



Facultad de Veterinaria  
Universidad Zaragoza



# Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Estudio comparativo de la estructura histológica de la aorta en rumiantes

Comparative study on the histological structure of the aorta in ruminants

## Autor

Lucía Sánchez Andreu

## Directores

Lluís Luján Lerma

Ricardo de Miguel Moral

Facultad de Veterinaria

2019

## ÍNDICE

<b>1. Resumen .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Justificación y objetivos .....</b>	<b>2</b>
<b>3. Introducción .....</b>	<b>2</b>
3.1. Anatomía del sistema vascular .....	2
3.2. Histología del sistema vascular .....	3
3.2.1. La túnica íntima .....	4
3.2.2. La túnica media .....	4
3.2.3. La túnica adventicia .....	5
3.2.4. Vascularización e inervación de los grandes vasos .....	6
3.2.5. Características histológicas de la aorta en rumiantes .....	7
3.3. Patología del sistema vascular .....	9
3.3.1. Degeneración arterial .....	9
a. Arterioesclerosis .....	9
a.a. Ateroesclerosis .....	10
a.b. Consecuencias de la arterioesclerosis .....	13
b. Calcificación arterial .....	14
c. Depósitos patológicos de material proteico .....	15
3.3.2. Hipertrofia arterial .....	16
a. Mal de las alturas del bovino .....	16
b. Hipertrofia de las arterias pulmonares en el gato .....	17
3.3.3. Vasculitis .....	17
a. Poliarteritis nodosa .....	18
b. Fiebre catarral maligna .....	19
<b>4. Metodología .....</b>	<b>21</b>
<b>5. Resultados y discusión .....</b>	<b>22</b>
5.1. Estudio macroscópico .....	22
5.2. Estudio histopatológico en ovino .....	22
5.3. Estudio comparativo entre especies .....	26
<b>6. Conclusiones .....</b>	<b>28</b>
<b>7. Valoración personal .....</b>	<b>29</b>
<b>8. Bibliografía .....</b>	<b>30</b>

## **1. RESUMEN**

La aorta es la principal arteria del organismo. Se trata de un vaso elástico de gran calibre, que da origen al resto de arterias de la circulación sistémica. A través de ella y de sus ramas se realiza el transporte de sangre oxigenada desde el corazón hasta los tejidos. A pesar de su importancia, hay relativamente poca información en lo que respecta a su estructura en los rumiantes. Hallazgos de necropsia en ovinos indicaban la presencia de irregularidades en el endotelio del cayado aórtico, que resultaban visibles macroscópicamente. Con el fin de encontrar una explicación, ya fuera de base fisiológica o patológica, a la presencia de estas irregularidades, se tomaron muestras de 6 ovinos y se realizó un estudio histopatológico completo. Se tomaron además muestras de otras especies domésticas con el objeto de compararlas con el ovino. En los rumiantes, se observó la presencia de islas musculares en la parte más externa de la túnica media, que alteraban la disposición laminar típica de las fibras elásticas y de colágeno. Se ha concluido que estas islas musculares son una particularidad anatómica específica de los rumiantes domésticos, y son las responsables del arrugamiento del endotelio de la aorta que se observó a simple vista. En el resto de las especies, por el contrario, las fibras de la túnica media se distribuyen de manera uniforme formando láminas concéntricas, y no se observa la presencia de islas musculares, lo cual se refleja en la apariencia totalmente lisa de la superficie endotelial.

## **ABSTRACT**

The aorta is the main artery of the body. It is a large elastic vessel, and the origin of the rest of the systemic arteries. Oxygenated blood is transported through the aorta and its multiple branches from the heart to all the tissues in the organism. Despite its relevance, there is few information concerning its structure in ruminants. Necropsy findings in sheep pointed out the presence of certain irregularities in the aortic arch endothelium, which were visible macroscopically. In order to give an explanation to this finding, whether pathologic or physiologic, samples from 6 ovines were taken for histopathologic study. Samples from another domestic species were taken to compare with the sheep. In ruminants, it was observed the presence of muscle islands in the external part of the tunica media, disrupting the laminar organization of collagen and elastic fibers. These islands are a specific anatomical feature in domestic ruminants, and the reason for the grossly visible folding of the aortic endothelium. In the rest of species there is a lack of muscle islands and all fibers of the tunica media are arranged in concentric lamellae, what is reflected in the completely smooth appearance of the endothelial surface.

## **2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

La estructura de la arteria aorta ha sido ampliamente estudiada, especialmente en el caso de la especie humana y de algunas especies de animales domésticos. Sin embargo, en el caso de la arquitectura arterial de los rumiantes, es mucho menos frecuente encontrar información; resulta complicado encontrar descripciones detalladas de las características histológicas de la arteria aorta de las especies bovina, ovina y caprina.

Durante la necropsia de algunos animales de la especie ovina, destacó la presencia de ciertas irregularidades o arrugamientos en la pared de la aorta ascendente y del cayado aórtico. Dichas irregularidades resultan visibles macroscópicamente en la mayoría de los animales estudiados, pero no se encuentran explicadas en gran parte de las publicaciones científicas consultadas. Estas irregularidades serán objeto de estudio en este trabajo.

Los objetivos que se pretenden alcanzar durante la realización de este Trabajo de Fin de Grado son:

1. Realizar un estudio en profundidad de la estructura histológica de la arteria aorta de la especie ovina a la salida del corazón, llevando a cabo una descripción minuciosa de la misma.
2. Establecer una comparativa entre la conformación histológica de la aorta del ovino y la de otras especies domésticas: bovinos, caprinos, équidos, perros, cerdos y conejos.
3. Llevar a cabo una descripción de las irregularidades o arrugamientos encontrados en la pared del cayado aórtico del ovino durante las necropsias.
4. Tratar de discernir si dichas irregularidades se deben a una malformación o patología, o si por el contrario se trata de un aspecto fisiológico en esta especie.

## **3. INTRODUCCIÓN**

### **3. 1. Anatomía del sistema vascular**

El corazón bombea la sangre y ésta es transportada hasta los tejidos y órganos a través de los vasos sanguíneos. El sistema vascular puede ser dividido a su vez en tres sistemas diferenciados: un sistema de aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos (sistema arterial), una red en la que se produce el intercambio, conformada por los capilares, y un sistema de renovación o de retirada del dióxido de carbono y los productos de desecho (sistemas venoso y linfático) (Maxie, 2016).

El sistema arterial puede subdividirse a su vez, dependiendo del tamaño y la estructura de los vasos, en grandes arterias elásticas, arterias musculares de mediano o pequeño calibre, y arteriolas, siendo éstas últimas las de menor diámetro y las que desembocan en la red capilar.

La aorta es la principal arteria de la circulación sistémica. A través de ella y de sus múltiples ramas se realiza el transporte de sangre oxigenada desde el corazón hasta los distintos tejidos del organismo. Parte del ventrículo izquierdo, constituyendo el segmento conocido como aorta ascendente (Figura 1.1), que da lugar a las arterias coronarias. Posteriormente se curva formando el cayado aórtico o arco aórtico (Figura 1.2), desde el cual derivan la arteria carótida izquierda, la arteria subclavia izquierda y el tronco braquiocefálico. Tras el cayado aórtico, prosigue su recorrido en dirección al tórax (aorta descendente torácica, Figura 1.3) y atraviesa el diafragma (aorta descendente abdominal, Figura 1.4), para dar lugar a varias ramas encargadas de irrigar los distintos órganos abdominales. Finalmente se bifurca de nuevo dando origen a las arterias iliacas comunes, que continúan su trayecto hacia los miembros posteriores.

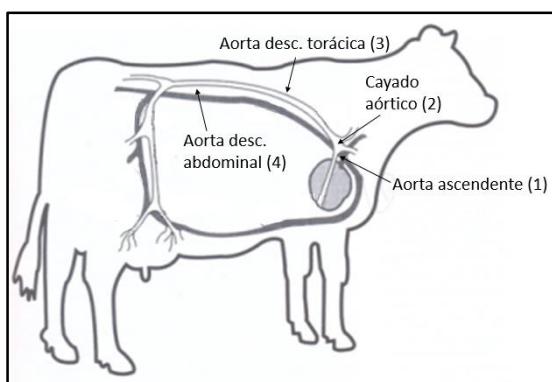


Fig. 1. Esquema general del aparato circulatorio de un bóvido.

### 3.2. Histología del sistema vascular

Las características de la estructura histológica de los vasos están íntimamente ligadas al papel hemodinámico que éstos llevan a cabo. El sistema arterial conduce un volumen relativamente bajo de sangre a alta presión y velocidad, mientras que a través del sistema venoso se transporta una elevada cantidad de sangre, hallándose ésta sometida a una presión y una velocidad mucho menores (Banks, 1986). Por ello es de vital importancia que los distintos componentes de la pared arterial aporten a este tipo de vasos la resistencia y elasticidad necesarias para soportar la elevada presión que ejerce la sangre al dejar el corazón. Así mismo, el papel de las arterias y las arteriolas resulta fundamental en la regulación de la presión sanguínea mediante la contracción del músculo liso de sus paredes.

En cuanto a la estructura de los distintos vasos sanguíneos, a pesar de que pueden observarse varios modelos de arquitectura de la pared, el esquema básico se compone fundamentalmente de tres capas, dispuestas de forma concéntrica: la túnica interna o íntima, la túnica media, y la túnica externa o adventicia. La composición y el grosor de dichas túnicas varía con el tamaño y el tipo de vaso. La túnica media y la membrana elástica interna, por ejemplo, no siempre se encuentran presentes, como es el caso de los capilares y de las vénulas (Bacha, 2000). A continuación, se describen las particularidades de cada una de las capas o túnicas que componen la pared arterial.

### **3.2.1. La túnica íntima**

Es la capa más interna de la pared de los vasos sanguíneos. Está formada (desde el interior hacia el exterior) por una única capa de epitelio escamoso, el endotelio (Figura 2.1), el tejido conectivo subendotelial (Figura 2.2), que contiene colágeno, elastina, sustancia fundamental (compuesta básicamente por proteoglicanos), fibroblastos y células musculares lisas; y la membrana elástica interna (Figura 2.3), que supone el límite con la túnica media (Bacha, 2000). El grosor de dicha túnica disminuye a medida que disminuye el tamaño del vaso sanguíneo, llegando a desaparecer la capa subendotelial en las arterias de calibre más pequeño. En el caso de las grandes arterias elásticas, tales como la aorta, normalmente no resulta posible distinguir la membrana elástica limitante interna, a causa de su continuidad con el tejido elástico de la túnica media. Dicha membrana es inexistente en algunas de las arteriolas y arterias más pequeñas. En las arterias musculares, sin embargo, resulta especialmente destacable (Maxie, 2016).

### **3.2.2. La túnica media**

Está compuesta básicamente por células musculares lisas (Figura 2.4) y fibras elásticas, que se disponen formando capas concéntricas, y por una membrana elástica externa (Figura 2.5), que constituye el límite exterior de la túnica media. En las grandes arterias elásticas, tales como la aorta o la arteria pulmonar, la túnica media consiste en láminas fenestradas elásticas, entre las cuales se disponen las células musculares lisas (Kubíková *et al*, 2017). En la pared de las arterias musculares, la túnica media es la capa de mayor grosor, llegando a estar formada por unas 40 células musculares lisas superpuestas. La túnica media de las arteriolas, en comparación, está constituida solamente por una media de 1 a 3 células musculares de espesor.

El grosor de la túnica media es mayor en relación al diámetro de la luz en las pequeñas arterias y arteriolas, siendo éstas las principales encargadas de regular de forma activa la presión sanguínea. Son, además, las que soportan en mayor medida las consecuencias negativas

derivadas de la hipertensión. La membrana elástica externa, que limita con la adventicia, está claramente presente en las arterias elásticas y resulta casi indistinguible en las arterias musculares (Maxie, 2016). En comparación a las arterias musculares, que presentan una gruesa túnica media con proporciones variables de músculo liso y fibras elásticas, una vena de calibre parecido consta de mucho menos tejido muscular liso y menos fibras elásticas en la túnica media, pero posee una adventicia considerablemente mayor (Bacha, 2000).

