geográficas específicas. Viene a ser la principal forma clínica y a la vez una de las dos expresiones crónicas, que posee el síndrome conocido como “Pteridiosis” o “Pteridismo” debido a que está relacionada al consumo continuo y por largos periodos del helecho común, taxonómicamente denominado como *Pteridium aquilinum* L. Kuhn (Pa) (**Wiesner, 1973**). Actualmente, de manera muy atinada a este síndrome se le denomina: “Intoxicación por Ptaquilósido” (**Radostits et al., 2002**), en alusión a la principal molécula carcinogénica del Pa. Este helecho, posee una gama de sustancias tóxicas las cuales bajo determinadas condiciones van a ser los causantes de neoplasmas y hemorragias de la pared de la vejiga urinaria del vacuno, lo que conllevará a que clínicamente, estos presenten episodios

intermitentes de orina con sangre (hematuria), trayendo como consecuencia una severa anemia, emaciación y finalmente la muerte (**Torres, 1990; Villalobos, 1985**). En otros países de América, la enfermedad es denominada “orinadera de sangre” (Costa Rica), “miadera de sangre” (Colombia), “vejigazo” (Venezuela), “meada de sangre” (Argentina), así como “intoxicación por samambaia” (Brasil) (**Marcal y Gaste, 1991; Marín, 2001; Villalobos, 1985**). En nuestro país, dicha enfermedad aun no ha sido reportada de manera oficial, aunque la referida “hematuria” se presenta en muchos lugares de la amazonía, con menor o mayor incidencia, resaltando en este último grupo la Provincia de Oxapampa (Pasco), donde es conocida como “intoxicación por machicura”, debido al nombre popular que se le asignan al helecho (“Machicura”), o “Intoxicación por Macora” (en el distrito de Pozuzo), referida también al nombre que se le asigna al Pa, en esta zona.

## **2.2. EPIDEMIOLOGÍA**

La HVEB es una enfermedad de distribución mundial, pues ha sido reportada en los cinco continentes del mundo (**Hopkins, 1987; MacKenzie, 1978; Marín, 2001; Marrero et al., 2001; Schrader et al., 2001; Xu, 1992**), asociada a un gran impacto económico para las regiones ganaderas donde se presenta, como es el caso de Colombia, donde anualmente un aproximado de 30,000 cabezas de ganado en edad productiva, son enviadas a beneficio por causa de la HVEB, motivo por el cual dejan de producirse cerca de 24.5 millones de litros de leche, produciendo pérdidas económicas superiores a los 6 millones de dólares por año (**Torres, 1990**).

En nuestro país, existen pocos estudios valederos sobre ella, tan solo hay reportes clínicos y/o aproximaciones macroscópicas, pero sin el sustento de haber empleado un método de diagnóstico (como la histopatología) que permita realizar un reporte como tal. Así tenemos los realizados en Pucallpa (**Gonzales y Carpio, 1973**), en los valles del Huallaga (San Martín) y del Pichis Palcazu (Pasco) (**Velarde, 1991**) y el realizado en el valle de Oxapampa (**López, 1983**). Si bien esta patología se relaciona al consumo del Pa, su sola presencia, no es suficiente para que se presente la HVEB en un hato determinado, pues existen otros factores, que merecen también ser analizados. Así tenemos que en Oxapampa, la “hematuria” o probable HVEB, se presenta con mayor incidencia en épocas de seca (aunque durante todo el año se registran casos), principalmente en los distritos que se encuentran sobre los 1000

m.s.n.m., por ejemplo en el distrito de Pozuzo (800 m.s.n.m.), la enfermedad se presenta esporádicamente y por ende con un impacto menor, al que tiene en los distritos de mayor altitud. En estas zonas se estima una incidencia, que va desde 16% (**López, 1983**) hasta un 80% en algunos fundos que poseen pastizales antiguos (donde existen poblaciones significativas de helechos), los cuales están ubicados en zonas de suelos de pendientes y terrazas altas, alejadas de la ribera de los ríos, con suelos pobres en minerales importantes como son el calcio y fósforo, pero a su vez con niveles altos de aluminio y con un pH ácido (3.5 - 5.5), que se ve favorecido, por la razón de que en esta región no existe un mes sin lluvias. Evidencia de esto, es que en la temporada de seca (Mayo–Octubre) y en la temporada de lluvias (Noviembre–Abril), las precipitaciones son en promedio 374.7 mm<sup>3</sup> y 1065.5 mm<sup>3</sup>, respectivamente (**Vivanco et al., 1995**). Por otro lado, esta enfermedad se observa mayormente en hembras que en machos, e incluso en algunas de menos de un año de edad. Esto se debería, a la vida productiva más larga que estas tienen, por consiguiente, un mayor periodo de exposición a los agentes causales de la enfermedad. No existiría una predisposición por raza (se presenta en razas de *Bos taurus*, así como en *Bos Indicus*), ni tampoco por una edad específica.

### 2.3. ETIOLOGÍA

La etiología exacta de la HVEB, fue por mucho tiempo motivo de discusión. Siempre se consideró como el principal agente al Pa, solamente basándose en la asociación cerrada entre las regiones infestadas por esta planta reportadas en todo el mundo y la HVEB (**Hopkins, 1986**). Pero existen otros reportes, que afirman que en ausencia del Pa, otros helechos como el *Cheilanthes sieberi* (**MacKenzie, 1978**) y el *Onychium contiguum* (**Radostits et al., 2002**), causarían la HVEB. Inicialmente del Pa se aislaron diversas sustancias, entre ellas un tanino, la quercetina y dos flavonoides (kaempferol y ácido shiquímico), pero que no resultaron tan importantes para el desarrollo de la HVEB. También se aisló una enzima denominada tiaminasa, que en el inicio de las investigaciones sobre la HVEB, se le consideró incluso como su agente etiológico, lo cual fue desestimado por estudios posteriores. Actualmente se sabe que la deficiencia de tiamina (vitamina B1) que produce esta enzima, es nociva solo para los monogástricos, como el equino, a quien le produce un síndrome nervioso – muscular (**Blood y Radostits, 1992**), lo cual no

es un problema para los bovinos, pues estos sintetizan altos niveles de tiamina en el rumen, soportando bien la acción de la tiaminasa (**Amstutz, 1998**). Recién cuando se consigue aislar el Ptaquilósido, se logra dar un paso importante, en la búsqueda de la etiología de este proceso (**Niwa et al., 1983**). Asimismo, estudios en el Reino Unido, han relacionado a virus de la familia Papovaviridae, con la HVEB (**Fenner et al., 1992**). A continuación revisaremos con mayor detalle, las características etiológicas del Pa y de los agentes víricos asociados a la HVEB.

### **2.3.1. Pteridium aquilinum (Pa)**

#### **2.3.1.1. GENERALIDADES**

El Pa es un helecho perteneciente a la familia de las pteridáceas. Es una planta perenne, rizomatosa, herbácea, erecta y ramificada que mide entre 50 y 180 cm. Es cosmopolita, pues está presente en todos los continentes exceptuando la Antártida, preferiblemente en regiones tropicales y templadas, que poseen zonas montañosas con suelos ácidos y que se ubican en altitudes entre 1000 - 2000 m.s.n.m. Debido a sus propiedades reproductivas (por rizomas y esporas), así como a sus propiedades alelopáticas sobre la vegetación circundante, que favorecen su invasión a los potreros, es considerado una de las cinco malezas, más importantes del mundo (**Alonso-Amelot, 1999; Villalobos, 2000**).

#### **2.3.1.2. VARIEDADES**

En el mundo se observan 12 variedades de Pa, pero en Sudamérica se han descrito solo dos, las cuales vienen a ser: caudatum y arachnoideum, ambas son morfológicamente distinguibles, como veremos a continuación:

- ✓ La variedad arachnoideum es de mayor tamaño, alcanzando una alzada de 1.5 m. hasta más de dos metros, los tallos son ásperos al tacto y sus hojas tienen el lóbulo, al lado opuesto del tallo.
- ✓ La variedad caudatum es de menor tamaño, tallos lisos y sus hojas poseen en su base, un pequeño lóbulo apenas diferenciado.

La cantidad de sustancias tóxicas, varían de acuerdo a: edad de la planta, tipo de helecho, el mismo individuo y según la altitud sobre la que crezca el Pa (**Alonso-Amelot, 1999**).



### 2.3.1.3. TOXICIDAD

Se han realizado diversas investigaciones, sobre la toxicidad del helecho común. Estudios iniciales, lograron demostrar los efectos mutagénicos del Pa en ratones, e incluso en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*. Mediante la ingesta de orina de vacas alimentadas con el Pa, se consiguió inducir la formación de neoplasias en perros y en ratas (**Pamukcu et al., 1966**), mediante la alimentación directa con el Pa, también se indujo adenocarcinomas en ratas, adenomas en ratones, neoplasias de vejiga en cuyes, en este último caso se registró además, episodios de hematuria clínica (**Evans, 1968**). También se logró reproducir experimentalmente la HVEB en el ganado vacuno, mediante dietas de helechos (**Mueller et al., 1975; Pamukcu et al., 1967; Pamukcu et al., 1968; Pamukcu et al., 1976**). La búsqueda de tratamientos para la HVEB, llevó a que se pruebe el efecto inhibitorio de ciertas sustancias, contra los efectos carcinogénicos del helecho. El estudio se hizo en ratas, comprobándose que la polivinilpirrolidona y el cloruro de calcio, son capaces de inhibir los tumores de vejiga urinaria hasta en un 80% (**Pamukcu et al., 1977**). Un año después, se demostró que los carcinógenos del helecho, eran solubles en agua y era posible extraerlos en agua hervida (**Hirono et al., 1978**), pero aun sin especificar alguno en particular. Tres años después del aislamiento del carcinógeno denominado quercetina (**Pamukcu et al., 1980a**), así como de taninos carcinogénicos (**Pamukcu et al., 1980b**), que no tuvieron un papel relevante en la inducción de tumores, se consigue aislar la principal molécula carcinogénica y mutagénica del Pa, la que vendría a ser el agente etiológico de la HVEB, la cual fue denominada “Ptaquilósido” (**Niwa et al., 1983**), aunque otros autores la reportaron con el nombre de “Aquilide A”, en el mismo año que el anterior (**Van de Hoeven et al., 1983**). El Ptaquilósido (Pq), demostró ser el principal carcinógeno del helecho, al inducir tumores mamarios e ileales, cuando fue suministrado en la dieta de ratas hembras (**Hirono et al., 1984**). Asimismo, se comprobó que el Pq era un carcinógeno genotóxico, con una gran actividad sobre el ADN celular (**Mori et al., 1985**). Otras investigaciones, reportaron aberraciones cromosómicas en células de la sangre periférica de bovinos con dietas de helechos, describiendo la acción clastogénica de los principios tóxicos del Pa (**Moura**

**et al., 1988**), los que causarían también alteraciones en la membrana de eritrocito, principalmente a nivel de los Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, y Mg<sup>++</sup> Atpasa (**Dawra et al., 1988**). A otros niveles, también se demostró las propiedades mutagénicas y clastogénicas del Pq, mediante la prueba de Ames con *Salmonella typhimurium* y en líneas celulares de pulmón de hámster, respectivamente (**Nagao et al., 1989; Matsuoka et al., 1989**). En ratas preñadas con una dieta de 30% de helecho, se redujo la fertilidad y la ganancia de peso durante la preñez y a las crías produjo afecciones físicas y de desarrollo neuro-conductual (**Gerenutti et al., 1992**). Dos años después, se reporta las características del Pq, el cual vendría a ser un glucósido norsesquiterpénico del tipo iludano, termo-inestable, de características amorfas e incolora, con un anillo ciclopropánico altamente reactivo, que aunado a su condición electrófila (deficiente en electrones), le permitiría reaccionar de la misma forma que los agentes alquilantes, con diferentes nucleófilos (moléculas ricas en electrones, como las que poseen los ácidos nucleicos y las proteínas) y producir diversas aberraciones cromosómicas en el ADN (**Kushida et al., 1994**). Asimismo, se demostró que extractos acuosos de frondas y de esporas del Pa producen aductos (combinaciones del carcinógeno final con su molécula blanco) de ADN en el tracto digestivo superior del ratón y el ileon de terneros (**Povey et al., 1996; Prakash et al., 1996**). Una nueva molécula denominada Ptaquilósido Z (Pq Z), fue aislada del extracto acuoso del *Pteridium aquilinum* var. *caudatum*, con una toxicidad similar al Pq (**Castillo et al., 1998**). Dentro de las alteraciones génicas del Pq, destaca la que causaría a la proteína P53, que regula la Apoptosis o muerte celular programada, por lo tanto esta al no producirse permitiría no solo la supervivencia de células con alteraciones metabólicas, viejas o pre-neoplásicas, sino también su proliferación, traducándose en procesos neoplásicos de la vejiga urinaria del bovino (**Alonso Amelot, 1999**).

Más recientemente, un estudio evaluó los niveles del Pq, de acuerdo a la edad del fronde, relación con altitud y la variedad. Se encontró que la concentración es mayor en los pastos jóvenes, que en los adultos. Asimismo, ésta es más alta en los que crecen en zonas sobre los 1800 m.s.n.m, (que es justamente la altura que posee la provincia de Oxapampa), media a 1400

m.s.n.m y baja a 1000 m.s.n.m. Finalmente, indica que en todos los estadios de crecimiento de la variedad *Arachnoideum*, existen mayores concentraciones de Pq, que en los de la variedad *Caudatum* (**Villalobos et al., 2000**). Se han aislado otros glucósidos norsesquiterpénicos nuevos, muy similares al Pq y al Pq Z, los cuales han sido denominados: pteridanona z, isoptaquilósido y caudatósido, cuyas propiedades aun son motivo de estudio (**Castillo et al., 2000**).

#### **2.3.1.4. EFECTOS EN OTRAS ESPECIES**

Como mencionamos anteriormente, el Pa causa en caballos una deficiencia de tiamina que les produce espasmos musculares, dificultad respiratoria, decúbito y finalmente la muerte, si no son tratados a tiempo con la vitamina deficitaria (**Blood y Henderson, 1992**). En ovinos, causa degeneración progresiva de la retina, como se probó en dos grupos de ovinos, a los 4 meses de haber sometido al primero, a una dieta de Pa pulverizado y al segundo, a Pq aislado del mismo helecho (**Hirono et al., 1993**).

#### **2.3.2. AGENTES VIRALES**

Las etiologías virales también han sido relacionados con la HVEB, principalmente los de la familia Papovaviridae. Estos son virus ADN, de cadena doble circular, con plegamiento espiral, oncogénico, con un ácido nucleico en forma de Episoma, que no puede ser cultivado en sistemas celulares y que produce una hiperplasia de las células de transición de la vejiga, la cual es susceptible a carcinógenos externos (**Fenner et al., 1992**). Específicamente, el Papilomavirus Bovino tipo 2, ha sido relacionado estrechamente con la HVEB, pues fue detectado mediante PCR en el 46% y en el 69% de las vejigas urinarias, de animales con la HVEB natural y con la HVEB reproducida experimentalmente, respectivamente (**Campo et al., 1992**). Secuencias del ADN del mismo Papilomavirus Bovino tipo 2, fue encontrado en la vejiga urinaria de una vaca de 10 años afectada por la HVEB, también mediante PCR (**Borzacchiello et al., 2001**).

Hace algunos años, en regiones de Colombia y Brasil, donde se presenta la HVEB, se había reportado una enfermedad caracterizada por la presencia de tumores en el tracto digestivo superior, lo que vendría a ser la forma digestiva de

la intoxicación crónica por helechos, la cual sería producida por el sinergismo entre las moléculas tóxicas del Pa y el Papilomavirus (**Villafañe et al., 1979**). Estudios posteriores confirmaron la afirmación anterior, pues mediante PCR detectaron el Papilomavirus Bovino tipo 4, en casos de la forma digestiva, e incluso afirmaron que junto al tipo 2, estarían presentes de manera latente en el vacuno, actuando como productores de una matriz tisular benigna, susceptibles de acoger a carcinógenos medio-ambientales, quienes degenerarían el cuadro hacia la malignidad (**Campo, 1997**). Otro estudio, basado en microscopía electrónica de vejigas urinarias de animales afectados por la HVEB, reportó la presencia de entidades virales pertenecientes a la familia Herpesviridae, que vendrían a ser los Citomegalovirus (**Sánchez et al., 1999**), aunque este hallazgo podría resultar ser circunstancial, sin necesidad de tener un carácter etiológico en la HVEB.

## **2.4. POSIBLES CAUSAS PARA EL CONSUMO DEL *Pteridium aquilinum***

### **(Pa)**

Existen muchas conjeturas, sobre cuales son las condiciones necesarias para que se presente la HVEB en el ganado, pero se coincide que lo fundamental es que el animal consuma el Pa, por lo que las opiniones se han centrado respecto a este evento. Debido a esto, mencionaremos algunas posibles causas, que conducirían al ganado vacuno a consumir el helecho, recalcando que todas estas situaciones, si bien es cierto aun no sustentadas por un estudio etológico del vacuno hacia la planta, podrían presentarse simultáneamente y no necesariamente aisladas unas de otras.

- a. En la temporada de ausencia de lluvias, las pasturas disminuyen (con ello baja la disponibilidad de forraje), pero los helechos proliferan, por lo que se convierten en una opción de alimentación para el ganado, principalmente en las zonas altas.
- b. También se afirma que los vacunos consumirían estos helechos, con la intención de cubrir sus requerimientos normales de fibra, para lo cual consumirían grandes cantidades de hojas, entre ellas las del Pa.
- c. Otros afirman, que el nivel de consumo del Pa por los animales, podría estar regido por una actitud de “vicio” hacia la planta.

- d. Finalmente, si recordamos las características etológicas del bovino, de no discriminar pasturas saludables de las tóxicas (las cuales se pueden entremezclar con las saludables gramíneas y/o leguminosas), podríamos entender porque el ganado consumiría el Pa.

## 2.5. SIGNOS CLÍNICOS

El principal signo, el cual le da el nombre a la enfermedad, es la hematuria que viene a ser la presencia de sangre total en el contenido urinario, aunque este evento no es permanente, en el desarrollo de esta patología. Esta hematuria en fases iniciales de la enfermedad puede ser imperceptible, sobre todo en el estadio sub-clínico (microhematuria). Progresivamente la orina se irá tornando oscura, pasando por emisiones intermitentes de orina enrojecida (macrohematuria), hasta llegar a la eliminación de gran cantidad de coágulos de sangre por esta vía, lo cual irá acompañado de disuria y tenesmo, por el esfuerzo que deberá realizar el animal para miccionar, incluso en ocasiones los coágulos producirán un proceso obstructivo que es fatal. A pesar de esto, la enfermedad también puede cursar con periodos sin hematuria, volviendo esta a presentarse un tiempo después. Otros signos importantes vienen a ser la emaciación, debilidad general, mucosas pálidas, caída de los niveles de producción de leche, así como la posición de falsa xifosis, que muestran algunos animales en estados avanzados (**Amstutz, 1998; Blood y Radostitis, 1992; Gonzales, 2003; Marcal y Gaste, 1991; Ministerio de Agricultura y Ganadería, 1992; Radostits et al., 2002; Rebhun, 1991; Torres, 1990**).

