

"ESTUDIOS HEMATOLOGICOS E HISTOLOGICOS DE MEDULA OSEA DE CERDOS INFECTADOS EXPERIMENTALMENTE CON EL VIRUS DE LA FIEBRE PORCINA CLASICA"

\*MVZ. DES. NORMA L. CALDERON APODACA MVZ. PhD. LEOPOLDO H. PAASCH MARTINEZ

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA. UNAM. DEPARTAMENTO DE PRODUCCION ANIMAL:AVES  
CIUDAD UNIVERSITARIA 04510 MEXICO, D.F.

## INTRODUCCIÓN

La fiebre porcina clásica (FPC) es una enfermedad viral que afecta a cerdos de todas las edades y se caracteriza por presentar una diátesis hemorrágica, resultado de diversos defectos en el sistema hemostático.<sup>1,4</sup>

En condiciones naturales el virus de la FPC ingresa por vía oronasal; después de su replicación inicial en las células epiteliales de las criptas de las tonsilas, el virus invade al tejido linfoide y a los macrófagos y es transportado a los nódulos linfáticos regionales. En este sitio se multiplica y da origen a una viremia inicial. Posteriormente se producen grandes cantidades del virus en el bazo, aparato digestivo y médula ósea.<sup>3</sup>

El hecho de que el virus pueda aislarse de la médula ósea implica la probable infección de los megacariocitos, promegacariocitos y megacariocitos precursores de las plaquetas.<sup>3</sup>

Es importante enfatizar que en la FPC aguda la trombocitopenia puede detectarse en los primeros estadios de la enfermedad, antes que la trombosis se presente.<sup>2</sup>

En resumen, es generalmente aceptado que las hemorragias en la FPC son el resultado de un daño vascular provocado directamente por el virus complicado con una coagulopatía de consumo. Sin embargo, considerando que la trombocitopenia se detecta antes de cualquier evidencia de la coagulopatía, es importante estudiar el posible efecto directo del virus en la trombopoyesis y/o en las plaquetas.

El objeto principal del presente trabajo fue evaluar los mecanismos de coagulación intrínsecos y extrínsecos para determinar una posible coagulopatía de consumo y su relación con el conteo secuencial de plaquetas. Simultáneamente se realizó el estudio histológico de médula ósea para detectar un posible daño en la trombopoyesis.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Los estudios fueron realizados en 20 cerdos de raza híbrida, con edades entre 6 y 8 semanas provenientes de granjas libres de FPC. Antes de iniciar el experimento se constató la ausencia de anticuerpos contra FPC mediante la prueba de seroneutralización. Dieciséis cerdos se infectaron con una sola dosis de virus de la FPC, 10<sup>6</sup> DL50%, cepa Ames Iowa por vía intramuscular, los 4 cerdos restantes se utilizaron como testigos.

### Estudios hematológicos

Se obtuvo diariamente sangre completa de 6 animales infectados y dos testigos durante ocho días. Se muestreó a los cerdos en forma alternada, de tal manera que un mismo animal no fue sangrado en días consecutivos.

Para cada muestra de sangre se realizaron las siguientes determinaciones:

- Hemograma completo
- Cuenta plaquetaria
- Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)
- Tiempo de protrombina (TP)
- Tiempo de trombina (TT)

Los test de coagulación fueron realizados con kits comerciales (Instrumentation Laboratory).

### Estudios histológicos

Se obtuvieron muestras de médula ósea de dos animales infectados, diariamente durante ocho días consecutivos. Muestras de los 4 animales testigos fueron obtenidas al día 8 simultáneamente. Los tejidos se fijaron en formalina al 10% amortiguada a un pH de 7.2, se incluyeron en parafina y se cortaron a 4 µm de espesor para posteriormente ser teñidos con hematoxilina y eosina y el método de Wright.

## RESULTADOS

Todos los animales inoculados presentaron fiebre de 40-41°C a partir del primer día posinfección. Otros signos clínicos aparecieron progresivamente durante el estudio e incluyen anorexia, apatía, diarrea, vómito, incoordinación y eritema.

La cuenta plaquetaria tuvo un ligero aumento en los dos primeros días posinfección, en los siguientes días hubo una significativa reducción comparada con las cuentas de los cerdos testigos y los valores de referencia, siendo una reducción del 47.28% entre los días 3-5 y del 78 % entre los días 6-8.