En 1967, Wolinsky y Glagov fueron los primeros en determinar que la túnica media de las arterias de los mamíferos está formada por “unidades laminares” (MLU o *medial lamella unit*), las cuales representan la unidad funcional de la pared aórtica. Dichas unidades laminares de la túnica media se componen por una lámina elástica y las células musculares lisas y las fibras de colágeno adyacentes. Esta estrecha asociación entre el colágeno, la elastina y las células musculares lisas es la que aporta al vaso sus propiedades viscoelásticas, las cuales van a determinar su comportamiento hemodinámico. Hay variaciones intraespecie en el número de unidades laminares que conforman la túnica media, si bien parece ir en relación con el diámetro de la aorta, más que con el grosor de la pared. Algunos autores afirman que se produce un incremento de las unidades laminares conforme avanza la edad del animal (Csibi *et al*, 2017). Sin embargo, el conocimiento que se posee hoy en día acerca del patrón histológico de la túnica media en las grandes arterias de los mamíferos resulta escaso.

### 3.2.3. La túnica adventicia

Está formada principalmente por tejido conjuntivo fibroelástico denso (Figura 2.6). La conforman una red de fibras de colágeno dispuestas de forma longitudinal, entre las cuales se entrelazan las fibras elásticas. Dicha túnica se continúa con el tejido conjuntivo adyacente al vaso. Esta red fibrosa de colágeno es la encargada de limitar la expansión de las arterias elásticas. La cantidad de fibras elásticas presentes en la túnica adventicia parece disminuir a medida que decrece el diámetro del vaso.

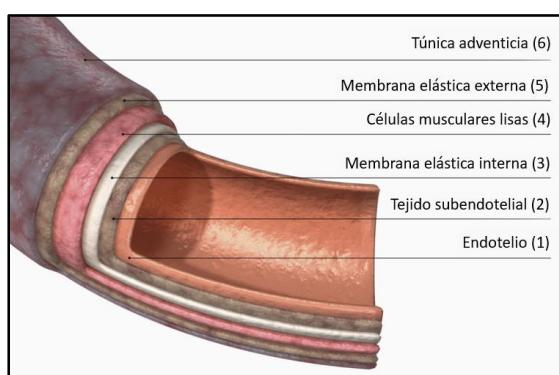


Fig. 2. Estructura de la pared arterial.

### 3.2.4. Vascularización e inervación de los grandes vasos

Hasta la túnica adventicia y la mitad más externa de la túnica media, llega una red de pequeños vasos sanguíneos (denominados *vasa vasorum*) que se encargan de nutrir la pared de los vasos de mayor tamaño (tanto arterias elásticas como grandes venas). Así mismo, la parte más externa de la pared de estos grandes vasos está inervada por una red de nervios autónomos que controlan la contracción del músculo liso, los *nervi vasorum*. En cuanto a la túnica íntima y la mitad interior de la media, se trata de capas avasculares, y su irrigación depende únicamente de la difusión de sangre desde la luz del vaso. Se trata, por tanto, de la porción de la pared más susceptible a sufrir cambios degenerativos (Maxie, 2016).

Aunque la conformación descrita es la más habitual, existen numerosas variaciones en cuanto a la estructura de algunos vasos sanguíneos: la túnica adventicia de las grandes venas adyacentes al corazón puede presentar fibras musculares cardiacas en lugar de células musculares lisas; algunas arterias presentan tejido muscular liso en su túnica íntima, del mismo modo que en la media; las arterias que participan en anastomosis arteriovenosas carecen de membrana elástica interna, y las células musculares lisas de su túnica media son de tipo epitelioide, dispuestas de forma longitudinal. Estructuras especiales, tales como los cuerpos aórticos o los cuerpos carotideos, se hallan estrechamente asociados con la túnica adventicia de sus respectivas arterias. (Bacha, 2012)

En cuanto a la arteria aorta, el espesor de cada una de sus capas y la relación entre los componentes de la pared, varía en las distintas especies dependiendo del segmento arterial al que se haga referencia, ya sea la aorta ascendente, el cayado aórtico, la aorta descendente torácica o la aorta descendente abdominal (Orsi *et al*, 2004, Csibi *et al*, 2017). En la arquitectura de dicha arteria se observan también variaciones entre las diferentes especies de animales domésticos. Por ejemplo, la matriz intercelular (conformada por colágeno, elastina y sustancia fundamental), resulta especialmente prominente en la túnica media de las arterias elásticas de los équidos (Maxie, 2016). En el perro, se ha observado la presencia de ciertos plegamientos longitudinales en la superficie del endotelio y en la membrana elástica interna de la túnica íntima, así como un patrón de fenestraciones en las láminas elásticas de la túnica media que parecen corresponderse con dichos plegamientos de la íntima (Orsi *et al*, 2004). Los rumiantes también presentan ciertas particularidades que afectan a la pared de la aorta, pero sobre ellas existe relativamente poca información.

### 3.2.5. Características de la estructura histológica de la aorta en rumiantes

Si bien la arteria aorta es la más importante de las arterias que conforman el aparato cardiovascular, resulta poco habitual encontrar descripciones detalladas acerca de las características histológicas de su estructura en los rumiantes.

Según un estudio realizado en corderos macho de 30 días de edad por Csibi *et al* (2017), la apariencia histológica de ciertos segmentos de la aorta en dichos animales resulta inusual, sobre todo en lo concerniente a la túnica media. La aorta ascendente, el cayado aórtico, y la aorta descendente torácica presentan una conformación similar. En los tres segmentos la capa más destacada es la túnica media, cuyo grosor aumenta progresivamente (desde el 83% en la aorta ascendente al 94% de la pared en la aorta descendente torácica, Tabla 1).

Los componentes de la túnica media de estos segmentos se sitúan de modo distinto al que cabría esperar si se toma como referencia el patrón clásico de las grandes arterias elásticas. Mientras que la región más interna de la túnica media (aquella en contacto con la membrana elástica interna) posee la típica disposición laminar, con las células musculares lisas y las fibras elásticas dispuestas en capas concéntricas, en la parte más externa se observan ciertas irregularidades: las células musculares lisas tienden a aglomerarse formando unos conjuntos prominentes o abultamientos (*muscle bundles* o *muscle islands*) a los que se va a hacer referencia de ahora en adelante como “islas musculares”. El espacio restante entre las islas queda cubierto por tejido conectivo (fibras elásticas y de colágeno, así como sustancia fundamental).

En cuanto a la aorta descendente abdominal, la estructura histológica es completamente distinta a la de los anteriores segmentos, presentando ésta una conformación mucho más uniforme a lo largo de todo el espesor de la túnica media. Las fibras musculares situadas entre las láminas de tejido elástico y de colágeno no parecen mostrar tendencia a formar islas musculares, sino que siguen la disposición laminar concéntrica esperable de la túnica media de las arterias elásticas del resto de especies. Aparte de la ausencia de islotes musculares en esta porción de la aorta, cabe destacar la presencia de una túnica adventicia considerablemente más gruesa (hasta un 24% del espesor de la pared arterial, Tabla 1). Respecto a la túnica íntima, no parece haber diferencias significativas en cuanto a su composición o espesor en función del segmento estudiado (Csibi *et al*, 2017).

		Aorta ascendente	Cayado aórtico	Aorta descendente torácica	Aorta descendente abdominal
Proporción de la capa respecto al espesor mural (%)	T. íntima	1,07	0,89	0,64	1,35
	T. media	83,46	88,99	94,79	73,15
	T. adventicia	15,29	12,08	5,39	24,46
Proporción de las islas respecto al espesor de la túnica media (%)		36,37	75,23	79,53	-

Tabla 1. Comparación de la estructura de los distintos segmentos aórticos en corderos. Adaptado de Csibi *et al.*, 2017.

También se ha estudiado la presencia de islas musculares en la túnica media de la aorta del ganado caprino. Al igual que en los corderos, la túnica media en la cabra presenta una división morfológica en dos zonas: una parte elástica interna, de cara al lumen, y una musculoelástica externa, en contacto con la adventicia. La zona interna se compone de láminas elásticas dispuestas de forma uniforme, mientras que es en la parte externa en la que se disponen las islas de células musculares lisas contráctiles, interconectadas con el tejido conectivo e interrumriendo el transcurso de las láminas elásticas. Estas islas están vascularizadas e inervadas por los *vasa vasorum* y los nervios adrenérgicos terminales respectivamente, situados entre las células musculares lisas (Ogeng'o *et al.*, 2009).

En 1967 fueron descritas las mismas islas musculares en la aorta del ganado bovino: únicamente la porción más interna de la túnica media presenta la disposición típica en láminas concéntricas. Aproximadamente los dos tercios exteriores de la pared están compuestos por haces o conjuntos de células musculares lisas, alrededor de los cuales se sitúan las fibras de colágeno y elastina. Al igual que en el caso de los corderos, la porción muscular de la pared aortica es considerablemente más gruesa en la aorta ascendente y la aorta torácica respecto a la aorta descendente abdominal, probablemente debido a la presencia de estas islas de músculo liso (Knieriem, 1967).

En cuanto al papel hemodinámico de la pared vascular, durante la contracción ventricular y la rápida eyección de sangre hacia la aorta, y a causa de la fuerte interconexión entre las células musculares lisas y las fibras de la matriz, el estiramiento de las fibras elásticas empuja las fibras musculares, causando su propio alongamiento. Las células musculares responden entonces contrayéndose, lo cual, sumado al retroceso de las fibras elásticas al inicio de la diástole, facilita el flujo sanguíneo (Ogeng'o *et al.*, 2009). Si bien el rol de las islas musculares no está claro, se ha especulado que su función es la de reforzar la pared de la aorta, así como la

de suponer un aporte a las propiedades mecánicas del vaso, ayudando en su función a las láminas elásticas, y a la regulación del flujo (Csibi *et al*, 2017).

En cuanto a los cambios en la conformación de las arterias elásticas asociados a la edad, son de especial importancia aquellos relacionados con la proporción de colágeno y elastina, pues influyen directamente sobre las propiedades micromecánicas del vaso. El estudio histológico realizado por Akhtar *et al* (2016) reveló un incremento del contenido en colágeno y elastina en la aorta en ovinos de edad avanzada (44,9% y 63,8% respectivamente) frente al presente en la aorta de corderos (31% de colágeno y 51% de elastina). El incremento en elastina a medida que el animal envejece se ve acompañado por una pérdida de la organización en la estructura de la aorta, cuyo principal resultado es el endurecimiento de la pared arterial, lo que puede suponer el punto de partida para la aparición de patologías cardiovasculares (Akhtar *et al*, 2016).

### **3.3. Patología del sistema arterial**

A continuación, se exponen las principales patologías que afectan de forma directa a la organización o la arquitectura de la pared del sistema arterial. Entre ellas destacan los cambios degenerativos causados por el depósito patológico de materiales de distinta naturaleza, la hipertrofia de la pared, y la vasculitis o inflamación del vaso.

#### **3.3.1. Degeneración arterial**

Podemos distinguir distintos tipos de patologías que cursan con degeneración arterial, dependiendo del tipo de sustancia que prolifere o se acumule en la pared: en el caso de la ateromatosis, se trata de material lipídico; la mineralización de la túnica media se produce por depósito de sales de calcio; por su parte, en la degeneración fibrinoide, la amiloidosis y la hialinosis, la sustancia que ocasiona la degeneración de la pared es de origen proteico.

##### **a. Arterioesclerosis**

Arterioesclerosis significa, literalmente, endurecimiento de las arterias. Puede definirse como un cambio crónico en la pared del vaso, que conlleva rigidez, perdida de elasticidad, y un estrechamiento de la luz, normalmente a causa de cambios degenerativos o proliferativos en las túnicas íntima y media (Libby *et al*, 2011).

Se trata de una patología típicamente asociada a la edad y puede desarrollarse en numerosas especies animales. La pérdida de elasticidad del vaso, la rigidez de la pared y la disminución del diámetro luminal anteriormente mencionadas conllevan alteraciones significativas en la función hemodinámica de los vasos afectados, aunque rara vez se producen

manifestaciones clínicas en animales (Zachary, 2017). La arteria en la que más frecuentemente se desarrolla esta patología es la aorta (concretamente en su segmento descendente abdominal), aunque pueden verse implicadas otras grandes arterias elásticas, así como vasos sanguíneos periféricos (Fishbein *et al*, 2009).