## 2.6. LESIONES MACROSCÓPICAS

Las lesiones macroscópicas de la HVEB, están focalizadas al aparato urogenital, preponderantemente en el tracto urinario bajo, teniendo mayor incidencia en la vejiga, uréteres y pelvis renal, asemejándose a una inflamación con hemorragias (petequiales, equimóticas o sufuciones) e hiperplasia crónica de la mucosa vesical, que deriva en un franco proceso neoplásico (**Carlyle y Duncan, 1990**). En las fases iniciales de la HVEB, la actividad vascular y las lesiones ulcerativas en la vejiga

urinaria, son aun incipientes y relacionadas a periodos de microhematuria. En fases más avanzadas, en la mucosa de la vejiga se desarrollan áreas focales o difusas de color rosado, asociadas a nodulaciones angiomasas y pedunculadas (asentadas sobre una pared engrosada y fibrosa), que presentan sobre su superficie severas hemorragias, las cuales producirían la macrohematuria o hematuria macroscópica. En algunos animales, esta se observa sin la presencia de neoplasias, pero generalmente es causada por procesos tumorales que se ulceran y sangran profusamente hacia la luz del órgano. Ocasionalmente, en animales con HVEB, se pueden observar lesiones angiomasas, en la pelvis renal y el uréter (**Jubb y Kennedy, 1991**). La gravedad de la pérdida de sangre, no es proporcional al tamaño o extensión de las lesiones de la vejiga, pues el animal puede sangrar hasta que ocurra su muerte, aunque sólo tenga lesiones pequeñas y focalizadas (**Radostits et al., 2002**).

## **2.7. LESIONES MICROSCÓPICAS**

Las lesiones microscópicas que presenta la HVEB, principalmente en la vejiga urinaria, son patognomónicas, debido a que no existe otra patología en los bovinos, que produzca una imagen histopatológica similar. Podemos encontrar alteraciones como, hiperemia, telangiectasia, infiltrados leucocitarios, edema, hemorragias, úlceras, endarteritis obliterans, separación del endotelio vascular y cambios proliferativos de la mucosa (**Moulton, 1978**). Estas se pueden presentar, antes o al mismo tiempo que las neoplasias, como hemangiomas, hemangiosarcomas, carcinomas transicionales, papilomas, adenomas y fibromas (**Radostits et al., 2002**).

Otros autores ordenan estas lesiones en dos grupos, es decir, cambios epiteliales y sub-epiteliales. En el primer caso mencionan, cambios proliferativos como las formaciones polipoides, quistes intraepiteliales, metaplasia glandular, metaplasia escamosa y otras como el adelgazamiento del epitelio, la mayoría de veces relacionadas entre si y en áreas reducidas. Dentro de los cambios sub-epiteliales o de lámina propia, refieren la proliferación de fibroblastos (como una masa que forma la base de otras lesiones como neoplasias) y los quistes sub-epiteliales (los cuales pueden presentarse dentro de los pólipos o dentro de los nidos de epitelio transicional de Von Brunn's) (**Brobst y Olson, 1964**).

Estos cambios pueden ir acompañados de una cistitis, que viene a ser la inflamación de la mucosa y pared de la vejiga urinaria, la cual se produce cuando existen interferencias en el flujo normal de la orina, y por agentes infecciosos secundarios. En los casos de HVEB, estas pueden ser de varios tipos: fibrinoso agudo, supurativo, no supurativo, catarral y hemorrágico (**Carlyle y Duncan, 1990**). Dentro de las lesiones que se pueden observar en otros órganos, se cita los que se producen en el hígado, donde se han reportado hemangiomas y necrosis centro lobular (**Mugera y Nerito, 1968; Pamukcu et al., 1967a**).

### **2.7.1. CAMBIOS PROLIFERATIVOS**

Vienen a ser anomalías epiteliales de la mucosa de la vejiga urinaria, que se observan en los animales afectados por la HVEB, los cuales han sido descritos y agrupados de la siguiente manera:

- a. Nidos de Von Brunn's.- Vienen a ser grupos compactos de células epiteliales de transición, las cuales están agrupándose unas a otras en la lámina propia, con o sin conexión a la superficie del epitelio.
- b. Metaplasia escamosa.- Cuando el epitelio de transición es remplazado por células escamosas, con o sin queratinización. Usualmente hay hiperplasia del epitelio.
- c. Cistitis glandular o metaplasia glandular.- Se caracteriza por la presencia de epitelio columnar mucoso, sobre la superficie del epitelio o en la lámina propia.
- d. Cistitis quística.- Vienen a ser agrupaciones de células transicionales con una cavitación central, donde se pueden observar algunos quistes uniéndose en la lámina propia con o sin conexión a la superficie de la mucosa.
- e. Cistitis polipoide.- Son formaciones de epitelio hiperplásico, que se proyectan en forma de dedos, desde la lámina propia. Estas son edematosas, hiperémicas e infiltradas con células inflamatorias (**Pamukcu, 1974**).

### **2.7.2. NEOPLASIAS**

La presencia de neoplasias en la vejiga urinaria, es una importante característica histopatológica, que apoya al diagnóstico de la HVEB. En los animales domésticos y especialmente en los bóvidos, su presentación es rara, más aun en los tipos y estirpes, que presenta esta patología, lo que la hace única en la

naturaleza (patognomónica). Justamente debido a esta característica, la Organización Mundial de la Salud (OMS), tomó a esta enfermedad, como base para realizar la clasificación internacional de las neoplasias de la vejiga urinaria, basados en la recopilación hecha por **Pamukcu** (1974), sobre sus propias investigaciones.

### 2.7.2.1. NEOPLASIAS EPITELIALES

- a. Papiloma.- Son comunes en casos de HVEB. Son tumores papilares, que poseen un estroma fibrovascular delgado de soporte, revestido con un epitelio transicional indiferenciable del epitelio normal de la vejiga, que se proyecta sobre la luz del órgano.
- b. Carcinoma de Células Transicionales.- También se presentan con frecuencia en casos de HVEB. Pueden ser simples o múltiples. Los que son múltiples son mayormente papilares y varían en tamaño y apariencia. Algunos son casi microscópicos, mientras que otros presentan crecimientos protuberantes o extendiéndose sobre la mayor parte de la superficie de la mucosa vesical. Existen cinco formas de este carcinoma:
  - ✓ *Carcinoma no papilar y no infiltrativo*, esta es una entidad neoplásica, en las cuales las células tumorales están aun dentro del epitelio de origen, sin invasión de la membrana basal. Ejemplo de esta neoplasia, tenemos al carcinoma in situ, que se presenta mayormente asociado a carcinoma de células transicionales de tipo infiltrativo.
  - ✓ *Carcinoma papilar*, crecen dentro del lumen de la vejiga y se parece o aproxima a un papiloma, pero su base es relativamente ancha y sus vellosidades son confluentes y están generalmente despuntadas. El crecimiento puede tener forma de coliflor. El epitelio de cubierta muestra un incremento en el número de sus células, los cuales no son uniformes, se muestran apiñadas unas sobre otras y están irregularmente estratificadas. Núcleos atípicos, anaplasia, células gigantes y figuras mitóticas son características. Este carcinoma no invade el estroma de su propio tallo o su base de crecimiento. Siempre está asociado al carcinoma no papilar y no infiltrativo.



- ✓ *Carcinoma papilar e infiltrativo*, es bastante similar al carcinoma papilar. La diferencia es que este invade el estroma de su propio tallo y la lámina propia de la vejiga urinaria. La mayoría de los carcinomas transicionales son papilares.
  - ✓ *Carcinoma Infiltrativo*, crece dentro de la pared de la vejiga y usualmente aparece como una lesión en forma de placa o como una úlcera. Microscópicamente se compone de células transicionales formando láminas, cordones o nidos.
  - ✓ *Otras variantes*, aparte de las mencionadas existen otras variantes de carcinoma de células transicionales, los que aparte poseen: metaplasia escamosa, metaplasia glandular y los que poseen metaplasia escamosa y glandular a la vez.
- c. Carcinoma de Células Escamosas.- Usualmente no es papilar, aunque puede tener focos papilares. Microscópicamente no se diferencia del carcinoma escamoso de cualquier parte del cuerpo. Presenta sus típicas perlas córneas, generalmente resulta de la epidermalización de un tumor de células transicionales o papilares, por lo que posee una franca queratinización.
- d. Adenoma y Adenocarcinoma- Ambos se presentan en casos de HVEB, pero son menos frecuentes que los anteriores.
- ✓ Adenoma, se compone de un gran número de estructuras glandulares, conformados por una sola capa de células columnares que contienen mucina y están separadas una de otra, por una cantidad variable de tejido conectivo.
  - ✓ Adenocarcinoma, son de origen disontogénico, producen mucina, se ubican a lo largo de toda la vejiga y no provienen de una metaplasia glandular de la mucosa vesical, por lo que los que poseen esta metaplasia no son considerados verdaderos adenocarcinomas.
- f. Carcinoma Indiferenciado.- Se pueden presentar en casos de HVEB, pero son más infrecuentes. Se le denomina así, cuando es imposible reconocer el tipo celular de origen. El termino indiferenciado, aquí se refiere al tipo de epitelio de la neoplasia y no al grado de anaplasia.

### 2.7.2.2. NEOPLASIAS NO – EPITELIALES

En bovinos con HVEB, estos tumores comprenden el 18% de todos los tumores primarios de la vejiga urinaria. Aquí se encuentran las de origen mesenquimal, que representan un 10% de las neoplasias de la HVEB (Moulton, 1978). Se pueden presentar en cualquier estrato tisular de la vejiga, existen cuatro grupos, los cuales citamos:

- a. Neoplasias vasculares.- Vienen a ser la mayoría de las neoplasias no epiteliales, observadas en la HVEB. Se han reportado hemangiomas, hemangiosarcomas y hemangiopericitomas, siendo los hemangiomas los que se presentan en mayor proporción.
  - ✓ Hemangioma.- Consisten en espacios vasculares dilatados, llenos de sangre, delimitados por una pared de células endoteliales ligeramente engrosadas, con márgenes demarcados pero no encapsulados. Puede haber trombosis vascular, generalmente en el tipo cavernoso.
  - ✓ Hemangiosarcoma.- Está compuesto de células endoteliales inmaduras, que generalmente forman espacios vasculares. Estas células neoplásicas varían en forma y tamaño, pero usualmente son alargadas, con núcleos redondos u ovoides, hipercromáticos y con figuras de mitosis. Similar al hemangioma, puede haber trombosis, así como pequeñas grietas o canales cavernosos.
  - ✓ Hemangiopericitoma.- El cual está compuesto de células neoplásicas, que forman láminas concéntricas no solo alrededor de los vasos sanguíneos, sino también alrededor de los paquetes de colágeno y fibroblastos (Moulton, 1978).
- b. Neoplasias musculares.- El leiomioma y leiomiocarcinoma, surgen de la capa muscular lisa de la vejiga, o pueden ser un crecimiento de mesénquima indiferenciado, que se diferencia dentro del músculo. Los leiomiocarcinomas son musculares y consisten de células acidofílicas alargadas, pleomórficas, marcada celularidad, gigantes y con figuras mitóticas que la diferencian del leiomioma. Su presentación es rara en casos de HVEB.

- c. Neoplasias fibroblásticas.- Entre ellos tenemos a los fibromas, fibrosarcomas y sarcomas. Su presentación en vacunos con HVEB, se da en porcentajes bastante bajos.
- d. Otras neoplasias no epiteliales.- Aquí se clasifican a los linfomas, cuya presentación es infrecuente en vacunos con HVEB.

### **2.7.2.3. NEOPLASIAS MIXTAS**

Se refieren, a aquellas que poseen al mismo tiempo neoplasias tanto de origen epitelial, como mesenquimal, lo cual es frecuente de hallar en animales con HVEB, por ello esto puede ser considerado como patognomónico. Ejemplos de esto tenemos al carcinosarcoma, carcinohemangioma, adenocarcinohemangioma, papilohemangioma y carcinoleiomiosarcohemangioma (**Pamukcu, 1974**).

### **2.7.3. METÁSTASIS**

La literatura menciona que en algunos casos de carcinomas transicionales, se puede producir metástasis a nódulos linfáticos regionales, riñones, hígado, bazo y pulmones, pero esto es poco común en el bovino (**Pamukcu, 1974**). Sin embargo, se han reportado algunos casos de metástasis a nódulos linfáticos y pulmones, sobre todo en casos naturales de HVEB, pues en los experimentales inducidos por alimentación de helechos, no se observó casos de metástasis (**Pamukcu, 1976**). También por inducción experimental de la enfermedad, otro estudio había hallado solo un caso de metástasis a nódulo linfático iliaco, de un total de dieciséis animales (**Olson et al., 1965**). Por todo esto, es importante mencionar que debido al severo cuadro hemorrágico que se presenta en la vejiga urinaria, la muerte sobreviene pronto, por lo que estas metástasis van a tener poca relevancia en el desarrollo de la HVEB, a diferencia de la que tienen en otras enfermedades en el bovino, como la Leucosis Bovina Enzoótica, en su fase tumoral.

## **2.8. PATOGENIE**

La patogenie de la HVEB, no ha terminado de ser esclarecida, pero ya existen evidencias importantes para plantearla. Como mencionamos anteriormente, el

animal debe consumir el Pa, que contenga Pq en dosis similares a 10 gr./animal/día, durante 1 o más años. En el proceso fermentativo retículo-ruminal, se va a liberar el Pq el cual podría ser absorbido en parte, en estas primeras cámaras, así como en el omaso. Otra proporción llegará al abomaso, enfrentándose a su medio ácido y al ataque enzimático, que destruirá una parte de los Pq, mientras que otra progresará hasta el intestino delgado donde será absorbido por las vellosidades, incorporándose al torrente sanguíneo, para luego distribuirse a otros órganos, como hígado, riñón, músculo esquelético, glándulas mamarias, vejiga urinaria, etc. Este Pq, bajo condiciones alcalinas, como la que poseen algunos órganos como la vejiga del bovino, por su inestabilidad molecular se transforma en una dienona, que viene a ser el tóxico verdadero del Pq, pues esta es una poderosa sustancia alquilante, que posee una alta afinidad para asociarse con proteínas que presentan terminales aminos expuestos, como el ADN celular, a nivel de las adeninas (específicamente en su región N3), modificando bases nitrogenadas y de fosfato. El resultado será el fraccionamiento de este ADN. Debido a ello, causará una alteración permanente en los genes, entre ellos la proteína P53, encargada de regular la muerte celular o apoptosis, de células que funcionan anormalmente debido a alteraciones metabólicas, vejez o por ser pre-neoplásicas, ocurrirá una proliferación de células alteradas, lo que se traducirá en las severas lesiones neoplásicas, sobre diversas áreas de la mucosa vesical.

Estas neoplasias, tanto de los tipos epitelial, no epitelial o mixtos, serán focos de ulceración los que producirán severas hemorragias hacia el contenido urinario de la vejiga, hecho que provocará que la orina se combine con la sangre total y el animal muestre un cuadro clínico de hematuria. Si el sangrado hacia la luz de la vejiga, es profuso, pueden llegar a formarse coágulos en el interior del órgano, lo que producirá un cuadro obstructivo severo, que impedirá miccionar al animal, que a su vez empezará a desarrollar un proceso urémico, que lo conducirá a la muerte. Si no se producen fenómenos obstructivos, en el desarrollo de la enfermedad, el animal sufrirá una anemia sumamente crítica, depresión del tejido mieloide de la médula ósea, con neutropenia y trombocitopenia, una posterior hipoxia cerebral, shock hipovolémico y paro cardiorrespiratorio, con la consecuente muerte del animal. Por otro lado, bajo condiciones ligeramente ácidas, el Pq se transforma en una sustancia denominada pterosina B, que no posee actividad carcinogénica. De manera similar, la dienona tóxica cuando reacciona con aminoácidos que contienen sulfuros, se

convierte en una indanona no tóxica, que tampoco posee actividad carcinogénica, lo que nos haría pensar que los aminoácidos que contienen sulfuros, se podrían utilizar para detoxificar el Pq (Alonso-Amelot, 1999; Gonzales, 2003; Kushida et al., 1994; Ojika et al., 1989; Potter et al., 2000; Radostits et al., 2002; Yamada, et al., 1998). La patogenie de la HVEB, está representada en el anexo N° 10 del presente trabajo de investigación.

## 2.9. ESTUDIOS ANÁTOMO – HISTOPATOLÓGICOS

- a. **Marín** (2001) en un estudio bastante amplio sobre la enfermedad, en lo referente a histopatología, a partir de catorce vejigas estudiadas encontró catorce neoplasias benignas (doce hemangiomas cavernosos, un hemangioma capilar y un linfangioma) y trece neoplasias malignas (dos hemangiosarcomas, ocho carcinomas transicionales, un carcinoma in situ, un carcinoma microinvasor y un liposarcoma).
- b. **Peña et al.** (2000) halló en tres vacas con evidencia clínica de hematuria, tumores mixtos, siendo la parte epitelial un carcinoma de transición y la mesenquimatosa un hemangiosarcoma de elevado grado de malignidad. En un cuarto animal que no presentaba hematuria clínica, histopatológicamente la vejiga presentó una cistitis con hiperplasia y con presencia de células displásicas (preneoplásicas).
- c. **Sánchez et al.** (1999) analizaron seis muestras de pared vesical, hallando en el 100% úlceras, algunas recientes donde resaltaba la presencia de focos hemorrágicos (hacia la luz del órgano) y otras en proceso de reparación tisular. El resto del epitelio no mostró grandes alteraciones, observándose en la lámina propia glóbulos rojos extravasados, elementos no celulares y edema.
- d. **Hopkins** (1987) en su estudio histopatológico sobre la HVEB, halló infiltración mononuclear y una extensa cavernización con contenido de glóbulos rojos, en la lámina propia.

