

Vol. 13

Veterinaria Cuyana

2018
2019

Publicación de la Facultad de Veterinaria. Universidad Católica de Cuyo (San Luis) Argentina

ISSN 1850-0900 impresa ISSN 1850-356X electrónica



VC

Veterinaria Cuyana



Editor Responsable

José La Malfa

Director

Gustavo Giboin

Comité Editorial

(Carrera de Veterinaria)

Bibiana Brihuega

Mario Brusa

Raúl Cerdá

Enrique Félix Costa

Beatriz Del Curto

Paula Lorena Martín

Nora Mestorino

Alejandro Palacios

Carlos Rossanigo

Liliana Sánchez

Luis Samartino

César Savignone

Alejandra Stornelli

Nestor Oscar Stanchi

Vol. 13 Año 2018/19

Publicación de la
Facultad de Ciencias Veterinarias
Universidad Católica de Cuyo (San Luis) Argentina

Versión impresa ISSN 1850-0900

versión en línea ISSN 1850-356X

ISBN 978-950-559-218-0

Dirección postal

Veterinaria Cuyana
Felipe Velázquez 471 (D5702GZI)
San Luis, Argentina

Evaluadores de trabajos de Veterinaria Cuyana

La revista Veterinaria Cuyana consulta
distintos expertos en las áreas temáticas de
cada trabajo.

Agradecemos el trabajo desinteresado de
los evaluadores.

La revista Veterinaria Cuyana es una publicación anual de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Católica de Cuyo, Argentina. Está destinada a la difusión de trabajos científicos, de revisión e información institucional de esta y de otras instituciones.

The Journal Veterinaria Cuyana is a annual publication of the School of Veterinary Sciences of the Catholic University of Cuyo, San Luis, Argentina. It is destined to the diffusion of scientific reports in the field of the Veterinary Sciences, generated in this and in other institutions.



AUTORIDADES Universidad Católica de Cuyo

Gran Canciller

Arzobispo Mons. Jorge Eduardo Lozano

Rector: *Dr. Claudio Larrea*

Vicerrector San Luis: *Abogada Melina Maluf Martínez*

Vicerrector San Juan: *Lic. María Laura Simonassi*

Decano de la Facultad de Derecho y Ciencias Sociales San Luis:
Abogada Carina Fernández

Decano de la Facultad de Ciencias Económicas y Empresariales San Luis:
Lic. Mg. Alejandro Guzmán Stefanini

Decano de la Facultad de Ciencias Médicas San Luis: *Dra. Margarita Mc Michael*

Secretaria Académica de la Facultad de Filosofía y Humanidades:
Dra. Susana Galbiati

AUTORIDADES Facultad de Ciencias Veterinarias Sede San Luis

Decano de la Facultad de Ciencias Veterinarias: **Med.Vet. José La Malfa**

Secretaria Académica: **Méd.Vet. Paula Frigerio**

Coordinador de Investigación: **Méd.Vet. Mag. Gustavo Giboin**

Coordinador de Extensión: **Méd.Vet. Maricel Bianchi**

Directora de Carrera: **Méd.Vet. Josué Lorenzatti**

© Las opiniones expresadas por los autores que contribuyen a esta revista no reflejan necesariamente las opiniones de este medio, ni de las entidades que la auspician o de las instituciones a que pertenecen los autores.

Queda prohibida la reproducción total o parcial por cualquier metodología del material impreso en esta revista sin el consentimiento expreso del Editor. Está autorizada la reproducción con fines académicos o docentes mencionando la fuente.

Los nombres comerciales están destinados para la identificación y no implica el respaldo directo o indirecto de la Nación Argentina ni de los países respectivos de donde provengan los trabajos; tampoco se garantizan ni respaldan los productos promocionados en los avisos de publicidad.

Todos los trabajos publicados en Veterinaria Cuyana son sometidos a revisores externos.

El Editor se reserva el derecho de editar los artículos para clarificarlos y modificarles el formato para adecuarlos al estilo de Veterinaria Cuyana.

All articles published in Veterinaria Cuyana are submitted to external scientific peer-reviewers.

The Editor reserves the right to edit articles for clarity and to modify the format to fit the publication style of Veterinaria Cuyana

Revista indizada en el BINPAR del Caicyt-Conicet

Los artículos se pondrán a disposición del público para que haga de ellos un uso justo y respetuoso de los derechos de autor, cumpliendo las condiciones de la licencia de uso Creative Commons CC-BY-NC-ND.