En cuanto a la etiología de la enfermedad, los factores que contribuyen a su desarrollo no están bien definidos, pero la hemodinámica parece tener una influencia directa sobre la aparición de las lesiones: la localización más frecuente de las lesiones es en los puntos de ramificación arterial, en los cuales el flujo de sangre turbulento podría favorecer la formación de las placas (Chistiakov *et al*, 2015). Estas se desarrollan de forma lenta y progresiva en animales. La arterioesclerosis no complicada por degeneración focal, con ningún o un mínimo depósito de lípidos, es la lesión más habitual en rumiantes, carnívoros y équidos de edad avanzada (Falk *et al*, 2006). Desde un punto de vista macroscópico, las lesiones características de la arterioesclerosis son placas blanquecinas, bien delimitadas, de forma oval o lineal, y consistencia firme, que protruyen ligeramente hacia el espacio luminal del vaso (Furie *et al*, 2012).

Microscópicamente se observa un ligero arrugamiento de la túnica íntima, y la superficie de la membrana elástica interna se torna irregular, pudiendo llegar a producirse su fragmentación o ruptura. Las células musculares lisas de la túnica media proliferan a medida que avanza la enfermedad, migran hasta la túnica íntima y producen la mayoría de la matriz de tejido conectivo (compuesta por colágeno, tejido elástico y proteoglicanos) de la placa que se forma sobre el endotelio (Ross, 1999). En muchos animales que no presentan lesiones macroscópicas pueden llegar a observarse estos cambios degenerativos de la pared a nivel microscópico. Sin embargo, la extensión de las lesiones es muy variable, de modo que no hay una diferenciación clara entre las lesiones degenerativas asociadas a la edad y aquellas debidas a un proceso verdaderamente patológico.

#### a.a. Ateroesclerosis

Los términos ateroesclerosis o ateromatosis, se utilizan para designar a la arterioesclerosis que está asociada a cambios degenerativos por el acúmulo de lípidos, generalmente colesterol o sus ésteres. Es el tipo de arterioesclerosis más común en los seres humanos, y la mayor causa de morbilidad y mortalidad en el mundo desarrollado, principalmente debido a complicaciones tales como ictus, infarto de miocardio o enfermedad vascular periférica (Furie *et al*, 2012). Es por ello que los términos arterioesclerosis y ateroesclerosis suelen emplearse indistintamente en el caso del ser humano.

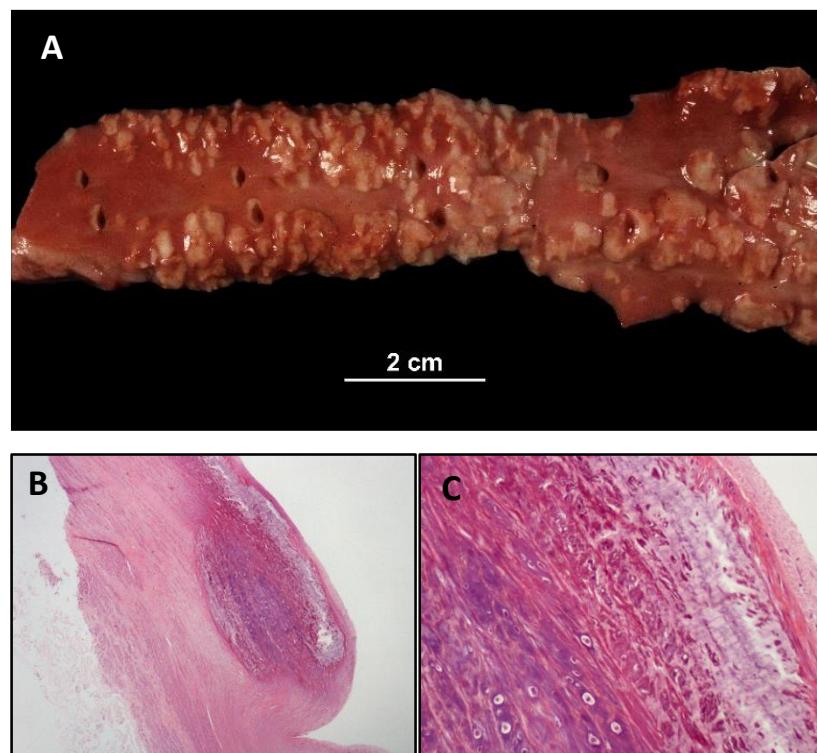
En animales, no obstante, a pesar de que es bastante común encontrar vasos con signos de arterioesclerosis (que suele estar asociada a la edad y normalmente no acarrea manifestaciones clínicas), la ateroesclerosis ocurre de manera bastante menos frecuente. En aquellos animales en los que sí se acaba desarrollando la ateromatosis, pocas veces llega ésta a ocasionar signos clínicos, o algunas de las consecuencias que suelen tener lugar en humanos (Armstrong *et al*, 1990). Dada por tanto su baja incidencia, la ateroesclerosis resulta de poca importancia en los animales domésticos. Su interés viene dado principalmente por la utilidad del desarrollo de modelos animales que permitan llegar a un mejor entendimiento de la enfermedad en seres humanos. Los cerdos y los primates son normalmente considerados como el mejor modelo animal para la ateroesclerosis humana (Buszman *et al*, 2019).

La patogenia de la enfermedad ha sido ampliamente estudiada en el ser humano, si bien no se ha llegado a un consenso definitivo. En esta especie la ateromatosis parece claramente relacionada con la hipertensión crónica, la obesidad, o el tabaquismo (Libby *et al*, 2011). En el caso de los animales domésticos, algunos de los factores de riesgo estudiados son los trastornos hemodinámicos, la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, la diabetes mellitus, o la predisposición genética (Xenoulis *et al*, 2010). Algunos mecanismos inmunológicos, toxinas o virus pueden ser también causa del daño endotelial que desencadena la lesión, como se explicará más adelante en el apartado dedicado a la vasculitis.

La ateroesclerosis se caracteriza por ser el resultado de una compleja interacción entre las células musculares lisas, las células endoteliales y distintas células inflamatorias (neutrófilos, linfocitos y macrófagos), que deriva en una inflamación crónica de la pared arterial, acompañada por daño endotelial, depósito de lípidos, proliferación masiva del músculo liso y remodelación de la matriz fibrosa. Todo ello desemboca en la necrosis de la pared y la formación de una placa de ateroma sobre la túnica íntima (Lim *et al*, 2014). Todos estos cambios tienen como consecuencia normalmente una disminución del diámetro de la luz del vaso.

La patología aparece más frecuentemente en animales de edad avanzada, siendo destacable en psitácidas y cerdos, estando también en estos últimos asociada a una dieta rica en colesterol. Otros animales domésticos son menos susceptibles a desarrollarla: en gatos, perros, bóvidos, caprinos y ratas parece existir cierta resistencia natural (Armstrong *et al*, 1990). Sin embargo, también puede llegar a producirse una ateroesclerosis importante en estas especies en caso de recibir un elevado aporte lipídico en la dieta (como ejemplo, en la Figura 3 puede apreciarse una marcada degeneración arterial en la aorta de una cabra, la cual pertenecía a un grupo de animales que fueron suplementados con altas dosis de aceite de coco). En el caso

del perro, la patología ocurre únicamente en aquellos animales que presentan enfermedades concomitantes (tales como hipotiroidismo o diabetes mellitus) que conllevan hipercolesterolemia crónica. La lesión en perros, además, difiere en cuanto a su localización respecto a la de los humanos: el depósito de lípidos ocurre en todo el espesor de la pared, mientras que en la especie humana tiene lugar principalmente en la túnica íntima (Whitney, 1976).



**Fig. 3. Cabra. Arteriosclerosis en arteria aorta.** A) Placas ateromatosas en la superficie endotelial B) Depósito de ateroma en túnica íntima y túnica media (4x HE). C) Depósito de ateroma en túnica íntima y túnica media. Metaplasia cartilaginosa en la túnica media (10x HE). Archivo del Dpto. de Patología Animal, Universidad de Zaragoza.

Las alteraciones en el flujo sanguíneo desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de la placa ateromatosa. Los segmentos arteriales en los que el flujo es laminar y unidireccional parecen ser resistentes a la aparición de arteriosclerosis. Las regiones expuestas al flujo turbulento, tales como las curvaturas, las bifurcaciones o los puntos de ramificación arterial son especialmente sensibles al desarrollo de las placas (Chistiakov *et al*, 2015). Las arterias más frecuentemente afectadas son la aorta abdominal y sus ramas mesentéricas, las arterias iliacas, las arterias coronarias, las carótidas, y las arterias cerebrales. Desde el punto de vista macroscópico, se hallan engrosadas, más rígidas de lo habitual, y presentan una coloración blanquecina o amarillenta. La lesión principal es una placa fibrolipídica o ateroma, focal y elevada, que se desarrolla en la túnica íntima (Galkina *et al*, 2009).

Microscópicamente, en el citoplasma de las células musculares lisas y de los macrófagos de las túnicas íntima y media pueden detectarse glóbulos lipídicos. Estas células en las que se produce el acúmulo de lípidos se conocen como “células espumosas”. En el ateroma pueden distinguirse dos partes diferenciadas: una cápsula de tejido fibroso superficial (compuesta por células musculares lisas cargadas de lípidos, matriz extracelular y lípidos extracelulares), y un núcleo central, conformado principalmente por cristales de colesterol o sus esterificaciones, además de células espumosas, detritus celulares y fibrina (Tegos *et al*, 2000). Histológicamente puede apreciarse también la atrofia de la capa media muscular a causa de la presión del ateroma. Asociados a las placas de ateroma de mayor tamaño no es extraño encontrar depósitos de minerales. Otro tipo de lesión común en la túnica íntima de la aorta y las grandes arterias elásticas (especialmente de rumiantes, cerdos y humanos) son las estriaciones lipídicas. Son lesiones no elevadas, de consistencia blanda, en forma de veta, que aparecen sobre la superficie de la túnica íntima y pueden abarcar hasta varios centímetros. Su papel en el desarrollo de ateroesclerosis no está claro, aunque algunos autores establecen que se trata de un estadio previo a la aparición de la placa de ateroma (Maxie, 2016).

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) o de muy baja densidad (VLDL) parecen ser el primer agente implicado en el desarrollo de la lesión ateromatosa (Pulliero *et al*, 2018). Son oxidadas por radicales libres de oxígeno, penetran a través del endotelio y llegan hasta la túnica íntima y la túnica media, donde son directamente tóxicas para las células musculares lisas (Pidkovka, 2007). Los macrófagos y monocitos se desplazan hasta la lesión, y junto a algunas células musculares lisas, fagocitan los lípidos y detritus celulares, convirtiéndose en células espumosas. Además, liberan mediadores químicos que agravan la lesión endotelial. La respuesta inflamatoria crónica acaba desencadenando la proliferación aberrante e indiferenciada del músculo liso y la matriz extracelular, y ocasionando por tanto la fibrosis de la pared (Vanhoutte, 2009).

#### a.b. Consecuencias de la arteriosclerosis:

Además del estrechamiento del diámetro luminal, que supone un impedimento para el flujo sanguíneo normal a través del vaso, la progresión crónica de la arteriosclerosis puede desembocar en diversas complicaciones que pueden resultar fatales para la vida, entre ellas trombosis, aneurismas o hemorragias, si bien, como ya se ha mencionado, no es habitual que tales consecuencias tengan lugar en los animales domésticos, pues no suele alcanzarse un grado de degeneración arterial tan extremo.

La trombosis es el resultado de la coagulación en el interior de un vaso durante la vida del animal. Predisponen a ello el flujo sanguíneo alterado o los estados de hipercoagulabilidad. Las lesiones arterioescleróticas bien desarrolladas pueden constituir un punto favorable para alojar la formación de trombos. Es frecuente su aparición en las placas ateromatosas ulceradas, en las que se ha perforado la cápsula fibrosa. Además, estas placas ulceradas pueden dar lugar a la liberación de lípidos al torrente sanguíneo y llegar a causar microinfartos debidos a los émbolos de colesterol (De Laforcade, 2012).