- e. **MacKenzie** (1978) detectó en 19 vejigas urinarias de vacunos con HVEB la presencia de hemangiomas, hemangiosarcomas, carcinomas transicionales, papilomas y un adenoma, así como cistitis crónica .
- f. **Pamucku et al.** (1976) en una investigación que evaluaba las características clínicas y morfológicas de los tumores vesicales en el bovino, en un grupo de animales con la enfermedad natural y en otro grupo con inducción de la misma en base a un régimen de alimentación con heleichos, las neoplasias presentadas naturalmente y las inducidas por alimentación con heleichos, fueron de tipo epitelial 35% y las mixtas (epitelial y estromal) 55%. Los papilomas ocurrieron en 24% y los carcinomas en 61%, en los casos naturales; mientras que en los inducidos fueron los papilomas en 40% y los carcinomas en 50%.
- g. **Mugera y Nerito** (1968), realizaron la histopatología de vejigas e hígados de nueve animales con signos clínicos de HVEB, encontrando en seis animales hemangiomas vesicales, en tres carcinomas de epitelio transicional, en tres animales hemangiomas hepáticos y en uno fibrosis portal de hígado. Los hemangiomas hepáticos se presentaron al mismo tiempo que sus análogos de vejiga urinaria en dos casos y en el otro restante se presentó junto a un carcinoma transicional vesical.
- h. **Pamukcu et al.** (1967a), indujo a vacunos mediante la alimentación con el Pa, la formación de neoplasias de los tipos epitelial (papilomas y carcinomas transicionales), epitelio-estromales (papiloma - hemangioma capilar, carcinoma transicional-hemangioendotelioma, hemangioma capilar-carcinoma de células escamosas) y estromales netamente, donde reportó un fibroma.
- i. **Olson et al.** (1965), en un estudio in vivo indujeron neoplasias en vacunos, mediante la inoculación de suspensiones de tumores obtenidos de vejigas urinarias procedentes de dieciseis animales con HVEB. En la lectura histopatológica encontraron, hemangiomas en once de ellos, papilomas en ocho, adenocarcinoma en uno, carcinoma escamoso en dos de ellos y

carcinoma transicional en uno. Asimismo, se registró metaplasia glandular en seis de los casos y metaplasia escamosa en cuatro de ellos.

- j. Brobst y Olson (1965)**, indujeron tumores fibromatosos en la pared de la vejiga urinaria de vacunos, mediante la inyección de suspensiones de papiloma cutáneo bovino dentro de la lámina propia de ésta. A la histopatología, se demostró que los fibromas fueron invasivos pero no metastásicos. También reportaron hiperplasia polipoide de la mucosa, así como metaplasia escamosa y glandular del epitelio transicional.

## 2.10. DIAGNÓSTICO

- a. Histopatología.- Debido a las lesiones patognomónicas que presenta la HVEB, su diagnóstico definitivo de esta enfermedad, solo se puede realizar mediante histopatología (**Radostits et al., 2002**), complementados a estudios de histoquímica e inmuno-histoquímica.
- b. Signos y Evaluación Clínica.- Se puede observar disuria, o incluso anuria en casos graves, acompañados de tenesmo. Estos animales, poseen baja condición corporal y constantes fisiológicas ligeramente deprimidas. Mediante palpación rectal, podemos explorar la vejiga, encontrando aumento de tamaño en casos de dificultad de evacuación, engrosamientos de la pared por cistitis, aunque las neoplasias son más difíciles de percibir (**González et al., 1986**).
- c. Examen de Orina.- El color normal de la orina del bovino, varía entre blanca a amarilla oscura, pero en casos de HVEB, esta se torna desde rojiza a marrón-negrucza, con un olor ofensivo por la sangre coagulada y/o bacterias, contenidas en ella. Para el diagnóstico de campo, la orina problema se deja reposar 1-2 horas en un frasco transparente, periodo luego del cual si sedimentan hematíes, evidenciaría hematuria. En casos subclínicos, se recomienda centrifugar la orina para luego evaluar el sedimento con un microscopio (**González et al., 1986**). Otros estudios, analizaron perfiles enzimáticos de la orina de estos animales y concluyeron que la actividad de la fosfatasa alcalina y la glucoronidasa, se encuentran deprimidas en casos de HVEB (**Dawra et al., 1991**).
- d. Dinámica sanguínea.- Estudios actuales, indican que los valores de eritrocitos, hematocrito y hemoglobina no se alteran de manera tan drástica, en la HVEB,

aunque la linfopenia si es un signo marcado en estos animales (**Marín, 2001; Peña et al., 2000**).

- e. Cistoscopia.- Se puede realizar con facilidad en hembras y machos, observándose mejor cuando la vejiga esta llena de aire. Se pueden diagnosticar neoplasias, hasta del tamaño de un alfiler o de una lenteja (**Rosemberger, 1971**).
- f. Radiografía.- Se realiza con mayor facilidad en la hembra que en el macho, debido a que en el toro se requiere de un medio de contraste y la “S” peniana dificulta la inyección por la uretra (**González et al., 1986**).
- g. Ultrasonografía.- Como lo reportan **Sandoval et al. (2002)**, en un reciente trabajo realizado en animales con diagnóstico previo de HVEB. En el 100% de los animales, hallaron lesiones de carácter erosivo con pérdida de la continuidad de la mucosa de la pared vesical, rodeadas con zonas hipo y anecoicas, mientras que en un 27.80% hallaron lesiones papilares pedunculadas originadas en la pared vesical y que sobresalían hacia el lumen. Estos hallazgos sugieren que en un mismo animal problema se pueden encontrar diferentes tipos y grados de lesiones, los cuales no fueron encontradas en el grupo control y que a su vez son compatibles con las lesiones anatomopatológicas post-mortem de la HVEB. La utilidad de este método está en que permite un diagnóstico temprano de la enfermedad.

## 2.11. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Entre estas tenemos: *el complejo garrapata – piroanaplasmosis*, donde no se observa hematuria pero si hemoglobinuria, especialmente en la fase de piroplasmosis o babesiosis, pues en la anaplasmosis este signo puede estar ausente; *tripanosomiasis*, que presenta un cuadro de trombocitopenia con hemorragias en mucosas y en heces (**Rojas, 1990**); *pielonefritis bovina*, ocasionada por el *Corynebacterium renale*, con episodios de hematuria, incluso coágulos con grumos de pus; *hemoglobinuria infecciosa bovina*, causada por el *Clostridium hemolyticum novyi D*, cuya toxina lisa eritrocitos, observándose hemoglobinuria; *leptospirosis*, ocasionada por el género *Leptospira interrogans*, aquí también se observa hemoglobinuria; finalmente tenemos los procesos causados por fármacos (**Radostits et al., 2002**), en todos estos casos podemos observar cuadros clínicos similares a los que se presentan en la HVEB.



## **2.12. TERAPÉUTICA**

No existen tratamientos curativos para la HVEB (pues estamos frente a un progresivo proceso neoplásico), pero si muchos de mantenimiento o sostén, con el objetivo de recuperar al animal y/o prepararlo para el camal, como por ejemplo: el empleo de antibióticos contra las infecciones secundarias en el tracto urinario y transfusiones de sangre en volúmenes de 2-4lts/animal, para recuperar la volemia del bovino afectado (**Amstutz et al., 1998; Torres, 1990**). A continuación, se reportarán tratamientos realizados históricamente en Oxapampa, basados en una comunicación personal de **Obando (2002)** sobre sus experiencias de campo, e información obtenida a través de entrevistas con muchos ganaderos de la región. Estos tratamientos abarcan los efectuados con productos comerciales de uso veterinario, mediante el empleo de la herbolaria (plantas medicinales) y la combinación de ambas.

### **2.12.1. TRATAMIENTOS COMERCIALES**

Se reporta el empleo con mucho éxito de una solución de sulfadimetilpirimidina al 25%, por vía endovenosa de 150 cc. el primer día y la aplicación de 100 cc. dos días después de la primera. Se obtenía una mejoría inmediata y se controlaba aproximadamente el 80% de los casos tratados, pero no se continuó trabajando con el producto debido a su retiro del mercado. Otro producto empleado, fue el fósforo orgánico al 25%, por vía intramuscular, se ponía 10 cc. el primer día y 10 cc. dos días después, se obtuvieron buenos resultados. El tratamiento que actualmente se viene utilizando, con una efectividad aproximada del 60%, consiste en la administración de Trimetoprim 80mg. + Sulfadiazina 400 mg., por vía intramuscular, aplicando 20 cc. de esta solución el primer día, 15 cc. el segundo día y 15 cc. el tercer día. Esto se debe acompañar, con un antihemorrágico en polvo soluble, que posee vitamina k3 y vitamina C, ambas al 0.60%, por vía oral y durante dos días.

### **2.12.2. HERBOLARIA**

El fracaso de muchos de los tratamientos comerciales, ha obligado a los ganaderos a adaptar en el ganado afectado por la enfermedad, tratamientos con

plantas medicinales de la región, que usualmente se emplean en seres humanos. Así, se han venido aplicando por vía oral, infusiones y/o extractos de varias plantas locales. Una de ellas, es conocida como “llaullanca morada”, la cual poseería efecto coagulante administrándose al animal, en infusión a dosis de 500 cc., durante tres a cinco días. Otra planta empleada, ha sido la conocida como “lancahuasha” u “hoja blanca”, de la cual se dice posee acción antiinflamatoria. Asimismo, algunos ganaderos han empleado con resultados alentadores, el extracto del tallo del plátano (“cuncho de plátano”), el cual posee alto contenido de yodo.

### **2.12.3. TRATAMIENTOS MIXTOS**

En este grupo están aquellos que combinan los tratamientos comerciales, con los de herbolaria. Ejemplo de estos tenemos, la administración de sales minerales, en una dosis de 40 gr./día/5 días, mezcladas en una infusión de “hoja blanca”, por vía oral. También se ha empleado, sulfatiazol (tabletas de 300 mg.), en una dosis de 30 tabletas/animal/3 días; administrados conjuntamente con Vitamina K en polvo, en una dosis de 50gr./día/2 días, todo esto disuelto en una infusión de “hoja blanca”. Finalmente, se reporta como tratamiento un producto comercial en polvo soluble, que contiene: Sulfaquinoxalina al 7.70%, vitamina k3 al 0.08%, arsenilato de sodio al 0.80%, nuez vómica al 0.06% y extractos de genciana y cuasia, administrados en una dosis de 50gr./animal/día/2 días, también en una infusión de “hoja blanca”. Todos estos tratamientos, deberían acompañarse de un cambio en la alimentación de los animales afectados, mediante su traslado a pastizales libres de helechos.

### **2.13. MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL**

Las medidas de prevención y control de la HVEB, mayormente han estado orientadas al control del Pa, como reporta el trabajo de **Sánchez** (1996), el cual clasifica a estas medidas de la siguiente manera:

- a. **Mecánicas.-** Mediante un corte de los helechos, que elimine también sus rizomas, pues de lo contrario el rebrote será incluso más intenso. También se ha intentado, golpear los helechos sin llegar a cortarlos, lo cual

reduciría el rebrote de los frondes (hojas) hasta en un 25%, respecto al control mediante corte, lo cual no es significativo para recomendarlo como medio de control de la HVEB y peor aún, podría ser un factor de diseminación de las esporas del Pa..

- b.           **Culturales.-** Consisten en la aplicación de productos a los suelos, con el objetivo de elevar su pH, para esto se emplea “Cal” ( $\text{CaCO}_3$ ) y “Roca Fosfórica”. A pesar que estos criterios, no ha sido científicamente comprobados, esta práctica se realiza de forma cotidiana en las zonas endémicas a HVEB. Pero la “cal”, debe ser aplicada uniformemente y bien mezclada en el suelo de la rizósfera, de lo contrario no producirá mejoras sustanciales en el terreno. Otros factores, son la calidad de los materiales (tamaño de las partículas y contenido de calcio). Otro punto crítico es la cantidad, pues hay terrenos donde se puede requerir hasta 3 T.M./Ha, para elevar el pH solo hasta a 5.5, aplicar menos por una cuestión de costos, nos conducirá a obtener resultados negativos.
- c.           **Químicas:** Aquí se incluyen a toda la gama de herbicidas comerciales, destacando entre ellos uno perteneciente al grupo de las sulfonil ureas, el cual resulta efectivo para el control del Pa, aplicado en forma dirigida y realizando una reaplicación entre los 40 y 50 días, en dosis de 3 gr./20 litros de agua + 50 ml. de surfactante. Este herbicida logra reducir las malezas hasta en un 90%, pero su limitante es el precio.
- d.           **Biológicas:** Se han reportado diversos hongos de los géneros Ascochita, Septoria y Phoma, que naturalmente atacan al helecho, pero aún no existen mayores estudios sobre estas especies.

En un trabajo en el que se comparó diferentes métodos para el control de la HVEB y que ha sido publicado recientemente por **Sánchez et al. (2003)**, argumentan que los mejores resultados se logran con elementos basados en la eliminación del helecho. El control químico dos veces al año y el tratamiento manual del helecho, seguido de una aplicación del herbicida Metsulfurón, son factores de protección ante la HVEB, aunque estadísticamente no fueron muy distintos al resto de tratamientos. Como en el trabajo de **Sánchez (1996)**, la mecanización fue identificada como factor de riesgo de la enfermedad; incluso la estabulación

resultó insuficiente para minimizar las pérdidas por la HVEB, aunque definitivamente la indiferencia frente al problema, de parte de los ganaderos, siempre resultó el factor de riesgo más importante.

En cuanto a métodos de prevención aplicables en animales, **Pamukcu** (1967b), probó en animales con HVEB, una vacuna elaborada en base a fibropapilomas bovinos, pero los resultados fueron desalentadores, pues esta en vez de proteger a los animales, intensificaba las lesiones en los animales de prueba.

## 2.14. IMPLICANCIA EN SALUD PÚBLICA

El ser humano no está libre de la gama de carcinógenos del helecho común. **Pamukcu** (1978), ya había comprobado la carcinogenicidad y mutagenicidad de la leche proveniente de vacas alimentadas con el Pa. Años después, un estudio en Costa Rica, reportó que la leche de este origen, sería la causante de la alta incidencia de cáncer gástrico humano en este país (**Villalobos, 1985**). Estas sospechas sobre la leche, quedaron confirmadas cuando se logró aislar el Pq, de leche de vacas alimentadas con esta planta (**Alonso-Amelot et al., 1996**), la cual actuaría como nexo entre el helecho y el cáncer gástrico. Tal es así, que en Venezuela en una población de 5,5 millones de personas, la tasa de muerte por cáncer gástrico por cada 100,000 personas de la región montañosa donde se presenta el Pa, fue superior en 3,64 veces a la que se presenta en las áreas de las tierras bajas, libres del Pa (**Alonso-Amelot et al., 2001**). Pero en algunas partes del mundo, el Pa es considerado como parte de la dieta humana, por lo que es consumida directamente, como quedó demostrado en estudios epidemiológicos en el Japón y Brasil, donde se comprobó la asociación entre el consumo de helecho y el cáncer humano del tracto alimentario alto (**Alonso-Amelot et al., 2002**). Este lugar en el Brasil es la ciudad de Ouro Preto, en Minas Gerais, donde a partir de muestras del helecho consumido por los pobladores, se han comprobado propiedades carcinogénicas en ratas (**Santos et al., 1987**). Recientemente, aquí se realizó un estudio caso-control, que concluyó que las personas que ingieren el Pa, tienen un riesgo de 3,4 y 3,45 mayor de desarrollar cáncer de esófago y de estómago respectivamente, que las que no lo comen (**Marliere et al., 2000**). Otros estudios, revelan que la simple presencia del helecho en una zona determinada,

representa un alto riesgo para las personas que viven en ella por más de 20 años, pues están expuestas a la aspiración de sus esporas, siendo la causa de muerte en estos casos, el adenocarcinoma gástrico (**Alonso-Amelot et al., 2002**).

### **III. MATERIALES Y METODOS**

#### **3.1. LUGAR DE ESTUDIO**

##### **3.1.1. ASPECTOS GEOGRÁFICOS**

El presente estudio se realizó en el Camal Municipal de Oxapampa, capital de la provincia del mismo nombre, que viene a ser la de mayor extensión (18,673 km<sup>2</sup> – 73.75% del total), de las tres que posee la Región Pasco y que exactamente se ubica sobre las coordenadas 10°03'15'' y 10°43'10'' de latitud sur y los 74°56'30'' y 75°35'00'' de longitud oeste del meridiano de Greenwich. La

provincia de Oxapampa presenta dos ecosistemas bien definidos, que poseen diferente altitud, clima, precipitación, así como flora y fauna, estos son:

- La selva alta, que está representada por los distritos de Oxapampa, Chontabamba, Huancabamba y Villa Rica.
- La selva baja, donde encontramos a los distritos de Palcazu y Puerto Bermúdez. El distrito de Pozuzo, vendría a ser una interfase entre ambas regiones (PEPP, 1998). Esta información se detalla completamente en el Anexo N° 5.

### **3.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LA PRODUCCIÓN DE VACUNOS**

La población aproximada de vacunos en la provincia de Oxapampa es de 60,000 cabezas de ganado, con una producción de tipo extensiva, poco tecnificada, con propósitos de carne y leche. El pastoreo se realiza en áreas extensas, donde predominan las gramíneas como Setaria, Estrella Africana, etc., pero debido a la tendencia al sobre pastoreo y a la sobrecarga animal, hacen su aparición las perjudiciales “malezas”, destacando entre ellas el grupo de las plantas tóxicas, donde encontramos al helecho común o Pteridium aquilinum (Pa), de gran distribución en la provincia, sobre todo en los distritos encima de los 800 m.s.n.m. (PEPP, 1998).

### **3.2. TAMAÑO DE LA MUESTRA**

De acuerdo al Teorema del Límite Central de Teoría Avanzada de Probabilidades, que afirma que la precisión de la muestra mejora al crecer N (tamaño muestral), que en el caso de valores grandes, viene a ser mayor o igual a 30 (Spiegel, 1991). Se consideró esta como la cantidad mínima significativa para realizar la caracterización anátomo-histopatológica. En el presente estudio, se logró coleccionar 41 muestras de bovinos con cuadro lesional vesical compatible con la HVEB, procedentes de la provincia de Oxapampa (Pasco).

### **3.3. CARACTERÍSTICAS DE LAS MUESTRAS**

Las muestras consideradas en el presente estudio anátomo-histopatológico fueron: vejigas urinarias de bovinos procedentes de la provincia de Oxapampa, que presentaran lesión (es) macroscópica (s) inespecífica (s) en la superficie de su mucosa. Asimismo, de estos mismos animales se muestrearían fracciones de hígado, bazo y riñón, u otro órganos importantes para el estudio como nódulos linfáticos, debidamente identificados y rotulados en frascos de vidrio.