ÍNDICE VOL 13 2018/19

Trabajos originales

Caracterización productiva de cinco poblaciones sintéticas de gallinas reproductoras camperas. Canet ZE, Romera BM, Librera JE, Dottavio AM, Di Masso RJ. 5-17

Dimensiones de las fibras densas externas del flagelo espermático caprino (*Capra hircus*). Faisal F, Laplace R, Soto AT, Migliorisi L, Gómez V, Jurado S. 18-22

Revisiones

La mastitis subclínica en cabras lecheras, uso de antibióticos e implicancias en la salud pública y producción. Revisión bibliográfica. Giboin GA, Stanchi NO, Mestorino N. 23-38

Casos clínicos

Dioctofimosis renal bilateral: presentación de un caso clínico. Borrelli SO. 39-46

Tesinas de grado

Evaluación de la eficacia analgésica intraoperatoria, de dipirona, durante la tracción del pedículo ovárico, en hembras caninas sometidas a ovariectomía. Castro Becerra AC. 47-59

Reproducción experimental de la calcinosis enzoótica caprina ante presunta intoxicación por "*Solanum stuckertii* Bitter" en conejos en cautiverio. Parnisari EP. 60-88

Instrucciones a los autores. 89-91

CARACTERIZACIÓN PRODUCTIVA DE CINCO POBLACIONES SINTÉTICAS DE GALLINAS REPRODUCTORAS CAMPERAS

**Dra. Zulma Edith Canet^{1,2}, Esp. Bernardo Martín Romera²,
BU José Ernesto Librera^{1,2}, Dra. Ana María Dottavio^{2,3},
Dr. Ricardo José Di Masso RJ^{2,3}**

¹Sección Avicultura. Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA). EEA Pergamino “Ing. Agr. Walter Kugler”. CC 31 (B2700WAA) Pergamino. ²Cátedra de Genética. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de Rosario. Ovidio Lagos y Ruta 33. (S2170HGJ) Casilda. Carrera del Investigador Científico-Universidad Nacional de Rosario (CIC-UNR)
E-mail: canet.zulma@inta.gob.ar

RESUMEN: *El pollo Campero INTA es un tipo de ave de lento crecimiento apto para sistemas semi-intensivos que preservan el bienestar animal, cuya modalidad de producción está protocolizada. En su versión tradicional es un cruzamiento simple entre la sintética paterna AS y la sintética materna E. Además de la sintética E se cuenta con otras cuatro poblaciones sintéticas maternas que representan un material poco utilizado en tanto no forman parte de cruzamientos específicos destinados a la producción de pollos camperos. El objetivo de este trabajo fue caracterizar integralmente las cinco poblaciones sintéticas por su aptitud como progenitores maternos para la producción de pollos camperos, a través de la evaluación de su comportamiento productivo y reproductivo. Los resultados muestran que, con particularidades propias de cada una de ellas, todas presentan potencialidad para ser utilizadas con la finalidad propuesta. Si bien el esquema de cruzamientos clásico para la producción de este tipo de aves para carne sólo involucra dos genotipos, la utilización de un cruzamiento simple entre sintéticas como progenitor femenino de un cruzamiento final de tres vías, permitiría hacer uso de potenciales efectos heteróticos revirtiendo así la depresión endogámica de estas poblaciones a la vez que las revalorizaría como recurso genético propio.*

Palabras clave: crecimiento, uniformidad, postura, peso del huevo, condición corporal

PRODUCTIVE CHARACTERIZATION OF FIVE COMPOSITE POPULATIONS OF FREE-RANGE BREEDING HENS

ABSTRACT: *Campero INTA is a type of slow-growing bird suitable for semi-intensive systems that preserve animal welfare, whose production is protocolized. In its traditional version it is a two-way cross between the paternal composite population AS and the maternal composite population E. In addition to E, there are four other maternal composite populations that represent a not widely used genetic resource as long as they are not involve in specific crosses destined to produce free-range chickens. The aim of this work was to fully characterize these five synthetic populations for their aptitude for the production of free range chickens through the evaluation of their productive and reproductive behavior. The results show that, with specific characteristics of each of them, all are potentially useful for the aforementioned purpose. Although the classic crossing scheme for producing this type of meat birds only involves two genotypes, the use of a two-way cross between composite populations as the female parent of a three-way terminal cross would allow to make use of potential heterotic effects thus reversing the inbreeding depression shown by these populations at the same time that would revalue them as a genetic resource.*