Un aneurisma es la dilatación en un vaso sanguíneo, localizada en una porción atrofiada o debilitada de la pared del mismo. Generalmente se presenta afectando a arterias elásticas, aunque puede ocurrir también en venas. En la mayor parte de los casos son idiopáticos, pero la pérdida de elasticidad en la túnica muscular ocasionada por la arterioesclerosis supone un claro factor de riesgo (McGill *et al*, 2000).

#### **b. Calcificación arterial**

Consiste en la mineralización de la pared de las arterias elásticas o las arterias musculares, con la consecuente pérdida de elasticidad. Se da de forma frecuente en animales. Además de afectar a las paredes arteriales, a menudo tiene lugar una mineralización cardiaca concurrente (Schwarz *et al*, 2002).

Los factores más comúnmente asociados a la calcificación de la pared aórtica son, además de la edad, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la insuficiencia renal, con la adición del tabaquismo en la especie humana (Moon *et al*, 2019). Puede darse en casos de caquexia y debilitamiento extremos (como en el caso de los rumiantes afectados por paratuberculosis), y es habitual también en algunas intoxicaciones (por plantas carcinogénicas o vitamina D).

Clásicamente se establecía una distinción entre la calcificación de la túnica íntima (que se asociaba a la presencia de placas ateromatosas) y la calcificación en la túnica media (entendida como la mineralización de las fibras elásticas de la capa arterial media a consecuencia de diversas patologías, tales como enfermedad renal crónica), pero hoy en día no está tan clara la separación entre la calcificación de ambas túnicas.

La calcificación de la túnica media puede darse de forma espontánea en caballos, conejos y cobayas asociada a la edad avanzada, así como en ratas que presentan enfermedad renal crónica. Las arterias afectadas, tales como la aorta, presentan una imagen macroscópica típica: aparecen como estructuras tubulares sólidas, de consistencia firme, con presencia de

placas blanquecinas densas que protruyen desde la túnica íntima. Microscópicamente, en las fibras elásticas de la túnica media de las arterias elásticas se presentan depósitos de material mineral granular basófilo. En las arterias musculares, por su parte, los depósitos de minerales pueden llegar a formar un anillo completo de calcificación en la túnica media (Pahn *et al*, 2017).

#### *c. Degeneración arterial por depósito patológico de material proteico*

En numerosas especies tienen lugar lesiones vasculares en las pequeñas arterias musculares y arteriolas debidas al depósito patológico de distintas sustancias de naturaleza proteica. Estas lesiones suelen pasar desapercibidas al no tener ningún impacto clínico en la vida del animal (excluyendo el caso de la degeneración fibrinoide, que puede cursar con edemas o hemorragias en patologías severas agudas) (Zachary, 2017). La característica común a todas ellas es la aparición de una zona eosinofílica de aspecto homogéneo en la pared del vaso, que se corresponde con el acúmulo de material proteico de distintos tipos. Las tinciones especiales permiten diferenciar el tipo de depósito causante de la degeneración, ya sea sustancia hialina, fibrinoide o amiloide.

La hialina es un material de origen proteico con aspecto amorfo y homogéneo, que puede depositarse en la túnica íntima de arteriolas y acabar desplazando progresivamente la membrana limitante interna, y provocando una atrofia de la túnica muscular. Ocurre de modo fisiológico en las arterias uterinas en la involución postparto, pero puede presentarse de forma patológica en pequeñas arterias de perros de edad avanzada (Williams, 2003).

La degeneración fibrinoide o necrosis fibrinoide se debe a una acumulación extracelular de distintas proteínas plasmáticas (fibrinógeno, inmunoglobulinas, etc) sobre la pared de arteriolas o pequeñas arterias. Microscópicamente, el fibrinoide es muy similar a la hialina, pero puede distinguirse porque va asociado a daño endotelial y a la presencia de células inflamatorias. La necrosis fibrinoide puede estar ocasionada por distintos agentes infecciosos, esencialmente virus con tropismo por la pared vascular (mal rojo del cerdo, peste porcina, BVD, etc). También puede deberse a reacciones de hipersensibilidad o enfermedades de origen autoinmune (Viallard *et al*, 2019). Se deposita en la túnica media de pequeñas arterias, que presentan un aspecto engrosado, y causa una fuerte reacción inflamatoria y necrosis de la pared.

El amiloide es una sustancia proteica de aspecto microscópico similar a la hialina. Su localización es siempre extracelular, y se deposita sobre la matriz de tejido conjuntivo en torno a pequeños vasos y entre las células de diversos tejidos, alterando el intercambio entre capilares y células parenquimatosas, y ocasionando isquemia o atrofia por presión. La amiloidosis y la degeneración hialina se observan a menudo en pequeñas arterias del miocardio, los pulmones

o el bazo de perros de edad avanzada, causando pequeños focos de infartos en el caso de las lesiones intramiocárdicas (Williams, 2003).

### 3.3.2. Hipertrofia arterial

La hipertrofia arterial es una respuesta a un incremento crónico de la presión o el volumen que soporta la pared del vaso. Generalmente se produce en arterias musculares, y el aumento del grosor de la arteria se debe de forma predominante a la hipertrofia de las células musculares lisas presentes en la túnica media. A continuación, se exponen dos ejemplos de patologías que cursan con hipertrofia arterial secundaria a hipertensión pulmonar.

#### a. Mal de las alturas del ganado bovino

El mal de las alturas del ganado bovino (*high altitude disease*) está causado por una hipertensión pulmonar provocada por la incapacidad para adaptarse a la hipoxia en animales que habitan en zonas de elevada altitud. La hipertensión de los vasos pulmonares resulta en la dilatación e hipertrofia del ventrículo derecho, con la posterior descompensación cardiaca e insuficiencia cardiaca congestiva derecha. La ascitis o hinchazón edematosas del abdomen asociada al fallo cardíaco derecho es la causa de que esta enfermedad sea también conocida como *brisket disease* (que podría traducirse como enfermedad de la falda o de las costillas). El síndrome en bovino recuerda en muchos aspectos al mal de montaña crónico que se ha observado típicamente en humanos que residen en zonas de situadas a gran altura (Newman et al, 2011).

El ganado expuesto a altitud crítica desarrolla un aumento de la presión arterial pulmonar, si bien estos niveles pueden revertir hasta la normotensión cuando se devuelve a los animales a una zona de baja altitud. La vasoconstricción originada por la hipoxia deriva en una hipertrofia inducida por el esfuerzo de la túnica media muscular de las arterias pulmonares y arteriolas, y en la consecuente hipertensión; se trata por tanto de una reacción de hipertrofia producida como respuesta al incremento de la presión arterial (Pauling et al, 2018). En bóvidos afectados por enfermedad de las alturas se observa una notable hipertrofia de la túnica muscular de arteriolas y arterias pulmonares, asociada a una proliferación de la adventicia en torno a las arterias de cualquier tamaño. La hipertensión puede ocasionar también daño endotelial, trombosis, proliferación de la túnica íntima y mineralización de la túnica media, especialmente en arterias pulmonares elásticas (Bisgard, 1977).

### **b. Hipertrofia de las arterias pulmonares en el gato**

En el caso de los gatos, es típica la hipertrofia de la túnica media de las arterias pulmonares. Sin embargo, aunque se trata de una alteración que es frecuente encontrar en esta especie, no ocasiona manifestaciones clínicas de ninguna clase, ya se trate de un cambio leve en la pared de los vasos pulmonares o de una hipertrofia severa y generalizada.

Es cierto que, en el gato, la condición ha sido asociada clásicamente con la infestación por parásitos tales como *Aelurostrongylus abstrusus*, *Dirofilaria immitis* o *Toxocara spp.* (Browne *et al*, 2005), pero también puede darse la lesión en ausencia de infección. Se ha demostrado que esta alteración se presenta con la misma frecuencia tanto en gatos específicamente libres de infección y enfermedad, como en felinos convencionales, portadores de los agentes patógenos propios de la especie. Su aparición no parece depender de factores como la edad o la raza de los animales, de modo que se podría considerar la hipertrofia como un cambio anatómico normal en los vasos pulmonares de esta especie (Rogers *et al*, 1971). La hipertensión pulmonar no resulta de los cambios vasculares. No se produce un aumento de la presión en el interior del ventrículo derecho, ni, por tanto, hipertrofia o dilatación del mismo ventrículo. El patrón histológico de los vasos pulmonares afectados es muy variable: desde cambios puntuales localizados hasta la hipertrofia generalizada de la túnica muscular de la pared arterial, además de engrosamiento de la túnica íntima y estenosis del diámetro luminal. Los vasos más severamente afectados son a veces visibles a nivel macroscópico (o incluso palpables en algunas ocasiones) a la sección de la superficie del pulmón. No se produce la formación de trombos, aunque la luz del vaso puede verse considerablemente ocluida. Generalmente, la hipertrofia de las arterias pulmonares se ve acompañada por hiperplasia del parénquima pulmonar y los conductos alveolares (Maxie, 2016).

#### **3.3.3 Vasculitis**

La vasculitis se define como la inflamación de un vaso sanguíneo. Se caracteriza por la presencia de células inflamatorias en la pared del vaso y sus alrededores (predominantemente neutrófilos, linfocitos o macrófagos), como consecuencia de un daño producido en dicha pared. Se ve acompañada por el depósito de fibrina, la degeneración de las fibras de colágeno, y la necrosis del endotelio y de las células musculares lisas de la túnica media (Crawford, 1989). Estos cambios pueden englobarse bajo el término de degeneración fibrinoide, descrito anteriormente, pues microscópicamente puede observarse el acúmulo de material eosinofílico compuesto por fibrina, inmunoglobulinas, complemento y plaquetas, así como fibras de colágeno y células musculares lisas degeneradas. Estos cambios inflamatorios pueden llegar a

obliterar total o parcialmente el espacio luminal. El daño endotelial puede desencadenar el proceso de coagulación y darse así la formación de trombos, contribuyendo también a la obstrucción del vaso. La gravedad de las consecuencias vendrá determinada por el calibre y el número de los vasos afectados, la localización de dichos vasos y el grado de oclusión ocasionado (Ferreras *et al*, 2013).

Las causas de aparición de la vasculitis son muy variadas. Es una consecuencia importante de muchas enfermedades inflamatorias, tanto infecciosas como no infecciosas. El daño endotelial puede originarse por la presencia de diversos agentes infecciosos, o ser debido a una reacción del sistema inmunológico (Viallard *et al*, 2019). Las respuestas inmunitarias (sobre todo reacciones de hipersensibilidad de tipo III, causante de vasculitis necrotizante por depósito de inmunocomplejos, y reacciones de hipersensibilidad de tipo IV, con predominio de la presencia de linfocitos) son una causa primaria de vasculitis en los animales domésticos, si bien son menos importantes que en el hombre. En el perro, se ha demostrado una predisposición genética a la vasculitis dependiendo de la raza: el Beagle, el Pastor Alemán o el Shar-pei, por ejemplo, parecen más propensos a desarrollarla (Snyder *et al*, 1995). También es frecuente que aparezca de forma idiopática (por ejemplo, casos de arteritis de origen desconocido con engrosamiento de la íntima de las arterias coronarias) (Son, 2004). Algunas patologías (como la intoxicación por mercurio o la enfermedad del corazón de mora, debida a una deficiencia de selenio y vitamina E en el cerdo) conllevan degeneración de las paredes vasculares, pero no se observa un elevado número de células inflamatorias, por lo que no debería usarse el término vasculitis para referirse a las lesiones presentes en estas enfermedades.

#### *a. Poliarteritis nodosa*

El rango de lesiones observado en los casos de vasculitis es un reflejo de la variedad de antígenos o agentes implicados, el tiempo de exposición a estos agentes y la intensidad del daño tisular que ocasionan, así como del grado de evolución en el cual se observa la alteración (Hughes *et al*, 2002). En la mayoría de ocasiones se solapan las manifestaciones clínicas y las características histológicas de la vasculitis, de modo que resulta complicado llevar a cabo una clasificación de las mismas. En muchos casos se utiliza simplemente el término de “vasculitis necrotizantes sistémicas”, bajo el que se pretende englobar a un conjunto de enfermedades heterogéneas, cuya principal característica es la presencia de una necrosis fibrinoide más intensa que en otras vasculitis (Cuende, 2013).