### **3.4. MATERIALES**

3.4.1. En la toma de muestras:

- Equipo de disección (tijeras, pinzas, mango de bisturí y hojas)
- Guantes
- Cooler
- Formol al 10%
- Frascos de vidrio de boca ancha y tapa rosca con etiquetas
- Cámara fotográfica profesional Nikkon
- Rollos de 135 mm. x 36 a color
- Fichas de muestreo

3.4.2. En el laboratorio:

3.4.2.1. En el procesamiento de láminas:

- Láminas portaobjetos
- Láminas cubreobjetos
- Bálsamo de Canadá para montaje
- Colorantes: Hematoxilina-Eosina (para todos los casos). Hale y Tricrómico de Masson (para los casos especiales).
- Parafina
- Alcohol etílico
- Xilol
- Micrótomos Spencer
- Estufa Leitz

- Microscopio Binocular Zeiss

3.4.2.2. En el procesamiento de la información:

- Cámara fotográfica digital Sony adaptable al microscopio binocular
- Computadora Compatible Pentium IV
- Scanner Hewlett Packard.



## 3.5. MÉTODOS

### 3.5.1 TOMA DE MUESTRA

En el 100% de los casos esta se llevó a cabo, en el mismo momento del sacrificio de los vacunos en el Camal Municipal de Oxapampa. Para que una vejiga fuese considerada parte del muestreo, tenía que presentar lesión (es) macroscópica (s) inespecífica (s) en la mucosa, de manera similar a como se describe en la literatura. A pesar de ello, siempre que la vejiga tuviese contenido (porque en muchos casos, ésta se encontraba vacía), solamente como dato referencial se procedió a tomar una muestra de orina en un tubo de ensayo, para luego de dejarla en reposo por 1 ó 2 horas, proceder a examinarla a contraluz, ante la posibilidad de que pudiesen sedimentar glóbulos rojos, lo cual sería un indicativo de hematuria, la misma que caracteriza clínicamente a la enfermedad en estudio, pero que no necesariamente siempre está presente, a diferencia de las lesiones en la mucosa que resultaban más evidentes.

Luego de ello, se pasaba a inspeccionar la mucosa vesical y de presentar diversas lesiones en su superficie, se procedía al muestreo y registro del caso. Como mencionamos anteriormente, para un diagnóstico más completo del caso, también se consideró en la toma de muestras, pequeñas fracciones de hígado, bazo, riñón u otros órganos considerados de importancia para el estudio. Los animales muestreados, fueron identificados mediante una ficha (**Anexo 6**), la cual contenía la siguiente información: código, raza, sexo, edad, procedencia, fecha del muestreo, causa de envío al camal, sangre en orina (prueba de campo); órganos elegidos; descripción anátomo patológica de las lesiones orgánicas encontradas; número de frascos empleados para conservar las muestras en formol al 10% (rotulados con su código correspondiente); número de fotografías tomadas del caso y finalmente observaciones adicionales. Todas las muestras colectadas con su respectivas

fichas, permitieron un adecuado procesamiento de las mismas en el Laboratorio de Histopatología de la FMV-UNMSM.

### **3.5.2. EVALUACIÓN MACROSCÓPICA**

Luego de extraer la vejiga del bovino beneficiado, se procedió a examinar la superficie de la mucosa vesical teniendo en consideración el tamaño, forma, localización, extensión, etc, de las lesiones alojadas en ella, sean estas hemorrágicas o de otras características. Cuando la lesión era multifocal se tomaba como muestra a toda la vejiga o gran parte de ella. Cuando las lesiones eran solamente focales, se consideró tomar solo la parte afectada. En cuanto a los otros órganos (hígado, riñón, bazo u otros), se describió la coloración, tamaño y consistencia del mismo.

### **3.5.3. PROCESAMIENTO HISTOPATOLÓGICO**

En el Laboratorio de Histopatología; se realizaron los cortes necesarios de acuerdo a la observación del caso en estudio, para su procesamiento rutinario y obtención de las láminas histopatológicas, con la coloración rutinaria de Hematoxilina – Eosina (HE), o de ser necesario se realizaron coloraciones histoquímicas, utilizando las técnicas de Hale para mucopolisacáridos y tricrómico de Masson para tejido conectivo fibroso y/o muscular, con presencia de colágeno.

### **3.5.4. DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA: DIAGNÓSTICO DE LAS ALTERACIONES**

La lectura de las láminas, se realizó teniendo como base las estructuras que se mencionan a continuación (algunas de ellas no se mencionan en la literatura, por lo que deben ser considerados aportes al estudio, que se discutirán más adelante), con el objetivo de ordenar la descripción histopatológica de las mismas:

#### **3.5.4.1. Procesos Proliferativos:**

Proliferación polipoide, quística e hiperplasia de la mucosa, nidos epiteliales y formaciones acinares de la lámina propia.

#### **3.5.4.2. Procesos Circulatorios:**

Extravasación difusa, extravasación trans-epitelial, nidos de neoformación vascular, dilatación vascular no-neoplásica, masas de agregados celulares y fibrina adheridos al endotelio y edema.

#### **3.5.4.3. Procesos Inflamatorios:**

Cistitis no supurativa crónica, ulceración de la mucosa y fibroplasia.

#### **3.5.4.4. Procesos Neoplásicos:**

Clasificados de acuerdo al tipo de estirpe celular afectada y su comportamiento tisular vesical, así tenemos:

Neoplasias epiteliales: Papiloma mucoso, carcinoma transicional, carcinoma in situ, etc.

Neoplasias no-epiteliales o mesenquimales: hemangioma, hemangiosarcoma, mixosarcoma (mesenquimales), etc.

Neoplasias mixtas: las combinaciones de los dos tipos anteriormente referidos.

## **IV. RESULTADOS**

### **4.1. RESULTADOS DEL MUESTREO**

La toma de muestras, se realizó durante 40 matanzas consecutivas, en las que se produjo el beneficio de un total de 173 bovinos (100%) de diferentes edades, raza, sexo y procedencia, los cuales fueron individualmente inspeccionados, obteniéndose 41 muestras (23.70% del total) de animales con cuadros lesionales de la mucosa vesical, compatibles con la HVEB, como se detalla en el Anexo N° 1. Las edades aproximadas de los animales muestreados se determinó en base a la erupción de los dientes (“boqueo”), resaltando en número el grupo de animales mayores de 2 años pero menores de 4 años, con el 46.34% (19/41), lo cual se registra en el Anexo N° 2.

Respecto a las razas de los animales muestreados, podemos decir que los más frecuentes fueron los Cruzados de origen cebuino (Bos indicus vs. Bos taurus)

y los Cruzados de origen no cebuino (*Bos taurus* vs. *Bos taurus*), ambos grupos con 11 animales, el 26.83% (11/41), como se observa en el Anexo N°3.

Los animales muestreados, procedían de 6 de los 7 distritos de la provincia de Oxapampa (Pasco), siendo la mayoría de los animales del distrito de Oxapampa, 20 en total, lo que equivale al 48.78% (20/41), como se explica en el Anexo N° 4. En cuanto al sexo de los animales, se muestreó a 40 hembras, el 97,56% (40/41) y a un solo macho, el 2,46% (1/41), pues en el Camal Municipal de Oxapampa se benefician mayormente hembras, pues los machos son destinados hacia el mercado de consumo, a través de los centros de engorde de Lima. Todos estos datos han sido considerados solamente como información referencial en el presente estudio, por lo que usted señor lector debe considerar estos anexos solamente como tal.

## **4.2. RESULTADOS DE LA DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA**

### **4.2.1. VEJIGA**

Todas las vejigas fueron estudiadas externamente procediéndose a identificar las lesiones poniendo énfasis en su localización, forma, color, consistencia y tamaño, inmediatamente después de su colección. La descripción de los cortes realizados, fue hecha luego de su fijación en formalina.

De las 41 muestras colectadas, en 35 de ellas, el 85.37% (35/41) las lesiones en general encontradas fueron de tipo multifocal (**Figura N° 4**), mientras que solamente en 6 casos, el 14.63% (6/41), se observaron lesiones de tipo focal (**Figura N° 2**), como se detalla en el **Cuadro N° 1**.

Entre los tipos de lesiones de menor severidad halladas, destacaron las vejigas con formaciones nodulares prominentes sobre su mucosa y numerosos vasos tortuosos reticulares que proliferan el subepitelio, de 1.0 - 2.0 cm. de diámetro aproximadamente; al corte mostraron una mucosa proliferada hacia la luz, de color oscuro y vascularizada, sustentada en el corion. Se incluyen también los procesos verrucoides y/o papilomatosos, de color nacarado, de 0.3 a 1.0 cm. de longitud aproximada, que al corte presentaron una mucosa replegada, arborizada, proliferada hacia la luz, con

un pedicelo delgado fijado firmemente al corion. Otras lesiones observadas en la superficie de la mucosa fueron: focos rojizos de extravasación sanguínea de 0.1 – 0.5 cm. de diámetro acompañados de un marcado color rojo brillante, engrosamiento del corion y zona muscular (**Figura N°3**).

Asimismo, en los casos mas severos se encontraron vejigas presentando múltiples proliferaciones sobre la mucosa en forma de coliflor y nódulos firmes con tendencia a coalescer, mostrando ambas soluciones de continuidad superficiales, repliegues y focos de extravasación sanguínea, que conllevaron a una pérdida total de su arquitectura macroscópica; al corte, ambas estructuras evidenciaron crecimiento arborescente en forma de coliflor, resistencia por el engrosamiento de su pared orgánica, así como una evidente actividad vascular por la coloración de las prominencias, pero sin la exudación de ninguna sustancia. Por otro lado, dentro de las lesiones macroscópicas más importantes, reportamos el hallazgo de nodulaciones de color verde-claro a verde-negruzco, aproximadamente de 1.5 - 2.0 cm. de longitud, de apariencia encapsulada, que al corte demostraron ser de consistencia sólida pero friable, fijas a la mucosa vesical por un pedicelo muy delgado, pero resistente a la tracción del corte (**Figura N° 5**).

Finalmente, se acota como hallazgo anátomo – patológico importante, la presencia de masas gelatinosas de un color rojo oscuro (con pesos superiores a los 500 grs.), de olor ofensivo, contenidas en el lumen vesical y que estarían produciendo un cuadro obstructivo debido a la gran distensión de las paredes que presentaba este órgano, hecho que tendría repercusión directa en la severidad de la enfermedad (**Figura N° 1**). Las frecuencias de estos hallazgos se detallan en el **Cuadro N° 2**.

## **4.2.2. OTROS ÓRGANOS**

### **4.2.2.1. HÍGADO**

En el hígado, los hallazgos importantes fueron: en el parénquima del órgano (en uno o varios lobulillos hepáticos), se observaron

múltiples focos de consistencia dura, en forma encapsulada, que al corte mostraron la presencia de un parásito de forma foliar, de aproximadamente 1.0 – 2.0 cm. de longitud, que de manera referencial podemos decir que eran encontrados más frecuentemente, en ganado procedente de los distritos de mayor altitud sobre el nivel del mar de la provincia de Oxapampa (Oxapampa y Chontabamba). Otros hallazgos fueron la pérdida de coloración hacia pardo claro y la disminución de la consistencia normal del órgano, los cuales se presentaron comúnmente asociados. Estos hallazgos se detallan en el **Cuadro N° 9**.

#### **4.2.2.2. RIÑÓN**

En los riñones se encontraron pocas alteraciones macroscópicas, entre ellas: escasa delimitación entre corteza y médula, vista al corte, debido a que ambas regiones presentaban una homogénea coloración marrón. Estos hallazgos se mencionan en el **Cuadro N°9**.

#### **4.2.2.3. BAZO**

En este órgano se encontraron aun menos alteraciones macroscópicas que resaltar, solo se puede mencionar, la presencia de bordes romos como se acota en el **Cuadro N° 9**.

#### **4.2.2.4. HALLAZGOS ADICIONALES**

En el examen post-mortem del ganado, en 2 casos diferentes, sobresalió la presencia de nódulos linfáticos (un iliaco y un mediastínico), aumentados de tamaño, dejando fluir al corte una sustancia líquida rojiza, hechos por los que se consideraron dentro de la toma de muestras, lo cual se registra en el **Cuadro N° 9**.

### **4.3. RESULTADOS DE LA DESCRIPCIÓN HISTOPATOLÓGICA**

#### **4.3.1. HALLAZGOS EN VEJIGA**

##### **4.3.1.1. PROCESOS PROLIFERATIVOS**

Dentro de los cambios o procesos proliferativos más frecuentemente encontrados, están las proyecciones de la mucosa vesical, hacia la luz del órgano denominadas formaciones polipoides, diagnosticadas en 24 casos, el 58.54% (24/41). A continuación le siguen en importancia, unas formaciones esféricas presentes en la mucosa vesical que al corte dejan apreciar una luz interior que en algunos casos presentaban en ella una sustancia hialina, con características proteináceas, rodeada externamente por una a tres filas de epitelio transicional, estas estructuras fueron denominadas proliferación quística (**Figura N° 8**). Luego, encontramos agrupaciones de células de la mucosa de mayor o menor tamaño, en el corion vesical, a los cuales se les denominó nidos epiteliales. También en el corion vesical, se reportó la presencia de unas estructuras con todas las características de ser glándulas secretoras funcionales, es decir múltiples acinis, una sustancia en su interior, incluso en algunos casos incluso se logra apreciar un conducto secretor, estas fueron denominadas formaciones acinares (**Figura N° 9**), como detalla el **Cuadro N° 3**.

##### **4.3.1.2. PROCESOS NEOPLÁSICOS**

De los 38 animales positivos a HVEB, no en todos los casos se diagnosticaron procesos neoplásicos. Así tenemos, que estos fueron detectados solo en 28 de ellos, lo que representa una frecuencia del



68.30% (28/41). Del volumen total de neoplasias, el 41.70% fue de tipo epitelial y el 58.30% de tipo no epitelial, es decir de diferente tipo o de otra derivación de hoja blastodérmica. En total se diagnosticaron 15 diferentes tipos de neoplasias, siendo las más comunes: el hemangiosarcoma (**Figura N° 12**), diagnosticado en 14 casos, el 34,15% (14/41); en 11 casos carcinomas in situ (**Figura N° 13**), el 26.83% (11/41) y en 10 casos hemangiomas (**Figura N° 11**), el 24.39% (10/41). Asimismo, pero en menor cuantía, se presentaron mixosarcomas (**Figuras N° 16 y 17**), papilomas mucosos (**Figura N° 15**), carcinomas transicionales y papilares (**Figura N° 14**). Finalmente, en una sola oportunidad se registraron las siguientes neoplasias: papiloma racemoso, rabdomiosarcoma (**Figura N° 19**), leiomiomasarcoma (**Figura N° 18**), hemangiopericitosarcoma, carcinoma tubular y escamoso, linfoma (**Figura N° 20**) y una metástasis linfoide (de origen no definido), lo cual se detalla en el **Cuadro N° 4**.

Adicionalmente, basados en la clasificación clásica de neoplasias, se tendrán que las más comunes fueron las neoplasias mixtas (es decir una neoplasia epitelial junto a una no – epitelial en un mismo corte), diagnosticadas en 14 casos, el 34.15% (14/41), siguiéndolas en importancia las no epiteliales y luego las epiteliales, tal como se detalla en el **Cuadro N° 5**.

Si consideramos la presencia múltiple de neoplasias de cualquier tipo, en una misma muestra de vejiga, tendremos que la más frecuente fueron las de 2 neoplasias en una misma vejiga, con 14 casos, el 34.15% (14/41), seguidas por las de una sola neoplasia por vez, observadas en 8 casos, el 19.51% (8/41); dentro de este análisis, también se encontraron casos con 3 y 5 neoplasias en un mismo corte vesical, como se explica en el **Cuadro N° 6**.

#### **4.3.1.3. PROCESOS CIRCULATORIOS**

Las lesiones más frecuentes fueron: la extravasación vascular difusa, en 28 casos, el 68.30% (28/41); unas estructuras conformadas por vasos sanguíneos en proliferación, a las cuales se denominó “nidos angioblásticos” por la característica de neoformación vascular que presentan (**Figura N° 7**) se hallaron en 19 casos, el 46.34% (19/41); y la dilatación vascular sin alteraciones nucleares ni citoplasmáticas del endotelio de tipo neoplásico o llamada también telangiectasia (**Figura N° 10**), fueron diagnosticadas en 18 casos, el 43.90% (18/41), entre otras, como se mencionan en el **Cuadro N° 7**. La extravasación transepitelial se presentó en 5 casos, el 12.20% (5/41), mostrándonos un imagen muy particular (**Figura N° 6**).

#### **4.3.1.4. PROCESOS INFLAMATORIOS**

Aquí resultó importante el hallazgo en 29 casos, el 70.73% (29/41), de cistitis no supurativa crónica, con la sub-mucosa caracterizada por la presencia de linfocitos agrupados en grandes cantidades en forma de “folículos”, con la presencia de células plasmáticas, macrófagos, edema, fibroplasia, y descamación del epitelio de la mucosa. También se reportó la presencia de otro tipo de exudados, como el conformado por polimorfonucleares neutrófilos asociado a úlcera hemorrágica, como se detalla en el **Cuadro N° 8**.

#### **4.3.2. HALLAZGOS EN HÍGADO**

En el estudio histopatológico de las muestras de hígado, las lesiones más frecuentes fueron: la presencia de hepatocitos hinchados (edema celular y/o tumefacción turbia) con la pérdida de la trabecularidad normal del órgano en 26 casos, el 63.41% (26/41); focos de reacción inflamatoria mononuclear o linfo-plasmocítica en 23 casos, el 56.10% (23/41), con una ubicación a nivel periportal o portal (“triaditis”), y que están encerrando las hepatitis no – supurativas multifocales y/o focales crónicas. En menor cuantía se presentaron otras lesiones como: proliferación de células del

conducto biliar y linforeticulares, necrosis, focos de reacción inflamatoria de polimorfonucleares neutrófilos (encerrando a su vez las hepatitis necrótico – supurativas), obstrucción biliar; proliferación de tejido conectivo, megalocitosis, degeneración turbia, degeneración grasa y congestión. En una sola oportunidad cada uno, se presentaron tres lesiones importantes, las cuales fueron: un hemangioma cavernoso asociado a masas de fibrina, glóbulos rojos y linfocitos en organización y adheridos a un endotelio, que se mostraba homogéneo por zonas aunque en otras se notaba más aplanado; asimismo la presencia de dilatación vascular no neoplásica, y finalmente el hallazgo de tejido muscular en el hígado (en vecindad con una cápsula engrosada), como se observa en el **Cuadro N°10**.