Key-words: growth, uniformity, egg production, egg weight, body condition

INTRODUCCIÓN

La producción pecuaria de los países en desarrollo se ha llevado a cabo tradicionalmente bajo la modalidad de sistemas extensivos multi-propósito. El avance de la “revolución pecuaria” produjo aceleradas transformaciones en estos sistemas²⁷ estimándose que en los próximos años la demanda global por todo tipo de carne duplicará los valores actuales convirtiendo a los países “del Sur” en los principales productores y abastecedores tanto de éste como de otros productos de origen animal. Estos hechos han ido modificando los sistemas de crianza que pasaron de la producción de animales para múltiples propósitos y suministro local de alimentos a sistemas en los cuales los animales se crían en condiciones intensivas y se destinan a la exportación⁷. La avicultura argentina reproduce, al menos en parte, este modelo. Siguiendo la tendencia mundial, las aves con aptitud doble propósito fueron reemplazadas por otras especializadas en la producción de huevos o de carne. En esta última, tuvo lugar una integración vertical creciente desde la producción de reproductores, alimento balanceado y otros insumos a la faena, el procesado y la comercialización de las aves. A comienzos de la década de 1990 surgió en nuestro país una alternativa productiva con la intención de armonizar aspectos tecnológicos, requerimientos animales y calidad diferenciada del producto final. El pollo “Campero INTA”, similar al “Label Rouge” francés²⁴ y al “Free Range” inglés¹, es un ave de lento crecimiento apta para sistemas semi-intensivos que preservan el bienestar animal, cuya modalidad de producción está protocolizada². Su pretensión no es competir con el pollo parrillero industrial, sino convertirse en un producto con valor agregado destinado a consumidores que demandan alimentos generados en condiciones más naturales, que tomen en consideración el bienestar animal. Como tal, el pollo campero representa una alternativa de diversificación para pequeños productores a la vez que un material genético con mayor variabilidad y rusticidad, adaptado a condiciones de cría más diversas, apto para su distribución en el marco de planes de asistencia a grupos familiares con necesidades básicas insatisfechas⁹. El objetivo de este trabajo fue caracterizar integralmente cinco poblaciones sintéticas de gallinas por su aptitud como progenitores maternos para la producción de pollos camperos a través de la evaluación de su comportamiento productivo y

reproductivo. Las mismas poblaciones han sido caracterizadas previamente a través del comportamiento productivo de sus progenies^{10,11,12}.

MATERIALES Y MÉTODOS

Aves

Se evaluaron hembras pertenecientes a cinco poblaciones sintéticas de gallinas (A, E, CE, DE y ES) utilizadas como genotipo materno en cruzamientos destinados a la producción de pollos camperos. La constitución genética de dichas poblaciones sintéticas es (Bonino, comunicación personal): Sintética A [75 % Cornish Colorado 25 % Rhode Island Red], Sintética E [50 % Cornish Colorado 50 % Rhode Island Red], Sintética CE [50 % Ross 25 % Cornish Colorado 25 % Rhode Island Red], Sintética DE [50 % Hubbard 25 % Cornish Colorado 25 % Rhode Island Red] y Sintética ES [87,5 % Cornish Colorado 12,5 % Rhode Island Red]. Estas poblaciones se generaron por cruzamientos dirigidos en el Núcleo Genético de la Sección Avicultura en la EEA INTA Pergamino, donde se mantienen en la actualidad, cerradas y con bajo número efectivo.

Manejo general

Las aves se criaron como un único grupo, en confinamiento, con una densidad inicial de 20 animales por m². A las 12 semanas de edad, las hembras se trasladaron al alojamiento definitivo de reproductores, en compartimientos separados para cada grupo genético (n=100 aves por grupo), donde permanecieron en control hasta las 50 semanas. A las 20 semanas de edad se agregaron, en cada compartimiento, 11 gallos contemporáneos del correspondiente grupo genético los que fueron reemplazados en su totalidad cada 70 días. Todas las aves recibieron alimento balanceado [Cría: nacimiento/8 semanas; Crecimiento: 9/16 semanas; Pre-postura: semana 17 hasta el 5 % de postura y Postura: desde el 5 % de postura hasta la finalización del ciclo] y el plan sanitario establecido en el protocolo respectivo². La alimentación fue *ad libitum* en las primeras cuatro semanas. A partir de ese momento y hasta la semana 19, las hembras se alimentaron de acuerdo a una curva de provisión de alimento semanal. Para la etapa de pre-postura entre las 20 y las 24 semanas el suministro de alimento acompañó al aumento de peso. La asignación de alimento a partir de la semana 24 se basó en el aumento de peso y la respuesta productiva de las aves hasta que

éstas alcanzaron el 35 % de postura, momento a partir del cual se estabilizó la cantidad de alimento suministrado.