Entre ellas podemos destacar el caso de la poliarteritis nodosa. Este concepto se aplica a un amplio grupo de arteritis, bien caracterizado en el caso de la especie humana, si bien pueden tener lugar esporádicamente en todas las especies de animales domésticos. Consiste en una intensa inflamación necrotizante que afecta a todas las capas de la pared arterial, normalmente en arterias de pequeño y mediano calibre, especialmente en los puntos de ramificación. Las arterias típicamente afectadas son las renales, y las mesentéricas (Peters *et al*, 2010), pudiendo verse implicadas también las coronarias, hepáticas y gastrointestinales. Bajo este término se engloba un amplio rango de manifestaciones clínicas y patológicas. En estadios avanzados de la lesión, los neutrófilos presentes en la túnica media son reemplazados por células inflamatorias mononucleares, y se produce un engrosamiento fibroso de la pared arterial, que puede acarrear la oclusión de la luz (Salvadori *et al*, 2019).

#### **b. Fiebre catarral maligna**

En cuanto a las enfermedades de origen infeccioso que son causa de vasculitis en los rumiantes, destaca el ejemplo de la fiebre catarral maligna. Se trata de una enfermedad vírica que afecta a diversas especies de ungulados: vacuno, ovino, caprino, cérvidos, suidos, y distintos tipos de rumiantes exóticos (ñus, íbices, antílopes, etc.). Resulta de especial importancia en ciertas áreas de África e Indonesia, aunque también se producen brotes entre las poblaciones de bisonte americano, o asociados a núcleos zoológicos en Europa. Además, la enfermedad en ganado bovino siempre puede tener lugar si se produce el contacto con animales de la especie ovina infectados (Plowright, 1986).

La etiología no ha sido del todo dilucidada, pero se sabe que hay al menos 10 virus distintos de la subfamilia Gammaherpesviridae implicados en la infección, de los cuales al menos 6 son patógenos *per se* (Pesavento *et al*, 2019). Cada virus está adaptado a su hospedador natural, en el cual es raro que se desarrolle la enfermedad. Los síntomas clínicos tienen lugar cuando se infecta otra especie susceptible distinta al reservorio. Entre los virus causantes de la Fiebre Catarral Maligna destacan el Alcelaphine 1 (AlHV-1), endémico del ñu y responsable de la enfermedad en esta especie y en el vacuno, y el herpesvirus ovino 2 (OvHV-2), cuyo reservorio es la oveja, y que también origina la patología cuando infecta al ganado bovino. La cabra también es reservorio de sus propias variantes del virus, el herpesvirus caprino 2 (CpHV-2) o el herpesvirus caprino 3 (CpHV-3) (Pesavento *et al*, 2019). La infección por AlHV-1 suele ocurrir por vía transplacentaria, por contacto directo o por inhalación de aerosoles. En el caso del OvHV-2, lo más habitual es que se produzca la transmisión por vía respiratoria, siendo muy improbable la infección por vía vertical o por ingestión de leche o calostro. El periodo de incubación varía

según el huésped y el tipo de virus (O'toole *et al*, 2014). Con frecuencia se dan infecciones latentes, que pueden tardar meses en llegar a causar síntomas clínicos.

Respecto a la patogenia, el virus muestra tropismo por los órganos linfoides. Se infiltra especialmente en nódulos linfáticos regionales y en el bazo, y estimula la proliferación de las células linfoblásticas. Provoca además una inflamación de los vasos sanguíneos que cursa con degeneración fibrinoide, hipertrofia e infiltración linfoide de la túnica media, que puede llegar a obstruir parcialmente la luz. Es típica también la necrosis de los epitelios (Plowright, 1986).

En la vaca la infección suele producirse por la convivencia con ovejas asintomáticas. Entre el ganado bovino la morbilidad resulta moderada, pero puede llegar a alcanzar una elevada letalidad. Lo más frecuente es que los animales padecan la forma aguda de la enfermedad, que suele ser de curso fatal. Causa fiebre alta y persistente, descarga nasal serosa o mucopurulenta y linfadenitis generalizada, y puede acompañarse además de alteraciones gastrointestinales, laminitis, dermatitis o meningo-encefalitis, que se manifiesta a modo de nistagmo, incoordinación o temblores musculares (O'toole *et al*, 2014).

En cuanto a las lesiones, se trata de cambios degenerativos o necróticos por infiltración masiva de linfocitos T, linfoblastos y macrófagos. Afectan a las mucosas de las regiones bucal y nasal, el tracto gastrointestinal, el aparato respiratorio y el tracto urinario. Además de la hiperplasia linfoide difusa y de las lesiones ulcerativas, la alteración más característica en el ganado bovino es una marcada inflamación vascular en arterias y venas de calibre medio, con hipertrofia del endotelio, necrosis fibrinoide de la túnica media e infiltración linfoide del tejido perivascular (Liggitt *et al*, 1980). Si sobreviven a la enfermedad, las lesiones vasculares propias de la arteritis proliferativa crónica permanecen, con distintos grados de recanalización (O'toole *et al*, 2014).

En el ganado ovino, reservorio del OvHV-2, no queda clara la relación entre la presencia del virus y la aparición de ciertas lesiones. Las vasculitis necrotizantes sistémicas son raras en la oveja, y en principio, estos animales son resistentes a desarrollar los signos típicos de la fiebre catarral maligna. No obstante, se han encontrado casos de ovinos infectados que presentan lesiones muy similares histológicamente a las consideradas típicas de poliarteritis nodosa. Por ello, no sería descartable pensar que la infección vírica persistente por OvHV-2 sea la causante en algunos casos de vasculitis necrotizante en esta especie, aunque no se desarrollos otros síntomas o lesiones asociadas (Pesavento *et al*, 2019).

#### **4. METODOLOGÍA**

En primer lugar, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica, con el fin de realizar un estudio exhaustivo de las características histológicas de la arteria aorta, así como de las patologías que más frecuentemente alteran la conformación de las paredes del sistema arterial en los animales domésticos, con especial hincapié en el caso de los rumiantes. Para ello se han consultado varios libros especializados en histología y patología veterinarias, así como distintas publicaciones científicas en bases de datos como PubMed o Science Direct, empleando para ello las siguientes palabras clave, o una combinación de ellas: *sheep, ruminant, ascending aorta, aortic arch, tunica media, atherosclerosis, medial arterial calcification, arterial hypertrophy, vasculitis* (oveja, rumiante, aorta ascendente, cayado aórtico, túnica media, ateroesclerosis, calcificación arterial media, hipertrofia arterial, vasculitis). El modelo que se ha seguido para indicar las referencias bibliográficas es el utilizado por el *Journal of Comparative Pathology*. (<https://www.journals.elsevier.com/journal-of-comparative-pathology>).

Por otra parte, se ha realizado un estudio comparativo a partir de muestras de la aorta de distintas especies: 6 animales de la especie ovina, 3 bóvidos, una cabra, 2 perros, 2 conejos, 4 équidos y un cerdo. Tras la necropsia de los animales de la especie ovina, se tomaron fotografías del cayado aórtico, con el fin de realizar un estudio del aspecto macroscópico de la superficie luminal.

En cuanto al estudio microscópico, se tomaron muestras de la aorta de las distintas especies, y fueron fijadas en formol al 10% durante 48 horas, para después ser incluidas en bloques de parafina. Con un micrótomo se realizaron varias secciones del tejido de 4 micras de espesor, y posteriormente fueron teñidas utilizando diversas técnicas, siguiendo los protocolos indicados por Kiernan (2015). Las tinciones empleadas fueron Hematoxilina-Eosina (HE) y, con el fin de complementar el análisis de las muestras, algunas tinciones especiales que permitían visualizar de forma más evidente ciertos componentes de la pared.

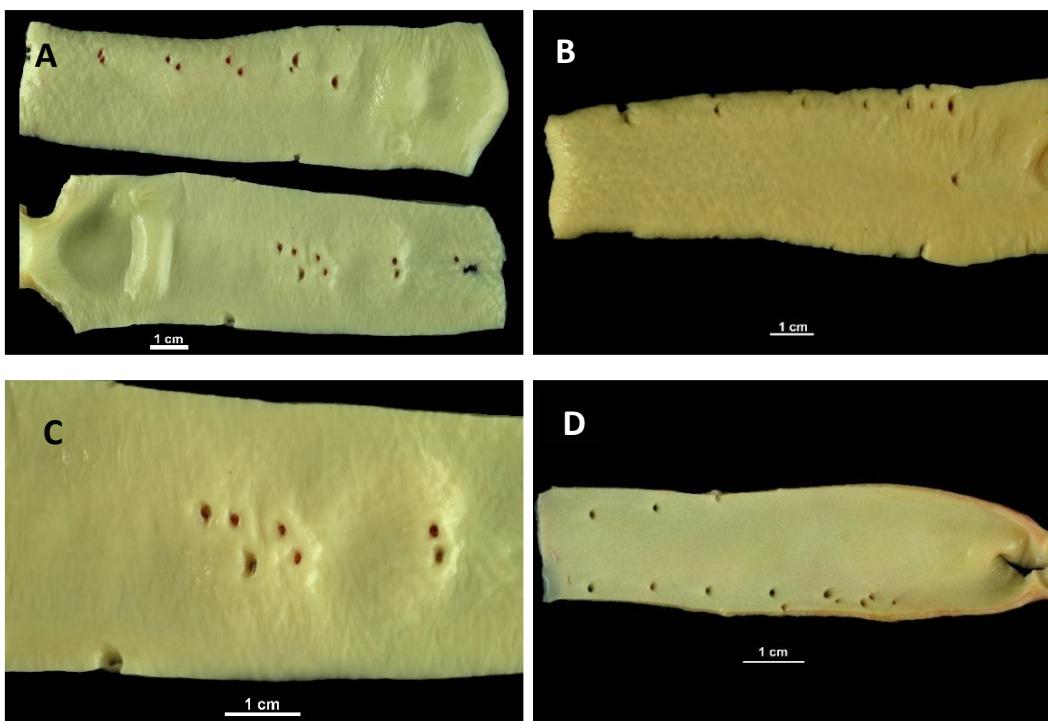
- **Tinción tricrómica de Masson:** permite una mejor visualización de las fibras de colágeno de tipo I. Dichas fibras quedan resaltadas en color azul-violáceo.
- **Tinción Orceína Van Gieson:** distingue las fibras elásticas del resto del tejido conjuntivo remarcándolas en tono rojizo.
- **Tinción de plata de metenamina:** su finalidad es la de destacar las fibras reticulares, tiñéndolas de color oscuro.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1. Estudio macroscópico

Tras realizar la necropsia de algunos animales de la especie ovina, y una vez seccionada la aorta en sentido longitudinal, resultaban evidentes a simple vista ciertos pliegues o arrugamientos que se destacaban sobre la superficie endotelial de la arteria (Figura 4 A-C). Todos los ovinos y los caprinos parecían presentar estas irregularidades en mayor o menor medida, afectando solo al segmento de la aorta más próximo a la salida del corazón (aorta ascendente y cayado aórtico).

En el resto de las especies domésticas que fueron observadas en la sala de necropsias, en cambio, la superficie luminal de la aorta mostraba un aspecto totalmente liso (Figura 4D), que es en principio el esperable en la cara interna de un vaso sanguíneo libre de patologías.



**Fig. 4 A-C)** Sección de aortas de ovejas adultas. Se observa un evidente arrugamiento de la superficie endotelial, que llegaba a ser palpable. **D)** Sección de la aorta de un perro. La superficie endotelial es de aspecto liso y de tacto completamente regular.