#### **4.3.3. HALLAZGOS EN RIÑÓN**

En los hallazgos histopatológicos en riñón, las lesiones más frecuentes fueron: la presencia de reacción inflamatoria mononuclear en 26 casos, el 63.41% (26/41) lo cual nos indica la ocurrencia de nefritis agudas; y la hinchazón del epitelio tubular con el citoplasma vacuolado que se presentaron en 14 casos, el 34.15% (14/41). En menor cuantía se observaron otras lesiones como: aumento del número de células en los glomérulos o hiper celularidad glomerular, hiperplasia de las capas musculares de las arteriolas y la distensión tubular. En una sola oportunidad, se presentaron otras alteraciones como: degeneración turbia del epitelio tubular, obliteración tubular, necrosis coagulativa y hemorragia multifocal en cúmulos, como se describe en el **Cuadro N° 11**.

#### **4.3.4. HALLAZGOS EN BAZO**

En los hallazgos histopatológicos en bazo, la lesión más común fue: la depleción de las células linfoides foliculares que conforman la pulpa blanca, en 20 casos, el 48.78% (20/41). Otras lesiones fueron: edema intrafolicular, la presencia de un pigmento marrón sugerente de hemosiderina (por destrucción de glóbulos rojos), hiperplasia de folículos

linfoides, folículos linfoides muy grandes que coalescen (fusión de folículos) y finalmente células con características de atípia, así como figuras de mitosis compatibles con una linfomatosis esplénica incipiente, los cuales se detallan en el **Cuadro N° 12**.

#### **4.3.5. METÁSTASIS**

En una muestra de bazo y de nódulo linfático iliaco, del mismo animal, se registró la presencia de un área de proliferación de vasos sanguíneos alterados, con células endoteliales anaplásicas que corresponden a un caso de hemangiosarcoma, el cual coincide con el hallado en su correspondiente vejiga (la cual vendría a ser la lesión primaria), por lo que podemos afirmar que este vendría a ser el único caso registrado de metástasis de origen vesical en el presente trabajo, lo cual representa el 2.44% (1/41). Este mismo nódulo linfático iliaco, también mostró folículos linfoides hiperplásicos, con linfocitos atípicos aumentados de tamaño, de núcleos prominentes y múltiples figuras de mitosis. Dichas células linfoides son compatibles a linfosarcoma y se ha observado en algunos casos que se proyectan hacia fuera de la cápsula.

#### 4.4. CUADROS DE RESULTADOS

**CUADRO 1. FRECUENCIA DE LAS LESIONES MACROSCÓPICAS DE LA VEJIGA DE ACUERDO A SU EXTENSIÓN**

<b>Extensión de la Lesión</b>	<b>Nº de Casos</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Focal	6	14.63
Multifocal	35	85.37
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>100.00</b>

<b>Tipo de Lesión</b>	<b>Nº de Casos</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Formaciones nodulares fijadas a la mucosa	34	82.93
Formaciones verrucoides	17	41.46
Mucosa enrojecida	24	58.54
Extravasación vascular	27	65.85
Pared vesical engrosada	24	58.54
Degeneración de la mucosa	10	24.39
Macro - nodulaciones pediceladas	2	4.88
Masas gelatinosas rojo oscuro en el lumen	3	7.32

**CUADRO 2. FRECUENCIA DE LAS LESIONES MACROSCÓPICAS DE LA VEJIGA DE ACUERDO AL TIPO DE LESIÓN**

**CUADRO 3. FRECUENCIA DE PROCESOS PROLIFERATIVOS  
HISTOPATOLÓGICOS EN VEJIGA**

<b>Procesos Proliferativos</b>	<b>Nº de casos</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Proliferación polipoide en mucosa	24	58.54
Proliferación quística en mucosa	14	34.15
Nidos epiteliales en lámina propia	14	34.15
Formaciones acinares en lámina propia	7	17.07

**CUADRO 4. FRECUENCIA DE TIPOS DE NEOPLASIAS EPITELIALES Y NO  
EPITELIALES EN VEJIGA**

<b>Neoplasias Epiteliales</b>	<b>Nº de casos</b>	<b>Frecuencia (%)</b>	<b>Neoplasias No - Epiteliales</b>	<b>Nº de casos</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Carcinoma transicional	4	9.76	Hemangioma	10	24.39
Carcinoma in situ	11	26.83	Hemangiosarcoma	14	34.15
Carcinoma papilar	3	7.32	Hemangiopericitosarcoma	1	2.44
Carcinoma escamoso	1	2.44	Mixosarcoma	6	14.63
Carcinoma tubular	1	2.44	Rabdomiosarcoma	1	2.44
Papiloma mucoso	4	9.76	Leiomiomasarcoma	1	2.44
Papiloma racemoso	1	2.44	Linfoma	1	2.44
-	-	-	Metástasis Linfoide	1	2.44
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>41.70</b>	<b>Total</b>	<b>35</b>	<b>58.30</b>

**CUADRO 5. FRECUENCIA DE NEOPLASIAS DE VEJIGA DE ACUERDO A LA  
CLASIFICACIÓN CLÁSICA (Moulton, 1978)**

<b>Clasificación</b>	<b>Nº de Casos</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Epiteliales	5	12.20
No – epiteliales	9	21.95
Mixtas	14	34.15

Total	28	68.30
-------	----	-------

**CUADRO 6. FRECUENCIA DE NEOPLASIAS MÚLTIPLES EN VEJIGA**

Nº de Neoplasias Vesicales (presentes en una misma)	Nº de Casos	Frecuencia (%)
1 sola	8	19.51
2 al mismo tiempo	14	34.15
3 al mismo tiempo	3	7.32
5 al mismo tiempo	3	7.32
Total	28	68.30

**CUADRO 7. FRECUENCIA DE PROCESOS CIRCULATORIOS EN VEJIGA**

Procesos Circulatorios Vesicales	Nº de casos	Frecuencia (%)
Extravasación vascular difusa	28	68.29
Extravasación vascular trans - epitelial	5	12.20
Nidos angioblásticos	19	46.34
Dilatación vascular no neoplásica	18	43.90
Masas de agregados celulares y fibrina adheridos al endotelio	10	24.39

**CUADRO 8. FRECUENCIA DE PROCESOS INFLAMATORIOS EN VEJIGA**

Procesos Inflamatorios Vesicales	Nº de casos	Frecuencia (%)
Cistitis no supurativa crónica	29	70.73
Exudado polimorfonuclear neutrofilico asociado a úlcera	5	12.20

**CUADRO 9. FRECUENCIA DE LESIONES MACROSCÓPICAS EN HIGADO, RIÑÓN,  
BAZO Y NÓDULO LINFÁTICO**

<b>Órgano</b>	<b>Descripción</b>	<b>Nº de casos</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Hígado	Focos de Distomatosis	10	24.39
	Pérdida de la coloración y consistencia	7	17.07
Riñón	Escasa delimitación entre corteza y médula	8	19.51
Bazo	Bordos romos	5	12.20
Nódulos linfáticos	Agrandados de tamaño y congestionados	2	4.88

**CUADRO 10. FRECUENCIA DE LESIONES HISTOPATOLÓGICAS EN HÍGADO**

<b>Lesiones</b>	<b>Nº de casos</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Hepatocitos hinchados	26	63.41
Focos de reacción inflamatoria mononuclear	23	56.10
Proliferación de células del conducto biliar y	7	17.07



linforeticulares		
Necrosis	7	17.07
Focos de polimorfonucleares	7	17.07
Obstrucción biliar	5	12.20
Proliferación de tejido conectivo	3	7.32
Megalocitosis	3	7.32
Degeneración turbia	3	7.32
Degeneración grasa	3	7.32
Congestión	3	7.32
Hemangioma cavernoso	1	2.44
Dilatación vascular no neoplásica	1	2.44
Presencia de tejido muscular	1	2.44

**CUADRO 11. FRECUENCIA DE LESIONES HISTOPATOLÓGICAS EN RIÑÓN**

<b>Lesiones</b>	<b>Nº de casos</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Reacción inflamatoria mononuclear	26	63.41
Hinchazón y/o distensión tubular	14	34.15
Hipercelularidad glomerular	11	26.83
Hiperplasia de las capas musculares arteriolares	6	14.63
Degeneración turbia del epitelio tubular	1	2.44
Obliteración tubular	1	2.44
Necrosis coagulativa	1	2.44
Hemorragia multifocal en cúmulos	1	2.44

**CUADRO 12. FRECUENCIA DE LESIONES HISTOPATOLÓGICAS EN BAZO**

<b>Lesiones</b>	<b>Nº de casos</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Depleción de células linfoides	20	48.78
Edema intrafolicular esplénico	7	17.07
Pigmento marrón sugerente a hemosiderina	7	17.07
Hiperplasia de folículos linfoides	5	12.20
Linfomatosis incipiente	3	7.32

## **4.5. LISTADO DE FIGURAS**

### **4.5.1. MACROSCOPÍAS (muestras de vejiga):**

**CONSULTAR EN FORMATO IMPRESO**

## **V. DISCUSIÓN**

La toma de muestras siempre es un punto crítico en el desarrollo de los estudios de investigación, en el presente trabajo, el reducido número de animales que se benefician por día en el Camal Municipal de Oxapampa (en promedio 5 animales diarios), permitió ser más exhaustivos y eficientes, al momento de ésta. Tal es así, que de un total de 173 reses inspeccionadas, se logró coleccionar muestras de vejiga y de otros órganos de 41 animales, que presentaron lesiones inespecíficas en la mucosa vesical, razón por la cual fueron incluidos en el presente estudio anatómo-histopatológico.

La literatura nos explica, que las lesiones vesicales son una característica permanente en los animales con HVEB (un animal que tuvo los signos de la enfermedad, nunca dejará de presentar lesiones vesicales), a diferencia del signo clínico de hematuria que puede desaparecer por periodos de tiempo muy variables, cuando se le hace un tratamiento antibiótico y anti-hemorrágico al animal, se le retira de los pastizales problema o simplemente por una respuesta temporal del organismo, pero sin llegar a la curación del proceso (aunque esto último aún es materia de investigación). Asimismo, es importante mencionar que estas lesiones que pueden ser encontradas en los casos de HVEB

(presentes en mayor o menor frecuencia), como se describen en la literatura, resultan muy variadas pero a la vez características, lo cual facilita su diagnóstico histopatológico, pues en una misma vejiga pueden coincidir alteraciones o procesos que difícilmente se presentan asociadas, en otras patologías del bovino.

Así tenemos, que los procesos inflamatorios con exudados no supurativos estuvieron presentes de manera frecuente, lo que nos indica que la mucosa vesical estuvo sometida a cuadros crónicos de inflamación constante principalmente por agentes externos, provenientes de la orina en donde se encontrarían las sustancias tóxicas, que empezarían produciendo un cuadro irritativo sobre la mucosa, para luego ocasionar las lesiones más severas.

Las vejigas colectadas presentaron en su mayoría lesiones multifocales, estando entre ellas las que poseían cuadros de hemorragias, formaciones papilomatosas y/o verrucoides, que microscópicamente se reflejan en las variadas lesiones en ellas, similar a lo reportado por **Marín (2001)**. Así se tiene, que los casos con mayores lesiones histopatológicas, se presentaron en aquellos, en donde la vejiga mostraba una alteración completa de su arquitectura macroscópica, tal es el caso de las que poseían “quistes macroscópicos pedunculados”, o estructuras en forma de “coliflor” de manera similar a lo descrito por **Mugera y Nerito (1968)** en bovinos de Kenia y **Moulton (1978)**, los cuales a la histopatología se reflejaron en una gran variedad de lesiones, tales como: úlceras, neoplasias epiteliales y/o vasculares, reacción inflamatoria de polimorfonucleares - neutrófilos, fibrina, bacterias, etc.

Los cambios o procesos proliferativos, estuvieron presentes dentro de los hallazgos histopatológicos de manera constante y en orden de importancia se describen: la formación polipoide y la proliferación quística en la mucosa, así como los nidos epiteliales y estructuras acinares en la lámina propia, los cuales coinciden con lo expresado por **Pamukcu (1974)**, quien respectivamente denomina a estas lesiones: cistitis polipoide, cistitis quística, nidos de Vonn Brunn's y metaplasia glandular (en su clasificación sobre lesiones pre-neoplásicas y neoplásicas de la vejiga). Este autor menciona que estas lesiones se pueden encontrar sin la necesidad de haber una neoplasia, como lo hallado en muchos de los casos de la presente investigación. El único cambio proliferativo que refiere el autor en mención, pero que no fue encontrado en el presente estudio, fue la metaplasia escamosa con presencia de queratina. Hay

pocos datos estadísticos sobre estos procesos proliferativos, en los estudios sobre HVEB, solo **Olson et al. (1965)** y **Brobst y Olson (1965)** en las investigaciones por inducción experimental de neoplasias, mencionan que hallaron metaplasia glandular en el 37.5 % y 66% de sus casos, respectivamente, en el presente estudio esta misma patología alcanzó el 17.07%, pero reportados solamente en casos naturales.

Una de las características más importantes de la HVEB, es la gran actividad vascular que presenta, así se tiene que el proceso circulatorio microscópico más frecuente en el presente trabajo fue la hemorragia cística difusa en el 68.29% de los casos, similar a lo encontrado macroscópicamente entre petequias y equimosis (65.85%). Dentro de estas hemorragias se debe resaltar las de tipo trans-epitelial, de lo cual no existen reportes anteriores y que si bien se presentó solo en cinco casos (12.20%), muestra una imagen histopatológica muy particular que estaría relacionada con el cuadro clínico de microhematuria, que ha sido descrita en la fases iniciales de la HVEB, como lo refiere **Jubb et al. (1991)**.

Pero definitivamente, más importante resultó ser el hallazgo de unas estructuras conformadas por vasos sanguíneos tortuosos, en proliferación, localizados en la lámina propia, que no han sido descritas por ningún estudio anterior y por ende no han recibido nomenclatura. Por sus características, se ha considerado denominarlos como “**nidos angioblásticos**”, los cuales se presentaron en 19 casos (46.34%) y estarían siendo la fuente de futuros procesos neoplásicos vasculares o entes nutricios de neoplasias de otras estirpes, pero que definitivamente denotan una actividad celular endotelial exacerbada. Otros procesos importantes encontrados, fueron la telangiectasia y la trombosis, los cuales también tienen mucha relación con las alteraciones del endotelio vascular propios de esta patología vesical, las cuales aparentemente podrían presentarse en fases iniciales como finales de la enfermedad.

Esta amplia gama de lesiones de la HVEB, tiene su corolario en la producción de neoplasias, siendo el hemangiosarcoma el que resultó ser el más frecuente en este estudio, con un 36.84% difiriendo por lo expresado por **Moulton (1978)** y lo hallado por **Olson et al. (1965)**, **Mugera y Nerito (1968)** y **Marín (2001)**, quienes encontraron de manera más frecuente a los hemangiomas, en 68.75%, 55.56% y 85.71% respectivamente. En esta investigación, se encontró que los hemangiomas estuvieron

presentes pero en menor frecuencia que en los trabajos anteriormente mencionados, alcanzando un 24.39%.

En importancia le siguieron los carcinomas transicionales in situ, con un 26.83%, de los que no hay muchas referencias anteriores, quizás porque fueron considerados dentro de los carcinomas de células transicionales en general, a pesar de la clasificación que le da **Pamukcu (1974)** mencionada anteriormente. En lo referente a carcinomas transicionales propiamente dichos los encontrados fueron de grado I en un 9.76%, así como carcinomas transicionales papilares con el 7.32%. Si se suman el número de estos tres tipos de carcinomas transicionales se obtendrá un 43.91%, que tampoco se asemeja mucho a lo encontrado por otros autores como **Pamukcu et al. (1976)**, quien en un estudio halló 61% de carcinomas transicionales de variados tipos.

La presencia de papilomas mucosos de pequeña dimensión, en el 9.76%, así como de un papiloma racemoso con el 2.44%, este último separado del grupo de papilomas mucosos por la gran diferencia en sus dimensiones respecto a los otros, se presentaron pero en menor proporción a lo hallado por **Pamukcu et al. (1976)**, quien encontró en casos naturales de HVEB hasta un 24% de papilomas. Este hallazgo corrobora lo mencionado por **Villafañe et al., (1979)** y **Campo et al., (1992)**, respecto a una posible interrelación viral en el desarrollo de la HVEB, lo que faltaría dilucidar sería su papel en los procesos neoplásicos de la HVEB, pues como se sabe los papilomas son también neoplasias de origen epitelial con características benignas, este punto definitivamente requerirá mayor investigación.

Como aportes del presente estudio a la gama de las neoplasias de la HVEB (pues no existen reportes de ellas en la literatura, relacionados a esta enfermedad del vacuno) se debe mencionar el hallazgo de **Mixosarcomas**, los cuales fueron corroborados por coloración histoquímica de Hale y que se observan en el 14.63% de las vejigas. También pueden ser considerados aportes, las siguientes neoplasias: **Rabdomiosarcoma** y **Leiomiomasarcoma** (ambos casos mediante el uso de la coloración histoquímica de Tricómico de Masson), **Hemangiopericitosarcoma**, **Carcinoma Escamoso** y **Carcinoma Tubular**, presentes en un caso cada uno. Asimismo, se observó en la vejiga un linfoma y una metástasis linfoide (de origen no definido), los cuales si bien es cierto no han sido descritas y/o relacionados claramente a casos de HVEB, tampoco se puede asegurar lo contrario, aunque aparentemente estarían más

relacionadas a un caso de Leucosis Bovina Enzoótica, enfermedad tumoral de la cual en esta región geográfica no existen estudios de investigación.

Asimismo, resulta importante resaltar, la presentación de casos con neoplasias múltiples (hasta cinco tipos de neoplasias en una misma vejiga), así como las mixtas (neoplasias epiteliales y no-epiteliales en la misma vejiga), lo cual refleja una marcada alteración de los procesos celulares normales, pues estas neoplasias en la mayoría de los casos, muestran una clara tendencia hacia la malignidad. Estas últimas características referidas, vienen a ser patognomónicas de la HVEB, pues como fue mencionado anteriormente, se registraron 3 casos en donde sorprendentemente se encontraron 5 tipos de neoplasias de distinto origen (epiteliales y mesenquimales), lo que no se observa en otra patología del bovino y lo cual seguramente es único en la naturaleza. Una neoplasia hallada por otros autores como **Pamukcu et al. (1974)**, **Olson et al. (1965)**, y que no fue encontrado por el presente estudio, fue el Adenocarcinoma.

Como refiere **Pamukcu (1974)**, las metástasis no son muy frecuentes en la HVEB, incluso **Olson et al. (1965)** en su estudio halló solo un caso de un carcinoma transicional de la vejiga, metastásico a nódulo linfático iliaco; de manera similar al presente estudio también se registró un solo caso, pero de un hemangiosarcoma de vejiga, metastásico a un nódulo linfático iliaco y bazo. El hallazgo de estas metástasis, son raros en la HVEB, debido a que si bien es cierto la enfermedad es de curso crónico, la muerte puede sobrevenir al animal de manera súbita en periodos de tiempo no muy largos, lo que no permitiría apreciar el desarrollo de estas migraciones de células malignas a otras regiones del organismo del vacuno.