Patrón de crecimiento

Todas las aves fueron pesadas individualmente a intervalos semanales entre el nacimiento y las 50 semanas de edad. Los datos longitudinales peso corporal-edad cronológica se ajustaron por regresión no lineal con la función sigmoidea de Gompertz¹⁵ $W_t = A \exp(-b \exp(-kt))$, donde:

- W_t = peso corporal (g) en el tiempo t
- A = peso corporal maduro o asintótico (g), valor de W_t cuando $t \rightarrow \infty$
- b = parámetro de posición, constante de integración sin significado biológico
- k = tasa de maduración para peso corporal
- t = edad cronológica en semanas

Uniformidad en peso corporal

La uniformidad en peso corporal de cada grupo genético se estimó a intervalos semanales durante todo el ciclo, utilizando como indicador el valor del coeficiente de variación [desvío estándar fenotípico relativizado por el valor del promedio del carácter y expresado como porcentaje]²⁶. El comportamiento dinámico del indicador de uniformidad, en las diferentes poblaciones, se caracterizó tomando como base una escala con cuatro categorías utilizada por una compañía comercial²³: muy uniforme (MU) = $CV < 8\%$; uniforme (U) = $8\% < CV < 10\%$; uniformidad moderada (UM) = $10\% < CV < 12\%$ y uniformidad deficiente (UD) = $CV > 12\%$.

Caracteres productivos a la madurez sexual

Se registró la edad de cada lote a la puesta del primer huevo -indicador de madurez sexual- y cuando los mismos alcanzaron el 5 % y el 50 % de postura, el peso corporal a la puesta del primer huevo y el peso del huevo cuando cada lote alcanzó el 5 % de postura.

Fase inicial de la curva de postura

Se determinó el número de huevos puestos entre la madurez sexual y el pico de postura. El porcentaje semanal de aves en postura se calculó dividiendo el número total de huevos recolectados en la semana por el número de gallinas días (número de aves vivas por 7). Los datos longitudinales proporción de aves

en postura-edad cronológica se ajustaron por regresión no lineal con la función sigmoidea de Gompertz¹⁵ $P_t = A \exp(-b \exp(-kt))$, donde:

- P_t = proporción de aves en postura (%) en el tiempo t
- A = proporción de aves en el pico de postura
- b = parámetro de posición, constante de integración sin significado biológico
- k = velocidad de aproximación al pico de postura
- t = edad cronológica en semanas

Estudio dinámico del peso del huevo

Entre el inicio de la postura y las 50 semanas de edad se pesaron todos los huevos puestos en un día fijo en cada semana y el peso promedio de los mismos se asignó a la semana respectiva. Los datos longitudinales peso promedio (g) de los huevos puestos en cada semana vs la edad cronológica (semanas) de las aves se ajustaron por regresión no lineal con el modelo exponencial asintótico de Brody¹⁵, $W_{ht} = A*[1 - b*e^{-(k*X)}]$, donde:

- W_{ht} = peso del huevo (g) en el tiempo t
- A = peso asintótico del huevo, valor de W_{ht} cuando $t \rightarrow \infty$
- b = constante de integración sin valor biológico
- k = tasa de maduración (velocidad de aproximación al peso asintótico)
- t = edad cronológica en semanas

Forma y tamaño del huevo

La forma y el tamaño de los huevos se evaluaron en dos edades del primer ciclo de postura (30 y 43 semanas). Para tal fin se recolectaron todos los huevos puestos por las aves en el lapso comprendido entre dos días antes y dos días después (total cinco días) de la fecha en que las mismas alcanzaron las edades mencionadas y de ese total se eligieron al azar 120 unidades. Los huevos seleccionados se pesaron con aproximación a la décima de gramo y se determinó su largo y su ancho con un calibre micrométrico y aproximación a la centésima de milímetro. Los valores individuales se utilizaron para calcular el índice de forma (IF) de acuerdo con la expresión $IF = [(ancho / largo) \times 100]$.