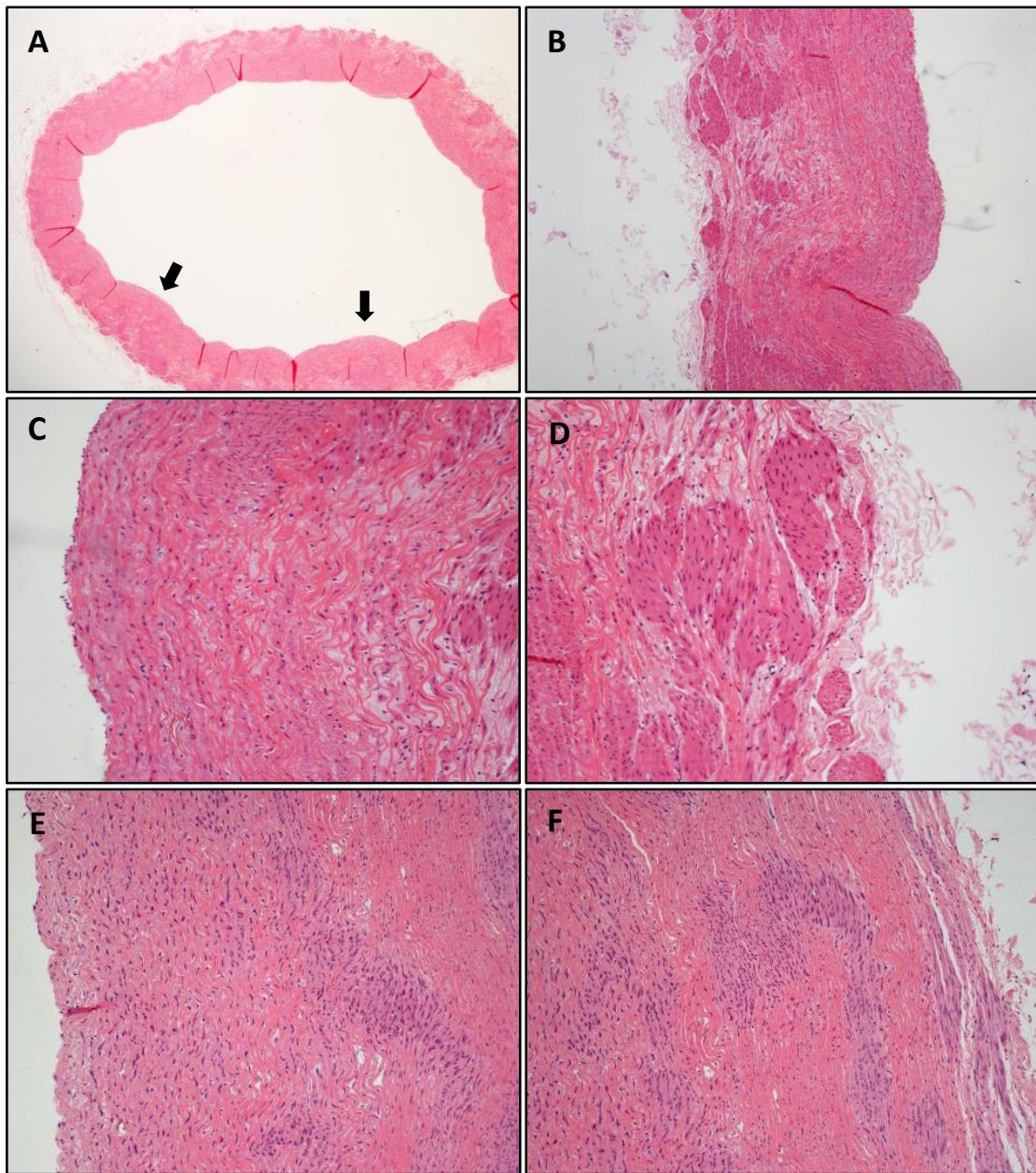
### 5.2. Estudio histopatológico

En la especie ovina, la arteria aorta demuestra una irregularidad constante en la túnica íntima en toda su sección (Figura 5A). En la túnica media se observó la presencia conspicua y constante de islas musculares, que parece influir en el arrugamiento de toda la pared (Figura

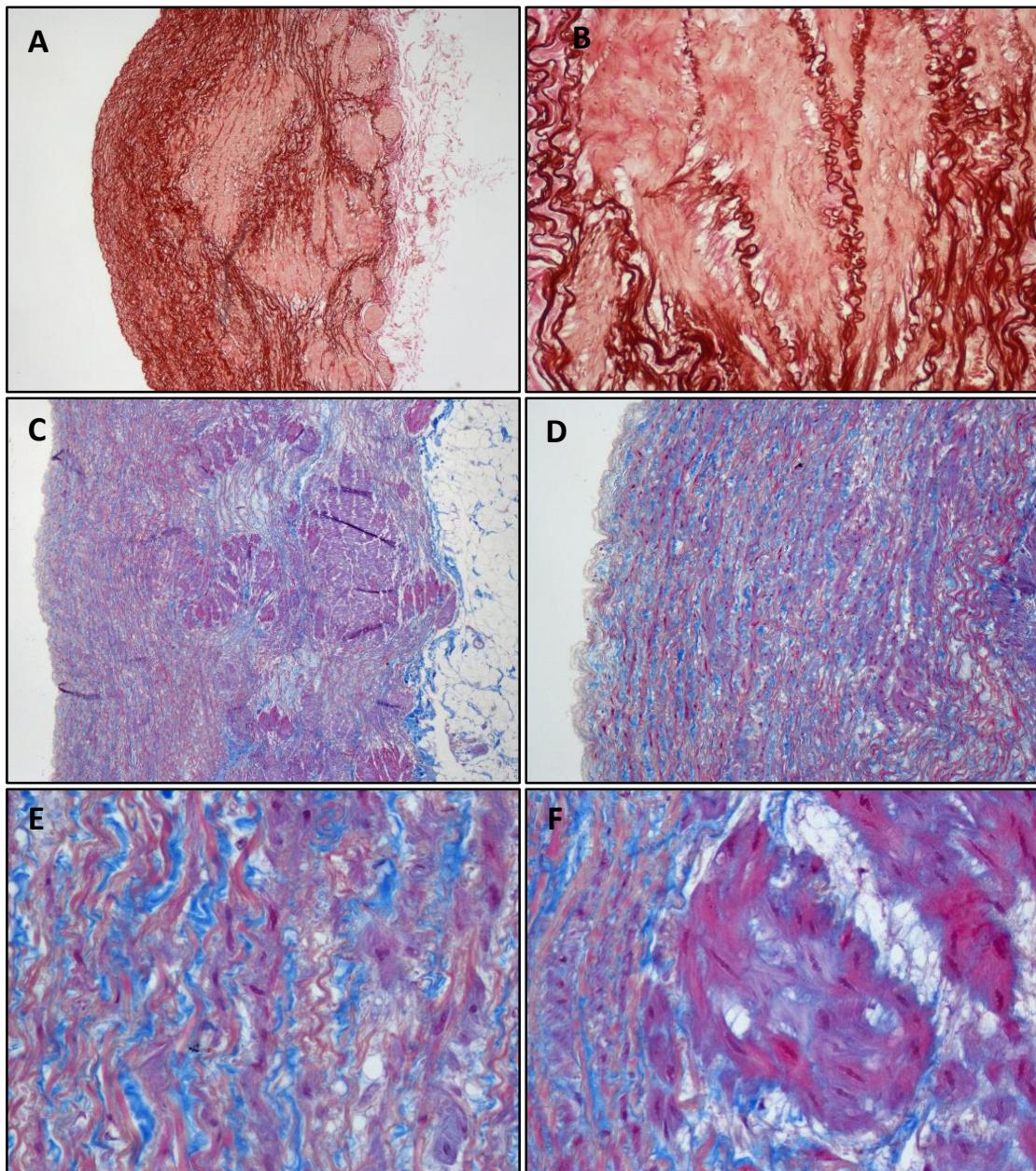
5B). Sin embargo, la disposición de las fibras de la túnica media no es la misma en todo su espesor: mientras que en la porción interior (aquella más cercana a la membrana elástica interna) las fibras musculares, las fibras elásticas y las fibras de colágeno se sitúan formando láminas concéntricas y uniformes (Figura 5C), el patrón histológico varía en la parte más externa. Cerca de la túnica adventicia, las fibras musculares de la túnica media se disponen formando islas de músculo liso, que interrumpen el transcurso laminar de las fibras elásticas y de colágeno (Figura 5D). Ocurre así en todos los animales de esta especie que han sido estudiados, si bien se pueden establecer ciertas diferencias dependiendo de la edad del animal: en los corderos, las islas musculares de la túnica media parecen estar menos desarrolladas en comparación con las que pueden encontrarse en el adulto (Figura 5F), lo cual podría reflejarse en el menor grado de arrugamiento de la superficie endotelial que se observó macroscópicamente en los animales jóvenes.

Para complementar el estudio histopatológico, se realizaron tinciones especiales. La tinción Orceína Van Gieson permitió una visualización más precisa de las fibras elásticas de la pared arterial, resaltándolas en rojo oscuro (Figura 6A). De este modo puede apreciarse más fácilmente la disposición del tejido conjuntivo en la parte más interna de la túnica media: las fibras elásticas son más abundantes en el área cercana a la membrana elástica interna, y se distribuyen de forma uniforme y ordenada en láminas concéntricas. Se observa también como, en la porción exterior de la túnica media, las islas musculares alteran esta disposición de las láminas elásticas, que se sitúan rodeando los conjuntos de fibras musculares lisas (Figura 6B). Con la tinción tricrómica de Masson se consiguió destacar la localización de las fibras de colágeno, al teñirse estas de color azulado. Esto permitió corroborar la disposición en capas concéntricas de las fibras elásticas y de colágeno en la parte interna de la túnica media (Figuras 6D, 6E), y confirmó la existencia de las islas musculares en la porción más cercana a la túnica adventicia (Figura 6C). Las fibras de tejido conectivo son menos abundantes en esta sección externa de la túnica media, y su trayecto se ve interrumpido por la presencia de las islas musculares (Figura 6F).

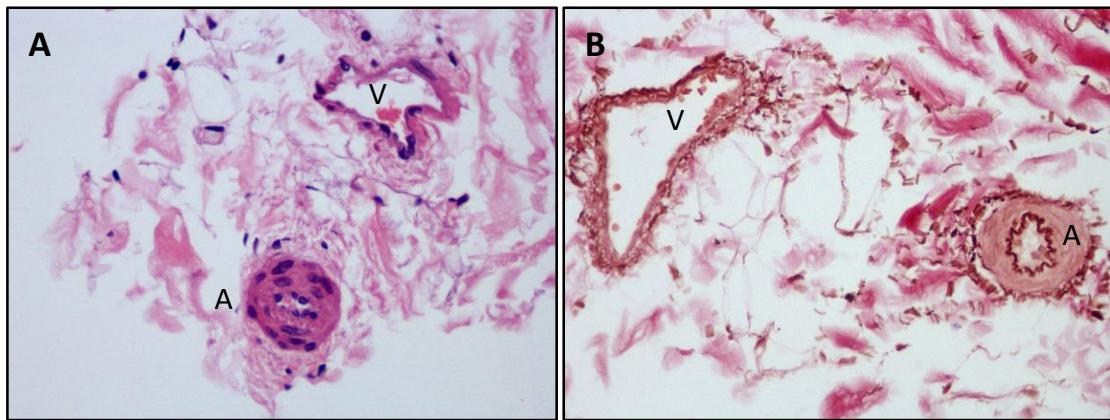
Cabe destacar la presencia de los *vasa vasorum*: pequeñas vérulas y arteriolas que llegan hasta la túnica adventicia y la parte más externa de la túnica media. Las arteriolas se distinguen claramente por poseer una notable túnica media de músculo liso, compuesta por 2 o 3 capas de fibras musculares (Figura 7A), y una membrana elástica interna muy bien definida (Figura 7B), de la cual carece la vérula.



**Fig. 5. Secciones de la aorta de ovinos, HE.** **A)** Oveja adulta. Marcadas irregularidades en la cara interna del vaso (flechas) (1x). **B)** Oveja adulta. Túnica íntima, túnica media y túnica adventicia. Islas musculares en túnica media (4x). **C)** Oveja adulta. Túnica íntima y túnica media. Fibras elásticas en láminas concéntricas (10x). **D)** Oveja adulta. Túnica media y túnica adventicia. Las islas musculares son muy evidentes en la parte más externa de la media (10x). **E)** Cordero. Túnica íntima y túnica media, fibras en paralelo (10x). **F)** Cordero. Túnica media y túnica adventicia. Se aprecian las islas de músculo en la porción externa de la media, pero resultan menos prominentes que en el adulto (10x).