Por otro lado, en el hígado, el más importante hallazgo fue un hemangioma cavernoso con trombosis, de manera similar a lo reportado por **Mugera y Nerito (1968)**, que puede considerarse dentro de la actividad endotelial anómala que presenta la HVEB.

En el riñón, las lesiones encontradas resultaron bastante inespecíficas, en tres oportunidades destacó la reacción inflamatoria crónica a nivel de túbulos y/o periglomerular, que podría tener relación con los procesos obstructivos de la vejiga y proliferación bacteriana.

En el bazo, lo más frecuente resultó la depleción linfoide, si esto se relaciona con el hallazgo clínico de severa linfopenia, que refiere **Radostits et al. (2002)** en los casos de HVEB, podríamos encontrar una correlación con lo hallado en el presente estudio.

Asimismo, resulta muy interesante la presencia de células linfoides atípicas en dos casos, pues la relación de las neoplasias linfoides con la HVEB, como mencionamos anteriormente, aun no se ha determinado en su totalidad, por lo que debería ser motivo de mayor investigación.

Lo que si se puede argumentar, es que tanto la presencia de procesos neoplásicos, proliferativos, “nidos angioblásticos”, y todas las otras alteraciones observadas en la HVEB, vienen a ser indicadores de una marcada alteración de los procesos celulares normales, los cuales estarían siendo causados por una o varias sustancias carcinogénicas, considerándose al Ptaquilósido proveniente del *Pteridium aquilinum*, como refiere **Niwa et al., (1983)**, que actuaría deteniendo el proceso de muerte celular programada o Apoptosis como refiere **Alonso Amelot (1999)**, conduciendo a la célula a elevar su metabolismo interno y a proliferar descontroladamente.

De las 41 reses “sospechosas”, que formaron parte del presente estudio, en 38 de ellos se obtuvo la suficiente evidencia lesional para considerarlos como positivos a **Hematuria Vesical Enzoótica Bovina (HVEB)** luego del diagnóstico histopatológico, el cual constituye el sustento científico para realizar el reporte oficial de esta enfermedad en nuestro país. Los tres casos restantes, fueron considerados como negativos, debido a que las vejigas presentaban escasas lesiones características de la HVEB que la literatura refiere, aunque podrían ser casos demasiados primigenios de la enfermedad en mención. Solo como referencia, se menciona que estas muestras pertenecían a tres vacas (dos cruzadas de origen cebuino y una cebú), procedentes de distritos de baja altitud de la provincia de Oxapampa, donde casi no se reportan casos de esta enfermedad.

Para finalizar, se debe decir que este estudio no encontró muchas dificultades para conseguir el número de muestras denominadas “sospechosas”, en el Camal Municipal de Oxapampa, por lo que resulta preocupante que estos animales, los cuales presentan alteraciones titulares y celulares evidentes, causadas probablemente por una alimentación con plantas poseedoras de sustancias carcinogénicas (como ha sido comprobado en el helecho *Pteridium aquilinum*), estén siendo destinados para consumo humano. La correlación de esta enfermedad, con la salud pública ya no es un mito, como se vio en la revisión de literatura, existe suficiente evidencia científica que demuestra el riesgo de cáncer en personas, por consumo de alimentos procedentes de

estos animales, y en el Perú se podría tener una o quizás varias regiones geográficas que presentan este problema.

## **VI. CONCLUSIONES**

1. La enfermedad conocida como “hematuria” por los ganaderos de la provincia de Oxapampa (Pasco), viene a ser realmente la Hematuria Vesical Enzoótica Bovina (HVEB), la cual ahora se reporta oficialmente basados en el presente trabajo de investigación.
2. Las principales lesiones que presenta la HVEB, se encuentran en la vejiga y son de naturaleza muy diversa, tanto en lo referente a procesos neoplásicos, proliferativos y vasculares, lo cual es una característica patognomónica de esta enfermedad.
3. La actividad celular en la muestras de animales positivos a HVEB, denota una tendencia a la disfuncionalidad tisular, que indicaría una etiología de carcinógenos muy potentes por las lesiones encontradas en las vejigas.



## VII. RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios por otros métodos de mayor sensibilidad, en el diagnóstico de neoplasias, principalmente en aquellas que han resultado ser nuevos hallazgos dentro de estas patologías relacionadas a la HVEB para clarificar su origen blastodérmico.
2. Realizar mayores estudios de investigación, orientados a tipificar las variedades del *Pteridium aquilinum* oriundo del valle de Oxapampa (Pasco), así como describir su naturaleza toxicológica en animales de laboratorio.
3. Plantear y ensayar programas de control de la HVEB, de diversos tipos y aplicaciones para confrontarlos y evaluar su efectividad en el corto, mediano y largo plazo, en los fundos que presenten este problema en menor o mayor grado.
4. Debido a que todos los animales positivos a HVEB del presente estudio fueron destinados para consumo humano, y basados en la relación que la literatura hace mención, del síndrome que produce la HVEB con la salud humana (referidas al consumo de leche, carne y derivados procedentes de animales problema),

recomendamos evaluar el impacto que este proceso estuviese teniendo en la salud de los habitantes del valle de Oxapampa (Pasco).

## VIII. LITERATURA CITADA

1. **Alonso-Amelot M.E. y M. Avendaño. 2002.** Human Carcinogenesis and Bracken Fern: A Review of the Evidence. *Current Medicinal Chemistry*. 9(6): 675-686.
2. **Alonso-Amelot, M.E. y M. Avendaño. 2001.** Possible association between gastric cancer and bracken fern in Venezuela: an epidemiologic study. *Inter J Cancer*. 91(2):252-259.
3. **Alonso-Amelot, M.E. 1999.** Helecho macho, salud animal y salud humana. *Rev Fac Agron LUZ (Venezuela)*. 16 (5): 528-541.
4. **Alonso-Amelot, M.E; U. Castillo; B. L. Smith; D. R. Lauren. 1996.** Bracken ptaquiloside in milk. *Nature*, 382.
5. **Amstutz, H.; D. Anderson; J. Armour; L. Jeffcott; F. Loew; A. Wolf. 1998.** The merck veterinary manual. 8va Ed, p. 2026-2028. Merck & Co., INC – White House Station. New York (USA).
6. **Basile, J.R.; L. Gaste y A.C. Reis. 1981.** Intoxicación aguda por la samambaia (*Pteridium aquilinum*) en el estado de Paraná. *Rev Ciencias Agrarias de Curitiba (Brasil)*. 3: 167-170.
7. **Blood, D.C. y D.M. Radostits. 1992.** Medicina veterinaria. 7ma Ed, p. 1421-1424, 1065-1066. Edit. Interamericana Mc Graw Hill. México.
8. **Borzacchiello, G.; V. Ambrosio; P. Galato; F. Poggiali; A. Venuti y F. Roperto. 2001.** The pagetoid variant of urothelial carcinoma in situ of urinary bladder in a cow. *Vet Pathol*. 38(1):113-116.
9. **Brobst, D.F. y C. Olson. 1965.** Histopathology of urinary bladder tumors induced by bovine cutaneous papilloma agent. *Cancer Res*. 25: 12-19.

10. **Campo, M.S.; W.F. Jarret; R. Barron; B.W. O'Neil; K.T. Smith. 1992.** Association of bovine papillomavirus type 2 and bracken fern with bladder cancer in cattle. *Cancer Reserch.* 52(24):6898-6904.
11. **Campo, M.S. 1997.** Papillomas and cancer in cattle. *Cancer Surv.* 6(1):39-54.
12. **Carlyle, T.J.; Duncan R. H.; 1990.** Patología Veterinaria. 1ra Ed, p. 1522-1525. Editorial Hemisferio Sur. Montevideo.
13. **Castillo, U.F.; M. Ojiva; M. Alonso-Amelot y Y. Sakagami. 1998.** Ptaquiloside Z, a new toxic unstable sesquiterpene glucoside from the neotropical bracken fern *Pteridium aquilinum* var. *caudatum*. *Bioorg Med Chem.* 6(11):2229-2233.
14. **Dawra, R.K.; O.P. Sharma; J. Vaid y L. Krishna. 1988.** Erythrocyte membrane alterations in enzootic bovine hematuria. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 61(3):421-424.
15. **Dawra, R.K.; O.P. Sharma; L. Krishna y J. Vaid. 1991.** The enzymatic profile of urine and plasma in bovine urinary bladder cancer (enzootic bovine haematuria). *Vet Res Commun.* 15(6):421-426.
16. **Evans, I.A. 1968.** The radiomimetic nature of bracken toxin. *Cancer Research.* 28:2252-2261.
17. **Fenner, F.; P. Bachman; P. Gibbs; F. Murphy; W. White. 1992.** *Virología Veterinaria.* 2da Ed., p. 336 – 337. Editorial Acribia. Zaragoza.
18. **Gerenucci, M.; Hde.S. Spinosa y M.M. Bernardi. 1992.** Effects of bracken fern (*Pteridium aquilinum* L Kuhn) feeding during the development of female rats and their offspring. *Vet Hum Toxicol.* 34(4):307-310.
19. **González, M.; E. Posadas; A. Olguín; L. Reza. 1986.** Manual de clínica propedéutica bovina. 1ra Ed., p. 124-129. Editorial Limusa, México D, F.
20. **Gonzales, S. y M. Carpio. 1973.** Informe de Un Caso de Hematuria Vesical Crónica Bovina en la Selva Peruana. *Rev. Inv. Pec. (Perú).* 2 (1): 109.
21. **Gonzales, C.E. 2003.** Observación personal.
22. **Hirono, I.; Y. Ushimaru; K. Kato; H. Mori e I. Sasaoka. 1978.** Carcinogenicity of boiling water extract of bracken, *Pteridium aquilinum*. *Gann.* 69(3):383-388.
23. **Hirono, I.; S. Aiso; T. Yamaji; H. Mori; K. Yamada; H. Niwa; M. Ojiva; K. Wakamatsu; H. Kigoshi y K. Niiyama, et al. 1984.** Carcinogenicity in rats of ptaquiloside isolated from bracken. *Gann.* 75(10):833-836.
24. **Hirono, I.; M. Ito; S. Yagyū; M. Haga; K. Wakamatsu; T. Kishikawa; O. Nishikawa; K. Yamada; M. Ojiva y H. Kigoshi. 1993.** Reproduction of progressive

- retinal degeneration (bright blindness) in sheep by administration of ptaquiloside contained in bracken. *J Vet Med Sci.* 55(6):979-983.
25. **Hopkins, N.C. 1986.** Aetiology of enzootic haematuria. *Vet Rec.* 118(26):715-717.
  26. **Hopkins, N.C. 1987.** Enzootic haematuria in Nepal. *Trop Anim Health Prod.* 19(3):159-64.
  27. **Jubb, K.; P. Kennedy; N. Palmer. 1991.** Patología de los animales domésticos. 5ta Ed, p. 453-458. Editorial Hemisferio Sur. Uruguay.
  28. **Kushida, T.; M. Uesugi; Y. Sugiura; H. Kigoshi; H. Tanaka; M. Ojika y M. Yamada. 1994.** DNA damage by Ptaquiloside a potent bracken carcinogen: detection of selective strand breaks and identification of DNA cleavage products. *J. Am. Chem. Soc.* 116: 479-486.
  29. **López, H. 1983.** Incidencia de la Hematuria Enzoótica del ganado vacuno en la provincia de Oxapampa. Tesis Bachillerato. Fac. Cienc. Agropec. Univ. Nac. Daniel Alcides Carrión. Oxapampa. 50p.
  30. **Marrero, E.; C. Bulnes; L.M. Sánchez; I. Palenzuela; R. Stuart; F. Jacobs y J. Romero. 2001.** Pteridium aquilinum (bracken fern) toxicity in cattle in the humid chaco of Tarija, Bolivia. *Vet Hum Toxicol.* 43(3):156-158.
  31. **Marcal, W.S. y L. Gaste. 1991.** Perspectiva terapéutica para la hematuria enzoótica de los bovinos – estudio clínico preliminar. *Anales XLVI Conf. Anual de la Sociedad Paulista de Medicina Veterinaria (Brasil).* p. 48.
  32. **Marin, R. 2001.** Bovine enzootic haematuria and upper digestive tract carcinoma as expresión of natural chronic toxicosis by consumption of Pteridium aquilinum in Argentina. 6<sup>th</sup> International Symposium of Poisonous Plants. Glasgow, Escocia.
  33. **Marliere C. A.; R. C. Santos; M. A. Galvao; J. F. Soares; C. L. Evangelista y R. F. Gomes. 1998.** Ingestión de brotes de samambaia y riesgo de cáncer de esófago y estómago en la región de Ouro Preto. *Revista Brasileña de Cancerología.* 44:3.
  34. **McKenzie, R.A. 1978.** Bovine enzootic haematuria in Queensland. *Aust Vet J.* 54(2):61-64.
  35. **Matsuoka, A.; A. Hirosawa; S. Natori; S. Iwasaki; T. Sofuni; M. Ishidate. 1989.** Mutagenicity of ptaquiloside, the carcinogen in bracken, and its related illudane-type sesquiterpenes. II. Chromosomal aberration tests with cultured mammalian cells. *Mutat Res.* 215(2):179-185.

36. **Ministerio de Agricultura y Ganadería. 1992.** Helecho macho. Horizonte Lechero (Costa Rica). 4(17): 24.
37. **Mori, H.; S. Sugie; I. Hirono; K. Yamada; H. Niwa y M. Ojika. 1985.** Genotoxicity of ptaquiloside a bracken carcinogen in the hepatocyte primary culture/DNA-repair test. Mutat Res. 143(1-2):75-78.
38. **Moulton, J.E. 1978.** Tumors in domestic animals. 2da Ed, p. 295-305. University of California. Los Angeles (EE.UU).
39. **Moura, J.W.; R.C. Stocco dos Santos; M.L. Dagli; J.L. D'angelino; E.H. Birgel y W. Becak. 1988.** Chromosome aberrations in cattle raised on bracken fern pasture. Experientia. 44(9):785-788.
40. **Mueller, S.B.; F.R. Madureira; R.A. de Alencar Filho; L.O. Ribeiro y J.A. Souza. 1975.** Experimental trial to reproduction enzootic haematuria in cattle by feeding bracken fern [*Pteris aquilina* (Kuhn)]. Arq Inst Biol (Brasil).42:203-211.
41. **Mugera, G.M. y P. Nerito. 1968.** Tumours of the urinary bladder and liver associated with enzootic haematuria in kenyan cattle. Vet Rec. 83(18):457-459.
42. **Nagao, T.; K. Saito; E. Hirayama; K. Uchikoshi; K. Koyama; S. Natori; N. Morisaki; S. Iwasaki y T. Matsushima. 1989.** Mutagenicity of ptaquiloside, the carcinogen in bracken, and its related illudane-type sesquiterpenes. I. Mutagenicity in *Salmonella typhimurium*. Mutat Res. 215(2):173-178.
43. **Niwa, H., M. Ojiva; K. Wakamatsu; K. Yamada; S. Ohba; Y. Saito; I. Hirono y K. Matsushita. 1983.** Stereochemistry of ptaquiloside, a novel norsesquiterpene glucoside from bracken, *Pteridium aquilinum var latiusculum*. Tetrahedron lett. 24: 5371-5372.
44. **Obando, F.C. 2002.** Comunicación personal.
45. **Ojika, M.; K. Sugimoto; T. Okazaki y K. Yamada. 1999.** "Modification and cleavage of DNA by ptaquiloside. A new potent carcinogen isolated from bracken fern", en: J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1775-1777.
46. **Olson, C.; A.M. Pamucku; D.F. Brobst. 1965.** Papilloma-like virus from bovine urinary bladder tumors. Cancer Res. 25: 840-849.
47. **Pamucku, A.M.; C. Olson; J. M. Price. 1966.** Assay of fractions of Bovine urine for carcinogenic activity after feeding bracken fern (*Pteris aquilinum*). Cancer Res. 26(1):1745-1753.

48. **Pamukcu, A.M.; S.K. Goksoy y J.M. Price. 1967a.** Urinary bladder neoplasms induced by feeding bracken fern (*Pteris aquilina*) to cows. *Cancer Reseach.* 27(parte1): 917-924.
49. **Pamukcu, A.M.; C. Olson y S.K. Goksoy. 1967b.** Influence of a papilloma vaccine on chronic bovine enzootic hematuria. *Cancer Research.* 27(parte1): 2197-2200.
50. **Pamukcu, A.M. 1974.** Tumours of the urinary bladder. En: *International Histological Classification of Tumours of Domestic Animals.* Bull Wld Hlth Org. Vol. 50, Cap. 4. World Health Organization, Geneva (Switzerland).
51. **Pamukcu, A.M.; J.M. Price y G.T. Bryan. 1976.** Naturally occurring and bracken-fern-induced bovine urinary bladder tumors. Clinical and morphological characteristics. *Vet Pathol*,13(2):110-122.
52. **Pamukcu, A.M.; S. Yalciner y G.T. Bryan. 1977.** Inhibition of carcinogenic effect of bracken fern (*Pteridium aquilinum*) by various chemicals. *Cancer.* 40(5):2450-2454.
53. **Pamukcu, A.M.; E. Ertuk; S. Yalciner; U. Milli y G.T. Bryan. 1978.** Carcinogenic and mutagenic activities of milk from cows fed bracken fern (*Pteridium aquilinum*). *Cancer Research.* 38: 1556-1560.
54. **Pamukcu, A.M.; C.Y. Wang; J. Hatcher y G.T. Bryan. 1980a.** Carcinogenicity of tannin and tannin-free extracts of bracken fern (*Pteridium aquilinum*) in rats. *J Natl Cancer Inst.* 65(1):131-136.
55. **Pamukcu, A.M.; S. Yalciner; J.F. Hatcher y G.T. Bryan. 1980b.** Quercetin, a rat intestinal and bladder carcinogen present in bracken fern (*Pteridium aquilinum*). *Cancer Res.* 40(10):3468-3472.
56. **Peña, L.F.; A. Rodríguez; J. Blanco; M. Pérez; M. González; M. Sánchez; M. Pizarro; F. Mazzucchelli; B. Sánchez; M. Castaño y M. Rodríguez. 2000.** Hallazgos clínicos y anatomopatológicos de la hematuria enzoótica bovina en una explotación de avileña-negra ibérica. Resúmenes del Congreso de ANEMBE. Madrid, España.
57. **PEPP. 1998.** Informe Anual del Proyecto Especial Pichis Palcazu. La Merced – Chanchamayo, Perú.
58. **Potter, D.M.; M.S. Baird. 2000.** Carcinogenic effects of ptaquiloside in bracken fern and related compounds. *Br J Cancer.* 83(7):914-920.