Ensayos de incubación

Se calcularon los coeficientes de fertilidad [(huevos embrionados/huevos incubados) x 100], incubabilidad [(huevos eclosionados/huevos embrionados) x 100] y viabilidad [(huevos eclosionados/huevos incubados) x 100] en 18

momentos consecutivos entre las 32 y las 50 semanas de edad.

Condición corporal al finalizar el primer ciclo de postura

A las 50 semanas de edad 25 aves de cada grupo genético se pesaron y se clasificaron utilizando una escala de 0 a 3 basada en la palpación de la quilla y los músculos de la pechuga¹⁷ de acuerdo con el siguiente detalle: Categoría 0: borde prominente de la quilla con una cobertura limitada de músculo y concavidad del músculo de la pechuga a lo largo de la quilla, Categoría 1: mayor desarrollo del músculo de la pechuga que no se presenta cóncavo sino con un contorno plano, Categoría 2: contorno del músculo de la pechuga ligeramente convexo y Categoría 3: pechuga bien desarrollada y convexa.

Análisis estadístico

La bondad de los ajustes no lineales se evaluó utilizando como criterios la convergencia de los mismos en una solución, el valor del coeficiente de determinación no lineal ajustado (R^2) y la aleatoriedad en la distribución de los residuales evaluada con un test de ciclos o rachas. Los efectos del grupo genético, de la edad y de la respectiva interacción simple entre ambos factores principales, sobre las variables largo, ancho y forma del huevo, se evaluaron con un análisis de la variancia correspondiente a un experimento factorial 5 x 2 (cinco poblaciones sintéticas por dos edades).

Los datos de los coeficientes de fertilidad, incubabilidad y viabilidad en función de la edad de las aves se ajustaron por regresión lineal simple. La hipótesis de linealidad se puso a prueba con un test de ciclos o rachas. Los efectos de la población sintética sobre la pendiente y la altura de las rectas de regresión se evaluaron con un análisis de la covariancia. El efecto del grupo genético sobre el peso corporal a la puesta del primer huevo, el peso del huevo cuando los lotes alcanzaron el 5 % de postura y el peso de las aves al finalizar el primer ciclo de postura se evaluó con un análisis de la variancia a un criterio de clasificación utilizando como prueba de comparación múltiple el test de Tukey.

El efecto del grupo genético sobre la proporción de aves en cada categoría de condición corporal se evaluó con una prueba de homogeneidad basada en la estadística chi-cuadrado.

RESULTADOS

Patrón de crecimiento

Se observó un muy buen ajuste de los datos experimentales peso corporal-edad. La Tabla 1 resume los valores de los estimadores de los parámetros con significado biológico de la función de Gompertz. El Gráfico I presenta el comportamiento dinámico del crecimiento de las cinco poblaciones sintéticas. Se observó un efecto estadísticamente significativo del grupo genético sobre el modelo general y sobre el peso corporal asintótico de las aves, correspondiendo el mayor peso adulto a la sintética A y el menor a la sintética E. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sintéticas en los valores de tasa de maduración promedio.

Uniformidad en peso corporal

El Gráfico II describe el comportamiento dinámico del coeficiente de variación del peso corporal semanal utilizado como indicador de la uniformidad interna de cada grupo. La sintética A mostró mayor variación del carácter con una uniformidad predominantemente moderada con picos de uniformidad deficiente. Las aves de las sintéticas E, DE y ES se presentaron, en general, como muy uniformes y las de la sintética CE como uniformes.

Caracteres productivos a la madurez sexual

La Tabla 2 muestra el comportamiento de las cinco sintéticas a la madurez sexual. La sintética A fue la primera y la sintética E la última en romper postura, mediando ocho días entre una y otra. Todos los grupos alcanzaron el 5 % de postura prácticamente en forma contemporánea. La sintética ES fue la primera en alcanzar el 50 % de postura y la sintética E la última en hacerlo con una diferencia de siete días entre ambos extremos. Las aves de la sintética A fueron las más pesadas y las de la sintética DE las más livianas al inicio del período de producción. No se observó efecto estadísticamente significativo del grupo genético sobre el peso inicial del huevo.