**Fig. 6. Secciones de la aorta de ovejas adultas.** A) Túnicas íntima, media y adventicia. Las islas musculares se aprecian claramente en la túnica media externa (4x Orceína Van Gieson). B) Islas musculares de la túnica media. Las fibras elásticas (resaltadas en color rojo oscuro) se disponen alrededor del músculo liso (20x Orceína Van Gieson). C) Túnicas íntima, media y adventicia, islas musculares en la media (4x Masson). D) Túnicas íntima y media. Se aprecia la estructura laminar de las fibras en la parte interna de la túnica media, y la presencia de islas musculares interrumpiendo el transcurso de las fibras en la parte más externa (10x Masson). E) Porción interna de la túnica media. Las fibras musculares, elásticas y de colágeno siguen una disposición paralela y uniforme (40x Masson). F) Isla muscular en la porción externa de la túnica media. Se aprecian las fibras elásticas y de colágeno (en color azul) que rodean al músculo liso (40x Masson).

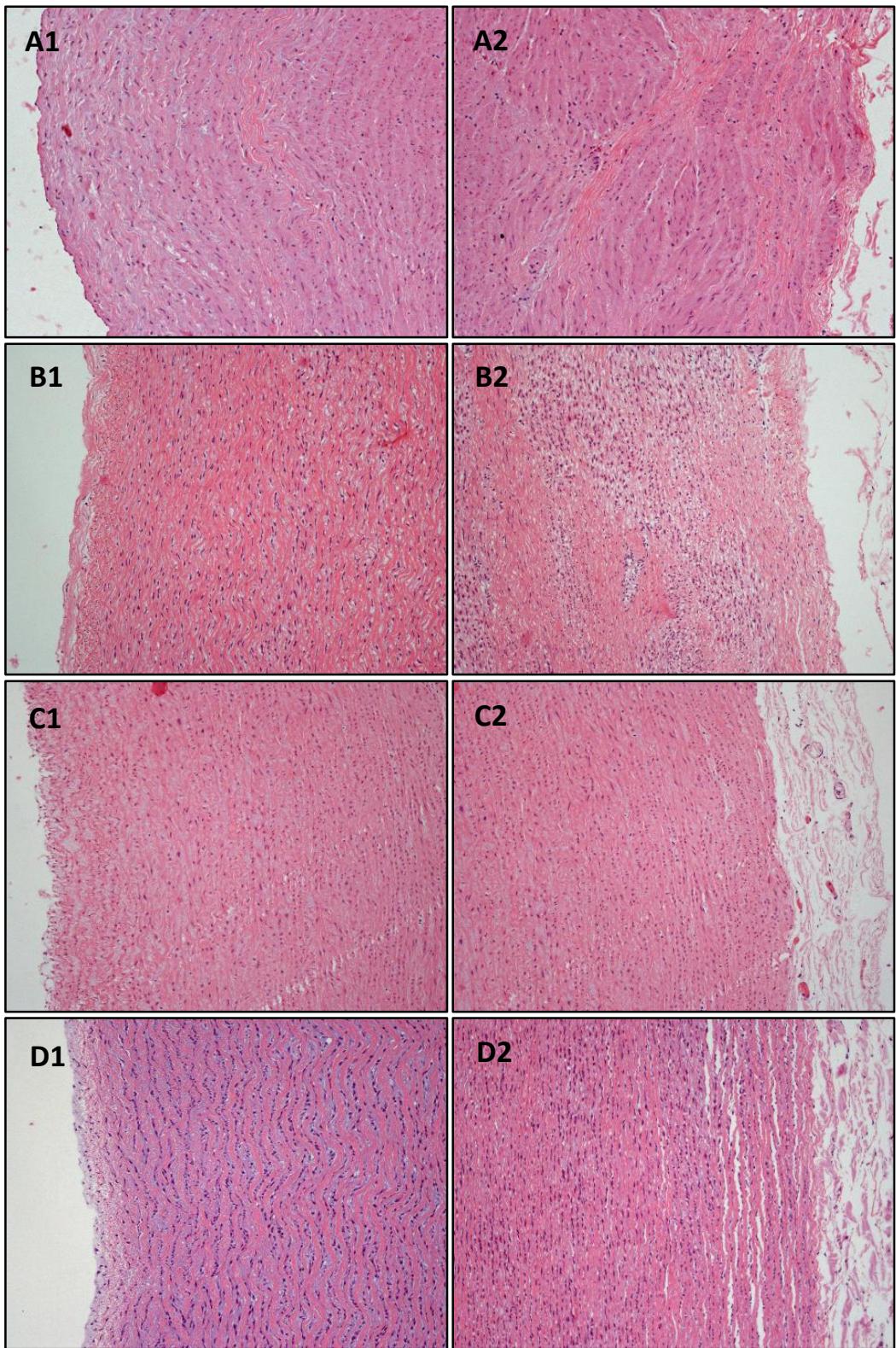


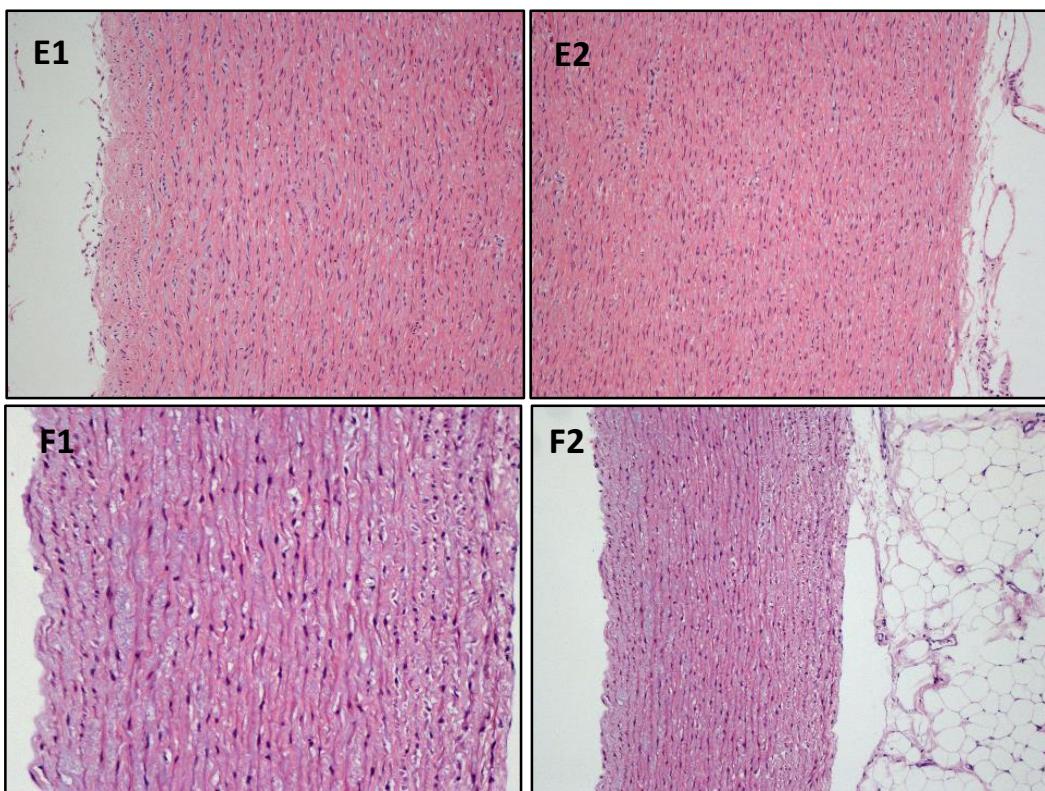
**Fig. 7. Oveja adulta. Vasa vasorum en la adventicia de la aorta.** **40x A)** Arteriola, de sección redondeada y con una marcada túnica media muscular, y vérula, con el lumen colapsado, y una pared mucho más delgada, sin músculo liso (HE). **B)** Arteriola, con marcada túnica muscular y la lámina elástica interna teñida de rojo oscuro, y vérula, con la luz colapsada y carente de membrana elástica interna (Orceína Van Gieson).

### 5.3. Estudio comparativo entre especies

Tanto la cabra como la vaca poseen una estructura histológica de la pared del cayado aórtico muy similar a la de la oveja. La parte de la túnica media en contacto con la membrana elástica interna presenta la ya mencionada ordenación uniforme y paralela de las fibras de tejido conectivo. En el área más externa de la túnica media puede observarse la presencia de las islas musculares, en torno a las cuales se sitúan las fibras elásticas y de colágeno. Estas islas de fibras musculares lisas son muy evidentes en la cabra (Figura 8A) y resultan quizás menos notorias en el ganado vacuno (Figura 8B). Estos hallazgos en la pared aórtica de los rumiantes coinciden con las observaciones realizadas por Knieriem (1967), Ogeng'o *et al* (2009) y Csibi *et al* (2017). Se desconoce si en los bóvidos la presencia de las islas musculares en la túnica media deriva en un arrugamiento del endotelio que resulta visible a simple vista, tal y como ocurre en ovino y caprino.

Todas las demás especies domésticas estudiadas (perro, équido, cerdo y conejo, Figura 8 C-F) presentan la conformación típica y esperable de la pared de una arteria. La túnica media muestra un aspecto uniforme a lo largo de todo su espesor, con las fibras elásticas, las fibras de colágeno y las fibras musculares lisas formando láminas concéntricas. Carecen de la presencia de islas musculares, lo cual se traduce en una apariencia regular y ordenada de todas las capas de la pared, y en la ausencia de arrugamientos o deformaciones visibles en la superficie endotelial del cayado aórtico, tanto a nivel microscópico como a nivel macroscópico.





**Fig. 8. Secciones de la aorta de distintas especies. 10x HE (En todos los pares de fotos, la túnica intima está situada a la izquierda de la foto 1, y la túnica adventicia a la derecha de la foto 2).** A 1-2) Cabra adulta. Islas musculares en la porción externa de la túnica media. B 1-2) Ternero de 1 día. Islas musculares en la porción externa de la túnica media. C 1-2) Perro de 2 meses. D 1-2) Équido de 15 días. E 1-2) Porcino. F 1-2) Conejo. 8 C-F) En perro, caballo, cerdo y conejo no se observa la presencia de islas musculares en la túnica media.

## 6. CONCLUSIONES

1. En los rumiantes domésticos, la presencia de islas musculares en la parte externa de la túnica media es una característica normal de la pared del cayado aórtico.
2. En ovino, y posiblemente también en caprino, las islas musculares ocasionan una modificación en la estructura de la aorta que se refleja en una irregularidad en el endotelio, observable macroscópicamente.
3. Se desconoce si estas islas desempeñan algún tipo de papel en las propiedades mecánicas del vaso y la regulación del flujo sanguíneo, o si se trata simplemente de una particularidad anatómica propia de los rumiantes.
4. En perros, caballos, conejos y cerdos, la estructura de la arteria aorta presenta un ordenamiento paralelo de las fibras sin presencia de islas musculares, lo que se refleja en la apariencia totalmente lisa de la superficie endotelial.

## **CONCLUSION**

1. In domestic ruminants, the presence of muscle islands in the outer zone of the tunica media is a normal trait of the aortic arch wall.
2. In sheep, and probably also in goats, muscle islands cause an alteration of the aorta structure, which leads to grossly visible folding of the endothelium.
3. It remains unknown whether these islands play a significant role in vascular mechanical properties and flow regulation, or if they are just a typical anatomical feature of ruminants.
4. In dogs, horses, rabbits and pigs, the aorta shows a parallel alignment of connective fibers and a lack of muscle islands, which results in the smooth appearance of the luminal surface.

## **7. VALORACIÓN PERSONAL**

La realización de este Trabajo de Fin de Grado me ha dado la oportunidad de explorar un tema poco conocido e intentar abordarlo desde un punto de vista científico. Ha sido también una manera de mejorar mis capacidades a la hora de seleccionar y gestionar la información disponible, y de ahondar en el manejo de bases de datos científicas y en el empleo de referencias bibliográficas, lo cual resultará sin duda muy útil para mi futura actividad profesional.