59. **Povey, A.C.; D. Potter y P. J. O'Connor. 1996.** 32P-postlabelling of DNA adducts found in the upper gastrointestinal tissue of mice fed bracken extract or bracken spores. *Brit. J. Cancer*, 74.
60. **Prakash, A.S.; T.N. Pereira; B.L. Smith; G. Shaw; A.A. Seawright. 1996.** Mechanism of bracken fern carcinogenesis: evidence for H-ras activation via initial adenine alkylation by ptaquiloside. *Nat Toxins*. 4(5):221-227.
61. **Price, J.M. y Pamukcu, A.M. 1968.** The induction of neoplasms of the urinary bladder of the cow and the small intestine of the rat by feeding bracken fern (*Pteris aquilina*). 28: 2247-2251.
62. **Radostits, O.M.; C.C. Gay; D.C. Blood y K.W. Hinchcliff. 2002.** Medicina veterinaria: tratado de las enfermedades del ganado bovino, ovino, porcino, caprino y equino. 9na Ed, p. 1534, 1971-1974. Editorial Mc Graw Hill – Interamericana. Madrid, España.
63. **Rebhun, W.C. 1999.** Enfermedades del ganado vacuno lechero. 1ra Ed, p. 473. Editorial Acribia, Zaragoza. España.
64. **Rojas, M. 1990.** Parasitismo de los rumiantes domésticos. 1ra Ed, p. 298 y 304. Editorial Mijosa. Lima, Perú.
65. **Rosemberger, G. 1971.** Carácter, manifestaciones, etiología y tratamiento de la hematuria vesical crónica del ganado vacuno. *Boletín de Noticias Médico Veterinarias (Leverkusen-Alemania)*. 2: 186-188.
66. **Sánchez, A.V.; D.B. García; C.M. de Alvarado; M. Villegas y E.P. Palacios. 1999.** Estudio ultraestructural de la vejiga urinaria en la hematuria enzoótica bovina. *Rev Científica FCV-LUZ (Venezuela)*. 9(3):196-204.
67. **Sánchez, A.V.; R.N. Villarroel; D.R. Pino; D.B. García; G.S. Molero y D.D. Carrasco. 2003.** Evaluación Comparativa de Diferentes Métodos de Control de la Hematuria Enzoótica Bovina. *Rev Científica FCV-LUZ (Venezuela)*. 13(1):33-37.
68. **Sánchez, L.E. 1996.** El helecho macho: daños y consideraciones sobre su control. *Fonaiap Divulga (Venezuela)*. 53: 40-41.
69. **Sandoval, J.M.; A.V. Sánchez; D.R. Pino; R.N. Villarroel; M.V. Alvarado y D.B. García. 2002.** Estudio Ultrasonográfico De La Vejiga Urinaria En La Hematuria Enzoótica Bovina. *Rev Científica FCV-LUZ (Venezuela)*. 9(3):196-204.

70. **Santos, R.C.; G. Brasileiro-Filho y E.S. Hojo. 1987.** Induction of tumors in rats by bracken fern (*Pteridium aquilinum*) from Ouro Preto (Minas Gerais, Brazil). *Braz J Med Biol Res.* 20(1):73-77.
71. **Schrader, A.; O. Schulz; H. Volker y H. Puls. 2001.** Recent plant poisoning in ruminants of northern and eastern Germany - Communication from the practice for the practice. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr (Alemania).*114(5-6):218-221.
72. **Spiegel, M.R. 1991.** Estadística. 2da Ed, p. 186-188. Editorial Mc Graw Hill, Estados Unidos.
73. **Torres, J. 1990.** Prevenga la hematuria en su ganado. *Revista El Cebú (Bogotá - Colombia).* 253: 37.
74. **Van der Hooven, J.C.; W.J. Lagerweij; M.A. Pasthumus; A. Van Veldhuizen; H.A. Holterman. 1983.** Aquilide A - a new mutagenic compound isolated from bracken fern (*Pteridium aquilinum* (L.) Kuhn). *Carcinogenesis.* 4(12):1587-1590.
75. **Velarde, C. 1991.** Manual de enfermedades del ganado vacuno y ovino en la selva central. 1ra Ed., p.54. Proy. Esp. Pichis Palcazu. Oxapampa - Perú.
76. **Villafañe, F.; A. Orrego; G. González; R. Puerta; E. Báez. 1979.** La papilomatosis faríngea bovina en Colombia. *Rev Acovez (Colombia).* 3:7-11.
77. **Villalobos, J. 1985.** Carcinogenicidad del *Pteridium aquilinum* y alta incidencia de cáncer gástrico en costa rica. *Rev Cost Cienc Med.* 6(3):131-139.
78. **Villalobos, J. 2000.** Últimos descubrimientos sobre el efecto carcinogénico del helecho macho que comen nuestras vacas. *Ambientico: Revista mensual sobre ambiente y ambientalismo de Costa Rica.* 82: 26.
79. **Villalobos, J.; H. Hernández; G. Salazar; A. Meneses. 2000.** Influence of maturation stage and altitude on the levels of Ptaquiloside in bracken fern (*Pteridium aquilinum*) in Costa Rica. *Proceedings of the IV International Bracken Conference, Manchester, July 20-23<sup>rd</sup> 1999.*
80. **Vivanco et al., 1998.** Caracterización de suelos y clima del valle de Oxapampa para direccionar hacia una actividad agropecuaria – forestal sostenible. *Congreso Nacional de Suelos UNALM. (Perú).* Pp 20.
81. **Wiesner, E. 1973.** Enfermedades del ganado bovino. 1ra Ed., p. 207. Editorial Acribia. Zaragoza, España.
82. **Xu, L.R. 1992.** Bracken poisoning and enzootic haematuria in cattle in China. *Res Vet Sci.* 53(1):116-121.



83. Yamada, K.; M. Ojika y H. Kigoshi. 1998. Isolation, Chemistry, and Biochemistry of Ptaquiloside, a Bracken Carcinogen. *Angew Chem Int.* 37: 1818-1826.

## IX. ANEXOS

### ANEXO 1. FRECUENCIA DEL TOTAL DE ANIMALES INSPECCIONADOS EN CAMAL DE ACUERDO AL SEXO

Sexo	Condición				Total	Frecuencia (%)
	Muestreados	Frecuencia (%)	No muestreados	Frecuencia (%)		
Machos	1	0.58	6	3.47	7	4.05
Hembras	40	23.12	126	72.83	166	95.95
<b>Total</b>	41	23.70	132	76.30	173	100.00

### ANEXO 2. FRECUENCIA DE LOS ANIMALES MUESTREADOS DE ACUERDO A GRUPOS ETARIOS

Grupos	Rangos de Edad	Nº de casos	Frecuencia (%)
Grupo I	$x \leq 2$	9	21.95
Grupo II	$2 < x < 4$	19	46.34
Grupo III	$x > 4$	13	31.71
<b>Total</b>		41	100.0

X = edad

**ANEXO 3. FRECUENCIA DE LOS ANIMALES MUESTREADOS  
DE ACUERDO A LA RAZA**

<b>Raza</b>	<b>N° de casos</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Holstein	8	19.51
Brown Swiss	5	12.20
Cebú	6	14.63
Cruzados cebuino	11	26.83
Cruzados no cebuinos	11	26.83
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>100.00</b>

**ANEXO 4. FRECUENCIA DE LOS ANIMALES MUESTREADOS  
DE ACUERDO AL DISTRITO DE PROCEDENCIA**

<b>Distrito</b>	<b>N° de Casos</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Oxapampa	20	48.78
Chontabamba	9	21.95
Huancabamba	6	14.63
Pozuzo	2	4.88
Puerto Bermúdez	1	2.44
Palcazu	3	7.32
Villa Rica	0	0
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>100</b>

**ANEXO 5. CARACTERÍSTICAS GEO FÍSICAS DE LOS DISTRITOS DE LA  
PROVINCIA DE OXAPAMPA**

<b>Distrito</b>	<b>Altitud (m.s.n.m)</b>	<b>Superficie (Km2)</b>	<b>Temperatura Promedio (°C)</b>	<b>Precipitación Promedio (cc)</b>
Oxapampa	1,814.0	982.04	18.7	1,323.0
Chontabamba	2,000.0	364.96	19.0	1,320.0
Huancabamba	1,747.0	1,161.78	18.5	1,325.0
Pozuzo	823.0	1,394.40	23.0	3,500.0
Puerto Bermúdez	295.0	10,986.10	25.0	4,500.0
Palcazu	320.0	2,886.09	25.0	6,000.0
Villa Rica	1,480.0	896.42	20.0	1,414.0

**ANEXO 6. Resultados Anátomo Histopatológicos de la Vejiga**

N° de Caso	Edad	Raza	Procedencia	Vejiga		Diagnóstico
				Aspecto	Diagnóstico	
				Macroscópico	Histopatológico	
001	7 años	Holstein	Oxapampa (Caserío Chacos)	Petequias, equimosis, formaciones verrucoides multifocales de 0.5 cm. de largo. Mucosa congestionada, degenerada y pared vesical engrosada.	Cistitis no supurativa crónica, proliferación polipoide y quística, hiperplasia, formaciones acinares, nidos epiteliales en lámina propia, telangiectasia, hemorragia difusa y trombosis. <b>Neoplasias:</b> hemangioma y papiloma.	HVEB
002	3.5 años	Holstein	Oxapampa	Botón hemorrágico focal de 0.5 cm.	Proliferación polipoide y quística, telangiectasia y trombosis. <b>Neoplasia:</b> hemangioma.	HVEB
003	3.5 años	Cruzado (Bos indicus - Bos taurus)	Oxapampa	Formaciones hemorrágicas ovaladas de 1.0 cm. de diámetro. Mucosa congestionada, con petequias y equimosis.	Cistitis no supurativa crónica, proliferación polipoide, hiperplasia, nidos epiteliales en lámina propia, telangiectasia, hemorragia difusa y trombosis. <b>Neoplasias:</b> hemangiosarcoma, mixosarcoma y papiloma.	HVEB
004	1.5 - 2 años	Cruzado (Bos indicus - Bos taurus)	Huancabamba (Caserío Punchao)	Áreas hemorrágicas multifocales en la mucosa.	Cistitis con exudado linfoplasmocítico e incipiente formación de nidos angioblásticos. Ausencia de procesos neoplásicos.	Cistitis no supurativa crónica
005	1.5 años	Cruzado (Bos indicus - Bos taurus)	Oxapampa (Caserío Chacos)	Área hemorrágicas pequeñas en la mucosa (petequias y equimosis), con un botón hemorrágico focalizado de 2-3mm.	Cistitis no supurativa crónica, proliferación polipoide, hiperplasia, nidos angioblásticos bien definidos y hemorragia difusa. Ausencia de procesos neoplásicos.	HVEB
006	6 años	Cruzado (Bos indicus - Bos taurus)	Huancabamba (Grapanazú)	Pérdida total de la arquitectura normal del órgano. Estructuras en forma de coliflor multifocales de 3.0 cm., quistes y mucosa hemorrágica y degenerada.	Cistitis no supurativa crónica, proliferación polipoide, formaciones acinares, nidos epiteliales en lámina propia, ulceración, hiperplasia y hemorragia difusa. <b>Neoplasias:</b> hemangiosarcoma, carcinoma in situ y rabdomiosarcoma maligno anaplásico.	HVEB
007	4 años	Criollo	Oxapampa (Gramazú)	Presencia de botones hemorrágicos ovalados de 1.0 cm y 2 cm. de diámetro, asimismo congestión, petequias y equimosis.	Cistitis no supurativa crónica, proliferación polipoide y quística, nidos angioblásticos, telangiectasia y hemorragia difusa.	HVEB

					<b>Neoplasias:</b> hemangioma.	
008	2 – 2.5 años	Cruzado (Bos indicus - Bos taurus)	Chontabamba	Estructuras ovaladas, hemorrágicas y multifocales de 2.0 cm de diámetro, así como otras similares de 1.0 cm, petequias y equimosis. Engrosamiento de la pared vesical.	Cistitis no supurativa crónica, proliferación polipoide, nidos epiteliales en lámina propia, telangiectasia y hemorragia difusa. <b>Neoplasias:</b> hemangioma y hemangiosarcoma.	HVEB
009	4.5 años	Holstein	Oxapampa (Caserío Paraíso)	Lesiones circulares hemorrágicas de 1.0 cm de diámetro, formación verrucoide de 0.5 cm, congestión, petequias, engrosamiento de la pared vesical.	Cistitis no supurativa crónica, proliferación polipoide y quística, formaciones acinares, nidos epiteliales en lámina propia, ulceración, hiperplasia, nidos angioblásticos, telangiectasia y trombosis. <b>Neoplasias:</b> hemangiopericitosarcoma, hemangioma y carcinoma tubular.	HVEB
010	5.5 años	Cruzado (Bos taurus - Bos taurus)	Huancabamba (Caserío Navarra)	Formaciones multifocales verrucoides y hemorrágicas ovaladas de 1.0 cm., 0.5 y 0.3 cm. de diámetro, petequias y equimosis. Coágulo de sangre de 600 grs. en la luz del órgano.	Cistitis no supurativa crónica, proliferación polipoide y quística, nidos epiteliales en lámina propia, ulceración, hiperplasia, nidos angioblásticos, telangiectasia, trombosis y hemorragia difusa. <b>Neoplasias:</b> hemangioma y hemangiosarcoma.	HVEB
011	1.5 años	Cruzado (Bos indicus - Bos taurus)	Chontabamba (Caserío Gramazú)	Lesión focal en forma de botón translúcido mostrando un enmarañado de vasitos; presencia de petequias y congestión.	Nidos angioblásticos en fase muy incipiente, presencia de vacuolas de grasa (degeneración) y núcleos en empalizada en la zona muscular, con tendencia a leiomiomasarcoma. Ausencia de procesos neoplásicos.	HVEB
012	1.5 años	Cruzado (Bos taurus - Bos taurus)	Chontabamba (Caserío Gramazú)	Lesiones en forma de botones hemorrágicos, muy enrojecidos de 0.5 cm. de diámetro. Mucosa congestionada.	Cistitis no supurativa crónica, proliferación polipoide, telangiectasia e hiperplasia. <b>Neoplasias:</b> hemangioma con tendencia a la malignidad.	HVEB
013	3 años	Cruzado (Bos indicus - Bos taurus)	Chontabamba (Pusapno)	Lesiones multifocales en forma de botones hemorrágicos ovalados de 1.0 cm. de diámetro, asimismo formaciones verrucoides de 0.5 cm. Pared vesical engrosada.	Cistitis no supurativa crónica, proliferación quística, hiperplasia, ulceración, telangiectasia y hemorragia difusa. <b>Neoplasias:</b> carcinoma transicional grado I y carcinoma escamoso con nidos glandulares.	HVEB
014	4 años	Holstein	Oxapampa (Caserío Gramazú)	Lesiones multifocales en forma de botones hemorrágicos de 0.5 cm. de diámetro, pared vesical engrosada.	Cistitis no supurativa crónica, proliferación polipoide y quística, hiperplasia, ulceración, telangiectasia y hemorragia difusa.	HVEB

					Ausencia de procesos neoplásicos.	
015	4.5 años	Holstein	Oxapampa (Caserío Miraflores)	Congestión en la mucosa de la región de la cerviz de la vejiga y hemorragia (petequias), botones hemorrágicos ovalados de 0.5 cm.	Formaciones acinares, nidos angioblásticos, telangiectasia, hiperplasia, ulceración y fibroplasia. <b>Neoplasias:</b> carcinoma in situ.	HVEB
016	5 años	Brown Swiss	Oxapampa (Caserío Miraflores)	Formaciones ovaladas de colores amarillo y rojo de 1.0 cm., con una especie de cráter sobre ellas. Mucosa congestionada, con petequias y equimosis, engrosamiento de la pared vesical.	Cistitis no supurativa crónica, proliferación polipoide, nidos angioblásticos, hiperplasia, úlcera hemorrágica y fibroplasia. <b>Neoplasia:</b> hemangiosarcoma.	HVEB
017	8 años	Cruzado (Bos indicus - Bos taurus)	Pozuzo	Formaciones verrucoides de 0.5 cm., petequias, equimosis, mucosa congestionada, engrosamiento de la pared vesical.	Cistitis no supurativa crónica y proliferación quística. <b>Neoplasia:</b> papiloma mucoso.	HVEB
018	2.5 años	Holstein	Oxapampa (San Alberto)	Formaciones ovaladas hemorrágicas de 0.5 y 1.0 cm. de diámetro, mucosa congestionada y degenerada, petequias, equimosis, engrosamiento de la pared vesical.	Cistitis no supurativa crónica, nidos angioblásticos, hiperplasia, edema, hemorragia difusa y fibroplasia. <b>Neoplasias:</b> hemangiosarcoma y mixosarcoma.	HVEB
019	4 años	Cebuño	Chontabamba (Churumazú)	Procesos papilomatosos en forma de "mora" de 2.0, 1.0 y 0.7 cm. de diámetro, botones hemorrágicos de 1.0 cm. de diámetro. Petequias.	Cistitis no supurativa crónica y ulceración. <b>Neoplasias:</b> papiloma racemoso y hemangioma.	HVEB
020	5 años	Cebuño	Palcazu (Iscozacín)	Proyección en forma de botón focal de color nácar, de 3 mm. sobre la mucosa, congestión.	Cistitis no supurativa crónica, proliferación polipoide, ulceración y edema. Ausencia de procesos neoplásicos.	Cistitis no supurativa crónica
021	3-3.5 años	Cruzado (Bos indicus - Bos taurus)	Oxapampa (Caserío Paraíso)	Botones hemorrágicos de 0.5 y 1.0 cm. de diámetro, presencia de una especie de proyección papilomatosa de 0.5 cm. de largo. Engrosamiento de la pared vesical.	Cistitis no supurativa crónica, proliferación quística, nidos epiteliales en lámina propia, nidos angioblásticos, telangiectasia, hemorragia difusa, fibroplasia, hiperplasia, ulceración y edema. Ausencia de procesos neoplásicos.	HVEB
022	3 años	Cruzado (Bos taurus -	Palcazu (Iscozacín)	Botones hemorrágicos de 0.8 y 0.2 cm. de diámetro, mucosa congestionada y pared vesical engrosada.	Cistitis no supurativa crónica, proliferación polipoide y quística, ulceración, hemorragia trans-epitelial y edema.	HVEB