La cuenta leucocitaria tuvo una significativa reducción al día 1 posinfección, alcanzando los máximos valores de reducción entre el sexto y octavo días posinfección, siendo del 72% con respecto de los testigos.

La cuenta linfocitaria fue incrementada en un 38% en comparación con los valores de los cerdos testigos al día 6 posinfección.

Respecto a la cuenta neutrofilica, un ligero aumento se detectó entre los días 1-3 posinfección. Una reducción en las cuentas de 35% fue determinada entre los días 4-6 posinfección. En los días 7-8 posinfección la reducción fue del 50%.

Los valores de hematocrito, hemoglobina, proteínas plasmáticas y fibrinógeno no mostraron cambios significativos ni desviaciones fuera de parámetros normales en cerdos.

En referencia a los parámetros de evaluación de la coagulación intrínseca y extrínseca, consistentes en el TTPa, TP Y TT, no se detectaron cambios significativos respecto de los testigos ni desviaciones fuera de los valores normales para la especie.

Los cambios histológicos en la médula ósea se presentaron a partir del segundo día posinfección y consistieron en depleción de las líneas granulocíticas así como una vacuolización e hinchamiento de los megacariocitos. Desde día 4 posinfección y hasta el día 8 las líneas granulocíticas se encontraron con depleción severa y en los megacariocitos también hubo reducción progresiva, con imágenes de necrosis. La médula ósea hematopoyética fue afectada por múltiples focos de necrosis y el endotelio de numerosos vasos sanguíneos presentó hinchazón y necrosis fibrinoide de sus paredes.

## DISCUSIÓN

Los signos clínicos detectados en los cerdos infectados en el presente estudio fueron compatibles con los descritos en la literatura para la FPC,<sup>4</sup> excepto que en el presente trabajo la fiebre fue detectada desde el primer día posinfección, mientras que en los informes consultados los cerdos presentan fiebre al día 2. En este sentido es importante considerar las variaciones en las diferentes cepas virales las cuales presentan variaciones en virulencia y patogenicidad.<sup>5</sup>

Heene et al.<sup>1</sup> tuvieron resultados similares a los encontrados en este trabajo, en sentido de la progresiva reducción en la cuenta plaquetaria alcanzando los niveles más bajos entre los días 6 y 8 posinfección.

En la patogénesis de la enfermedad, la disminución temprana de las cuentas plaquetarias y leucocitarias es compatible con los resultados de biopsias secuenciales de la médula ósea donde se encuentra una progresiva degeneración y necrosis de la población celular así como de los megacariocitos.

Por lo antes mencionado, la destrucción de los megacariocitos puede ser debida al daño directo del virus de la FPC sobre esta población celular. En la medida que una degeneración hidrópica de las células endoteliales, necrosis fibrinoide de la pared de numerosos vasos sanguíneos de la médula ósea y múltiples focos de necrosis están simultáneamente presentes, es posible considerar que la depleción puede también ser incrementada por disturbios en la circulación local causando fallas en la regeneración de la población trombopoyética.

Heene et al.<sup>1</sup> encontraron que en el curso de la FPC, múltiples defectos en los sistemas de coagulación pueden ser detectados en las fases finales de la enfermedad y hemorragias y trombosis diseminada están presentes simultáneamente, lo que sugiere como mecanismo patogénico de la diátesis hemorrágica una coagulopatía de consumo.

En el presente estudio, las determinaciones generales para evaluar la coagulación intrínseca y extrínseca permanecieron dentro de los valores normales durante el experimento, sin embargo la marcada trombocitopenia estuvo presente desde el primer día posinfección, por lo que no es posible relacionar este hallazgo con el consumo plaquetario en la coagulación intravascular diseminada.

## LITERATURA CITADA

- Heene, D., Hoffmann-Fezer, G., Hoffmann, R. Weiss, E. Müller-Berghaus, G. und Lasch, H.G. *Beitr. Pathol. Bd.*, 144:259-271. 1971.
- Hoffmann, R., Hoffmann-Fezer, G., Kimeto, B., und Weiss, E. *Ztrbl. Vet. Med. B.* 18:710-718. 1971.
- Ressag, A.A. *Ztrbl. Vet. Med.*, 20:256-271. 1973.
- Trautwein, G. Liess B.ed. Boston: Martinus Nijhoff Dordrecht. pp.28-54. 1988.
- Van Oirschot, J.T. Liess B.ed. Boston: Martinus Nijhoff Dordrecht. pp 1-25. 1988.