Este trabajo me ha permitido ampliar mis conocimientos acerca de la estructura histológica de los vasos, y también ha supuesto un acercamiento a las patologías más frecuentes que afectan al sistema arterial, algunas de las cuales son especialmente relevantes a día de hoy, tanto en la especie humana como en los animales domésticos. Ha servido además para proporcionarme los conocimientos básicos para realizar una descripción histológica. En cuanto a la búsqueda de información en el caso concreto de los rumiantes, ha supuesto un reto muy interesante, dada la escasez de bibliografía al respecto, y a mí parecer el resultado ha sido satisfactorio y enriquecedor para mi formación como veterinaria.

Para terminar, me gustaría dar las gracias a mis directores, Lluís Luján y Ricardo de Miguel, por su paciencia, sus consejos y su total disposición a la hora de resolver cualquier duda que ha podido surgir durante el desarrollo de este trabajo. Agradecer también a Ricardo y a Leonor Puzol por haber proporcionado las fotos para el estudio histopatológico, y a Ana Rodríguez, que participó enormemente en la recogida y la organización de las muestras.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- Akhtar R, Graham HK, Derby B, Sherratt MJ, Trafford AW et al. (2016) Frequency-modulated atomic force microscopy localises viscoelastic remodelling in the ageing sheep aorta. *Journal of the Mechanical Behaviour of Biomedical Material*, 64, 10-17.
- Armstrong ML, Heistad DD (1987) Animal models of atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 85 (1), 15-23.
- Bacha WJ, Bacha LM (2000) *Color Atlas of Veterinary Histology*, 2<sup>nd</sup> Edit., Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, pp. 57-65.
- Banks WJ (1986) *Histología Veterinaria Aplicada*, El Manual Moderno, México D.F., pp. 364-370.
- Bisgard GE (1977) Pulmonary hypertension in cattle. *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine*, 21, 151-172.
- Browne LE, Carter TD, Levy JK, Snyder PS, Johnson CM (2005) Pulmonary arterial disease in cats seropositive to Dirofilaria immitis but lacking adult heartworms in the heart and lungs. *American Journal of Veterinary Research*, 66, 1544-1549.
- Buszman PP, Milewski KP, Roleder T, Jelonek M, Polczyk F et al. (2019) Local intravascular delivery of low-density-lipoprotein cholesterol corresponds with increased intimal thickening in a healthy porcine coronary model: a prelude to development of a model of atherosclerosis. *Advances in Interventional Cardiology*, 15 (1), 81-90.
- Chanda J, Kurabayashi R, Abe T (1997) Valved conduit in the descending thoracic aorta in juvenile sheep: a useful, cost-effective model for accelerated calcification study in systemic circulation. *Biomaterials*, 18 (19), 1317-1321.
- Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV (2015) Vascular smooth muscle cell in atherosclerosis. *Acta Physiologica*, 214 (1), 33-50.
- Clark TE, Lillie MA, Vogl AW, Gosline JM, Shadwick RE (2015) Mechanical contribution of lamellar and interlamellar elastin along the mouse aorta. *Journal of Biomechanics*, 48 (13), 3599-3605.
- Crawford MA, Foil CS (1989) Vasculitis: clinical syndromes in small animals. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian*, 11, 400-415.
- Csibi D, Gal, AF, Ratiu C, Miclaus V (2017) Structural features in tunica media of the aorta in lamb. *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Veterinary Medicine*, 74.
- Cuende E (2013) Vasculitis necrotizantes sistémicas. Vasculitis asociadas a ANCA. *Medicine*, 11 (33), 2021-2028.
- De Laforcade AM (2012) Diseases associated with thrombosis. *Topics in Companion Animal Medicine*, 27, 59-64.
- Falk T, Jönsson L, Olsen LH, Pedersen HD (2006) Arteriosclerotic changes in the myocardium, lung, and kidney in dogs with chronic congestive heart failure and myxomatous mitral valve disease. *Cardiovascular Pathology*, 15, 185-193.
- Ferreras MC, Benavides J, Fuertes M, García-Pariente C, Muñoz M (2013) Pathologic features of systemic necrotizing vasculitis (polyarteritis nodosa) in sheep. *Journal of Comparative Pathology*, 149, 74-81.
- Fishbein GA, Fishbein MC (2009) Arteriosclerosis: rethinking the current classification. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 133, 1309-1316.
- Furie MB, Mitchell RN (2012) Plaque attack: one hundred years of atherosclerosis. *American Journal of Pathology*, 180 (6), 2184-2187.

- Galkina E, Ley K (2009) Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *Annual Review of Immunology*, 27, 165-197.
- Guyton JR1, Klemp KF (1992) Early extracellular and cellular lipid deposits in aorta of cholesterol-fed rabbits. *American Journal of Pathology*, 141 (4), 925-936.
- Hughes LB, Bridges SL Jr (2002) Polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis: etiologic and diagnostic considerations. *Current Rheumatology Reports*, 4, 75-82.
- Kelly DF (1989) Classification of naturally occurring arterial disease in the dog. *Toxicologic Pathology*, 17 (1 Pt 2), 77-93.
- Kiernan JA (2015) *Histological and Histochemical Methods. Theory and Practice*, 5<sup>th</sup> Edit., Scion Publishing, Banbury.
- Knieriem HJ (1967) Electron-microscopic study of the bovine arteriosclerotic lesions. *The American Journal of Pathology*, 50 (6), 1035-1065.
- Kubíková T, Kochová P, Brázdil J, Špatenka J, Burkert J et al. (2017) The composition and biomechanical properties of human cryopreserved aortas, pulmonary trunks, and aortic and pulmonary cusps. *Annals of Anatomy*, 212, 17-26.
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK (2011) Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*, 473, 313.
- Liggitt HD, DeMartini JC (1980) The pathomorphology of malignant catarrhal fever. *Veterinary Pathology*, 17, 73-83.
- Lim S, Park S (2014) Role of vascular smooth muscle cell in the inflammation of atherosclerosis. *BMB Reports*, 47 (1), 1-7.
- Maxie MG (2016) *Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals: Volume 3*, 6<sup>th</sup> Edit., Elsevier, St. Louis, pp. 54-71.
- McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, Tracy RE, Malcom GT, Herderick EE et al (2000) Association of coronary heart disease risk factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation*, 102, 374-379.
- Milutinović A, Šuput D, Zorc-Plesković R (2019) Pathogenesis of atherosclerosis in the tunica intima, media, and adventitia of coronary arteries: An updated review. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 27.
- Moon I, Jin KN, Kim HL, Suh HJ, Lim WH et al. (2019) Association of arterial stiffness with aortic calcification and tortuosity. *Medicine*, 98 (33), 16802.
- Newman JH, Holt TN, Hedges LK, Womack B, Memon SS et al. (2011) High altitude pulmonary hypertension in cattle (brisket disease): candidate genes and gene expression profiling of peripheral blood mononuclear cells. *Pulmonary Circulation*, 1, 462-469.
- Ogeng'o JA, Malek AK, Kiama S, Olabu BO (2009) Muscle "Islands" in the tunica media of the goat thoracic aorta. *Brazilian Journal for Morphological Science*, 171-175
- Ogeng'o JA, Malek AK, Kiama (2010) Regional differences in aorta of goat (*capra hircus*). *Folia Morphologica*, 69, 253-257.
- Orsi AM, Stefanini MA, Crocci AJ, Simões K, Ribeiro AA (2004) Some segmental features on the structure of the aortic wall of the dog. *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 33 (3), 131-134.
- O'Toole D, Li H (2014) The pathology of malignant catarrhal fever, with an emphasis on Ovine Herpesvirus 2. *Veterinary Pathology*, 51 (2) 437-452.

- Panh L, Lairez O, Ruidavets JB, Galinier M, Carrié D et al. (2017) Coronary artery calcification: from crystal to plaque rupture. *Archive of Cardiovascular Diseases*, 110 (10) 550-561.
- Pauling RC, Speidel SE, Thomas MG, Holt TN, Enns RM (2018) Evaluation of moderate to high elevation effects on pulmonary arterial pressure measures in Angus cattle. *Journal of Animal Science*, 30.
- Pesavento PA, Cunha CW, Li H, 4, Jackson K, O'Toole D (2019) In situ hybridization for localization of Ovine Herpesvirus 2, the agent of sheep-associated malignant catarrhal fever, in formalin-fixed tissues. *Veterinary Pathology*, 56 (1) 78-86.
- Pesavento PA, Dange RB, Ferreras MC, Dasjerdi A, Pérez V et al. (2019) Systemic necrotizing vasculitis in sheep is associated with Ovine Herpesvirus 2. *Veterinary Pathology*, 56 (1) 87-92.
- Pescatore LA, Gamarra LF, Liberman M (2019) Multifaceted mechanisms of vascular calcification in aging. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 39 (7), 1307-1316.
- Peters BS, Kuttler B, Beineke A, Lorenz G, Thiele A et al. (2010). The renin-angiotensin system as a primary cause of polyarteritis nodosa in rats. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 14 (6a) 1318–1327.
- Pidkovka NA, Cherepanova OA, Yoshida T, Alexander MR, Deaton RA et al. (2007) Oxidized phospholipids induce phenotypic switching of vascular smooth muscle cells in vivo and in vitro. *Circulation Research*, 101 (8), 792-801.
- Plowright W (1986) Fiebre catarral maligna. *Scientific and Technical Review of the Office International des Epizooties*, 4, 939-958.
- Pulliero A, Godschalk R, Andreassi MG, Curfs D, Van Schooten FJ et al. (2018) Environmental carcinogens and mutational pathways in atherosclerosis. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 218 (3), 293-312.
- Rogers WA, Bishop SP, Rohousky MW (1971) Pulmonary artery medial hypertrophy and hyperplasia in conventional and specific-pathogen-free cats. *American Journal of Veterinary Research*, 32, 767-774.
- Ross R (1999) Atherosclerosis—an inflammatory disease. *The New England Journal of Medicine*, 340, 115-126.
- Salvadori C, Vezzosi T, Marchetti V, Cantile C (2019) Polyarteritis Nodosa in a cat with involvement of the central and peripheral nervous systems. *Journal of Comparative Pathology*, 167, 6-11.
- Schwarz T, Sullivan M, Stork CK, Willis R, Harley R et al. (2002) Aortic and cardiac mineralization in the dog. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 43, 419-442.
- Snyder PW, Kazacos EA, Scott-Moncrieff JC, HogenEsch H, Carlton WW (1995) Pathologic features of naturally occurring juvenile polyarteritis in Beagle dogs. *Veterinary Pathology*, 32, 337-345.
- Son WC (2004) Idiopathic canine polyarteritis in control beagle dogs from toxicity studies. *Journal of Veterinary Science*, 5, 147-150.
- Tegos T, Sohail M, Sabetai M, Robles P, Akbar N, Pare G et al. (2000) Echomorphologic and histopathologic characteristics of unstable carotid plaques. *American Journal of Neuroradiology*, 21, 1937-1944.
- Vanhoutte PM (2009). Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*, 73, 595-601.
- Viallard JF, Vergier B, Lazaro E, Greib C, Pellegrin JL (2019). Cutaneous necrotizing small-vessel vasculitis induced by acute hepatitis E. *Clinical Case Report*, 7 (8), 1539-1541.
- Whitney JC (1976) Some aspects of the pathogenesis of canine arteriosclerosis. *The Journal of Small Animal Practice*, 17, 87-97.

Williams KJ (2003) Coronary arteriosclerosis with myocardial atrophy in a 13-year-old dog. *Veterinary Pathology*, 40, 695-697.

Wolinsky H, Glagov S (1967) A lamellar unit of aortic medial structure and function in mammals. *Circulation Research*, 20, 99-111.

Xenoulis PG, Steiner JM (2010) Lipid metabolism and hyperlipoproteinemia in dogs. *Veterinary Journal*, 183 (1), 12-21.

Zachary JF (2017) *Pathologic Basis of Veterinary Disease*, 6<sup>th</sup> Edit., Elsevier, St. Louis, pp. 561-605.

Figuras:

**Figura 1:** Mammary gland, physiology and anatomy. [[http://www.groupeesa.com/ladmec/bricks\\_modules/brick01/co/ZBO\\_Brick01\\_4.html](http://www.groupeesa.com/ladmec/bricks_modules/brick01/co/ZBO_Brick01_4.html)]

**Figura 2:** Science Photo Library. The arterial wall.  
[<https://www.sciencephoto.com/media/198834/view/the-arterial-wall>]