					Bos taurus)	Ausencia de procesos neoplásicos.	
023	3 años	Cruzado (Bos indicus - Bos taurus)	Puerto Bermúdez	Congestión y engrosamiento de la pared vesical.		Cistitis no supurativa crónica y ulceración leve. Ausencia de procesos neoplásicos.	Cistitis no supurativa crónica
024	2 – 2.5 años	Cruzado (Bos indicus - Bos taurus)	Oxapampa (Caserío Alto Perú)	Formaciones ovaladas y multifocales de un color negruzco de 1.0 a 2.0 cms. (verrucoides y hemorrágicas). Mucosa degenerada. Coágulo de 800 grs. en la luz del órgano.		Proliferación polipoide y quística, úlcera hemorrágica (fibrina, polimorfonucleares, bacterias), nidos angioblásticos, trombosis, telangiectasia y edema. <b>Neoplasias:</b> hemangiosarcoma anaplásico y carcinoma transicional.	HVEB
025	1- 1.5 años	Brown Swiss	Chontabamba (Churumazú)	Lesión focal de 1.0 cm. a nivel de la cerviz de la vejiga con evidencia de hemorragia. Congestión.		Cistitis no supurativa crónica, hemorragia difusa, edema y ulceración. Ausencia de procesos neoplásicos.	HVEB
026	1.5 años	Cruzado (Bos taurus - Bos taurus)	Oxapampa (Santa Clara)	Formación ovalada y hemorrágica de 2.5 cm. de diámetro con una especie de cráter sobre ella, botones hemorrágicos más pequeños, petequias, mucosa congestionada, engrosamiento de la pared vesical.		Cistitis no supurativa crónica, proliferación polipoide, nidos epiteliales en lámina propia, nidos angioblásticos, telangiectasia, hemorragia, fibroplasia y ulceración. Ausencia de procesos neoplásicos.	HVEB
027	3 – 3.5 años	Holstein	Oxapampa (Caserío Chacos)	Presencia de 6 “quistes” de un color negro -verdoso de 1.0 a 2.0 cms., adheridas a la vejiga por un pedicelo delgado, así como formaciones verrucoides. Lesiones hemorrágicas erosionadas en la mucosa de 1.0 cm., así como congestión y degeneración de la mucosa, petequias, equimosis y engrosamiento de la pared vesical.		Cistitis no supurativa crónica, proliferación polipoide, formaciones acinares, úlcera hemorrágica (fibrina, polimorfonucleares, bacterias), nidos epiteliales en lámina propia, nidos angioblásticos, telangiectasia y edema. <b>Neoplasias:</b> hemangiosarcoma, carcinoma transicional grado I, carcinoma in situ, papiloma y leiomiomasarcoma.	HVEB
028	4 años	Cruzado (Bos taurus - Bos taurus)	Chontabamba (Caserío Punchao)	Formaciones hemorrágicas de 0.5 cm., formación papilomatosa de 0.5 cm., petequias, pared vesical engrosada.		Cistitis fibrino supurativa ulcerativa crónica, nidos epiteliales en lámina propia, telangiectasia, hemorragia difusa, fibroplasia, hiperplasia y ulceración. <b>Neoplasia:</b> hemangioma.	HVEB
029	3-3.5 años	Holstein	Oxapampa (Caserío Paraíso)	Botones hemorrágicos de 0.5 cm. de diámetro, equimosis, pared vesical engrosada.		Cistitis no supurativa crónica con exudado linfoplasmocítico, úlcera hemorrágica y fibroplasia.	HVEB

					Ausencia de procesos neoplásicos.	
030	2-2.5 años	Brown Swiss	Huancabamba (Caserío San Pedro)	Formación verrucoide, focal y hemorrágica de 0.5 cm., mucosa congestionada, pared vesical engrosada.	Úlcera hemorrágica (fibrina, polimorfonucleares, bacterias), trombosis, presencia perivascular de linfocitos y hemorragia trans-epitelial.	HVEB
					Ausencia de procesos neoplásicos.	
031	2-2.5 años	Criollo	Pozuzo (Caserío Cañachacra)	Prominente quiste hemorrágico de 1.0 cm de diámetro, presencia de botones hemorrágicos, equimosis, mucosa congestionada, pared vesical engrosada.	Ulceración, hemorragia difusa y fibroplasia. Ausencia de procesos neoplásicos.	HVEB
032	1.5-2 años	Cruzado (Bos indicus – Bos taurus)	Oxapampa (Caserío San Daniel)	Botones hemorrágicos multifocales de 0.5 a 1.0 cm.	Proliferación polipoide, ulceración, nidos angioblásticos y hemorragia. <b>Neoplasias:</b> hemangioma y hemangiosarcoma.	HVEB
033	3 años	Criollo	Chontabamba (Caserío San José)	Formaciones hemorrágicas de 0.5 cm., múltiples proyecciones papilomatosas de 0.5 cm. de un color anaranjado, mucosa degenerada, petequias, pared vesical engrosada.	Cistitis no supurativa crónica, proliferación polipoide y quística, nidos epiteliales en lámina propia, nidos angioblásticos, telangiectasia, hemorragia difusa, hiperplasia y ulceración. <b>Neoplasias:</b> carcinoma papilar y carcinoma in situ.	HVEB
034	3-3.5 años	Cruzado (Bos taurus - Bos taurus)	Oxapampa (Caserío Chacos)	Formaciones hemorrágicas de 1.0 a 1.5 cm. de diámetro, mucosa congestionada y degenerada, petequias, equimosis, pared vesical engrosada.	Cistitis no supurativa crónica con exudado linfoplasmocítico, nidos angioblásticos, trombosis, ulceración, hemorragia difusa y fibroplasia. <b>Neoplasias:</b> hemangiosarcoma anaplásico y mixosarcoma.	HVEB
035	1 año	Cebuino (Santa Gertrudis)	Oxapampa (Caserío Cantarizú)	Proyección hemorrágica de 0.5 cm de altura, rodeada de vasitos sanguíneos; petequias, degeneración y congestión de la mucosa.	Cistitis no supurativa crónica, nidos angioblásticos y ulceración. <b>Neoplasias:</b> hemangiosarcoma y carcinoma in situ.	HVEB
036	2-2.5 años	Cebuino	Oxapampa (San Alberto)	Hemorragia multifocal en la mucosa (especie de quistes en formación), petequias, pared vesical engrosada.	Cistitis no supurativa crónica, proliferación polipoide y quística, nidos epiteliales en lámina propia, hiperplasia, hemorragia trans-epitelial y	HVEB



					fibroplasia. <b>Neoplasias:</b> carcinoma in situ y mixosarcoma.	
037	7 años	Brown Swiss	Chontabamba	Formaciones hemorrágicas de 1.0 cm. de diámetro, petequias, mucosa congestionada.	Cistitis no supurativa crónica, proliferación polipoide, formaciones acinares, nidos epiteliales en lámina propia, hiperplasia, ulceración, telangiectasia, hemorragia y edema. <b>Neoplasias:</b> carcinoma transicional grado I, carcinoma in situ, carcinoma papilar, mixosarcoma y metástasis linfoide.	HVEB
038	1 año	Cruzado (Bos taurus – Bos taurus)	Huancabamba (Caserío Navarra – Grapanazú)	Formación hemorrágica ovalada de 0.5 cm., proceso verrucoide de 0.7 cm., botones hemorrágicos pequeños, mucosa congestionada y degenerada, pared vesical engrosada.	Proliferación polipoide, nidos epiteliales en lámina propia, hemorragia trans-epitelial, ulceración e hiperplasia. <b>Neoplasias:</b> hemangiosarcoma y carcinoma in situ.	HVEB
039	3-3.5 años	Criollo	Oxapampa (Caserío Chacos)	Quistes prominentes de 1.5 cm de diámetro con un pedicelo delgado que los une a la mucosa, botones hemorrágicos multifocales, mucosa congestionada y degenerada, pared vesical engrosada.	Cistitis no supurativa crónica, proliferación quística y polipoide, formaciones acinares, nidos epiteliales en lámina propia, nidos angioblásticos, hiperplasia, úlcera hemorrágica, trombosis, edema y hialinización de la lámina propia. <b>Neoplasias:</b> hemangiosarcoma, carcinoma in situ, carcinoma papilar, mixosarcoma y linfoma.	HVEB
040	2-2.5 años	Cebuino	Palcazu (Iscozacín)	Formaciones papilomatosas múltiples de 0.5 cm. de largo y de un color naranja claro. Pared vesical engrosada.	Cistitis no supurativa crónica, proliferación polipoide, nidos angioblásticos, ulceración y fibroplasia. <b>Neoplasia:</b> carcinoma in situ.	HVEB
041	2-2.5 años	Brown Swiss	Huancabamba (Caserío Navarra)	Formaciones hemorrágicas y papilomatosas pequeñas 6 multifocales de 0.5 cm., petequias y equimosis. Coágulo en la luz del órgano.	Cistitis no supurativa crónica, hiperplasia, úlcera hemorrágica y trombosis. <b>Neoplasias:</b> hemangiosarcoma y carcinoma in situ.	HVEB



**ANEXO 7. FICHA DE MUESTREO**

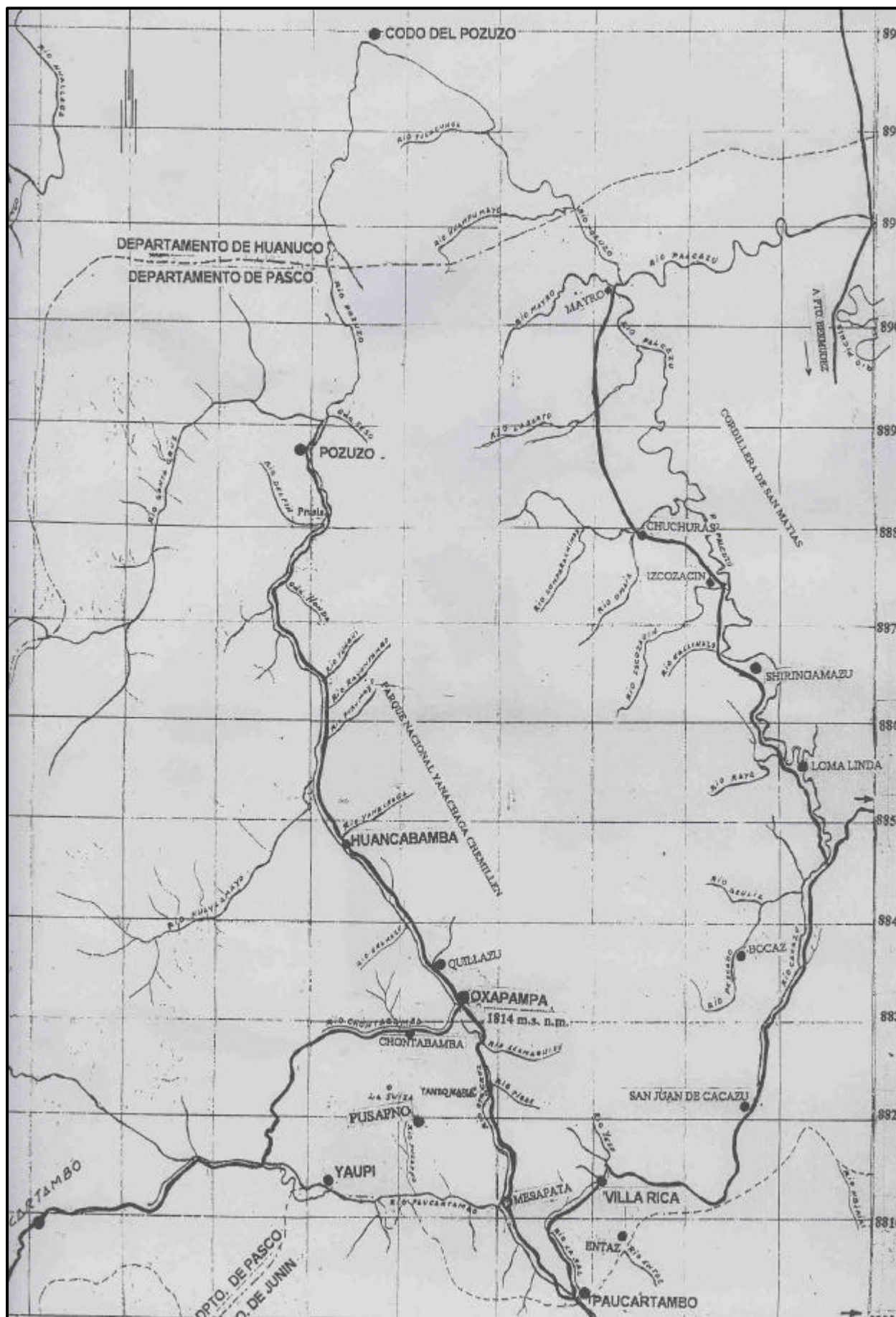
1. DATOS GENERALES				
<b>CÓDIGO</b>		<b>FECHA</b>		
<b>RAZA</b>		<b>SEXO</b>		
<b>PROCEDENCIA</b>		<b>EDAD</b>		
<b>CAUSA DE ENVÍO AL CAMAL</b>				
<b>SANGRE EN ORINA (PRUEBA DE CAMPO)</b>				
2. LESIONES ENCONTRADAS EN ÓRGANOS				
Nº	ORGANO MUESTREADO	COMPATIBILIDAD CON	TIPO DE LESIÓN	GRADO
1	VEJIGA			
2	RINON			
3	HIGADO			
4	BAZO			
5	OTROS			
3. DESCRIPCIÓN ANÁTOMO PATOLÓGICA (MACROSCÓPICA)				
4. RESULTADOS DEL MUESTREO				
<b>LA VEJIGA SE CONSERVA COMO MACROSCOPIA</b>		<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>FRASCOS TOTALES CODIFICADOS</b>

5. FOTOGRAFIADO						
<b>DEL ANIMAL</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>NÚMERO</b>		<b>OTROS</b>	
<b>DE LA VEJIGA</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>NÚMERO</b>		<b>OTROS</b>	
<b>6. OBSERVACIONES</b>						

**Anexo N°.8 Registros de Hallazgos Histopatológicos**

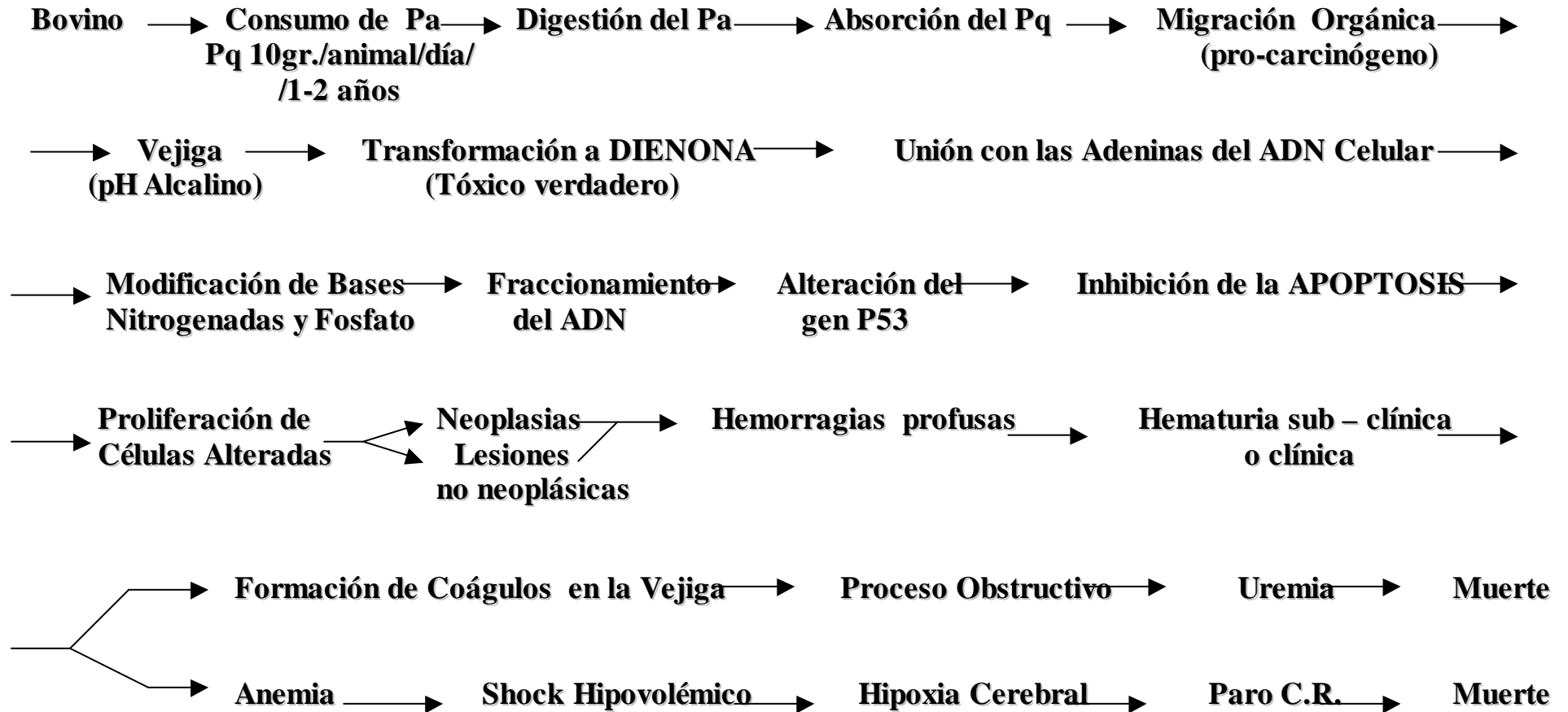
CASO N°							EDAD							
PROCEDENCIA							RAZA							
CÓDIGO DE LÁMINA	CAMBIOS EN LA MUCOSA						CAMBIOS EN LA SUB - MUCOSA							
	HIPERPLASIA	ULCERACIÓN	METAPLASIA	CISTITIS			NIDOS DE VON BRUNN	ÍNFLTRADO LEUCOCITARIO	EDEMA	NIDOS ANGIO-BLÁSTICOS	TROMBOSIS	TELANGI-ECTASIA	HEMO-RRAGIA	FIBRO PLASIA
				POLIPOIDE	QUÍSTICA	NO SUPURATIVA CRÓNICA								
CÓDIGO DE LÁMINA	NEOPLASIAS													
	HEMANGIOMA	HEMANGIOSARCOMA	PAPILOMA	CARCINOMA TRANSICIONAL	MIXOMA, MIXOSARCOMA	OTROS								

**Anexo 9.** Mapa de la Provincia de Oxapampa





## ANEXO 10. PATOGENIA DE LA HVEB



**Leyenda:**

**Pa:** *Pteridium aquilinum*

**Pq:** Ptaquilósido

**C.R.:** Cardio-respiratorio