Curva de postura

Se observaron diferencias significativas entre las poblaciones evaluadas en el valor del pico de postura y en el patrón de aumento de la tasa de postura previa al mismo (Tabla 3). El mayor valor asintótico (estimador del pico

Tabla 1 – Patrón de crecimiento en peso corporal. Estimadores de los parámetros de la función de Gompertz en cinco poblaciones sintéticas de reproductoras camperas. Table 1 – Body weight growth pattern. Parameters estimates of Gompertz equation in five composite populations of free-range breeder hens.

Parámetro	Sintética				
	A	E	CE	DE	ES
A - Peso corporal asintótico (g)	3835a ± 57,1	3103b ± 41,9	3578cd ± 62,9	3681ac ± 67,8	3444d ± 52,9
k - Tasa de maduración para peso corporal (g ⁻¹)	0,0852 ± 0,0038	0,0954 ± 0,0043	0,0814 ± 0,0040	0,0818 ± 0,0042	0,0890 ± 0,0043
R ² ajustado	0,9895	0,9879	0,9882	0,9858	0,9869

Todos los valores corresponden al estimador ± error estándar de la estimación.
 Tamaño muestral: n = 100 aves por grupo genético.
 Comparación entre sintéticas– Modelo global: F = 31,36; P < 0,001-A:F = 23,51; P < 0,001 - k: F = 1,987; P > 0,05.
 a,b,c,d Valores con diferente letra difieren al menos al 0,05.

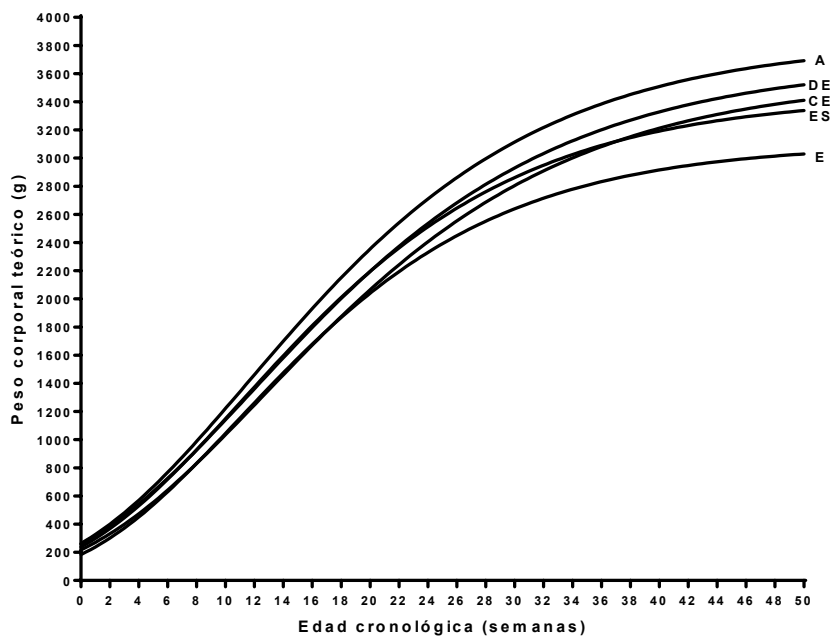


Gráfico I - Patrón dinámico de crecimiento de cinco poblaciones sintéticas de reproductoras camperas.

Figure I - Dynamic growth pattern of five composite populations of free-range breeder hens.

de postura) correspondió a la sintética ES y el menor a la sintética DE. Las sintéticas A, E y CE presentaron valores intermedios sin diferenciarse entre ellas. Las sintéticas E y ES presentaron la menor tasa de aproximación al valor asintótico, la sintética A valores intermedios y las sintéticas DE y CE la mayor tasa de maduración para el carácter.

Estudio dinámico del peso del huevo

La Tabla 4 resume los valores de los estimadores de los parámetros con significado bio-

lógico de la función de Brody aplicada al ajuste de los datos peso del huevo-edad. El Gráfico III presenta el comportamiento dinámico del peso promedio de los huevos puestos por las diferentes poblaciones sintéticas. Las combinaciones particulares de valores de los parámetros que definen la curva de aumento de peso del huevo en función de la edad determinaron diferentes patrones dinámicos para el carácter que, al finalizar el primer ciclo de postura, permitieron identificar dos grupos de aves. El primero de esos grupos estuvo conformado por las aves de

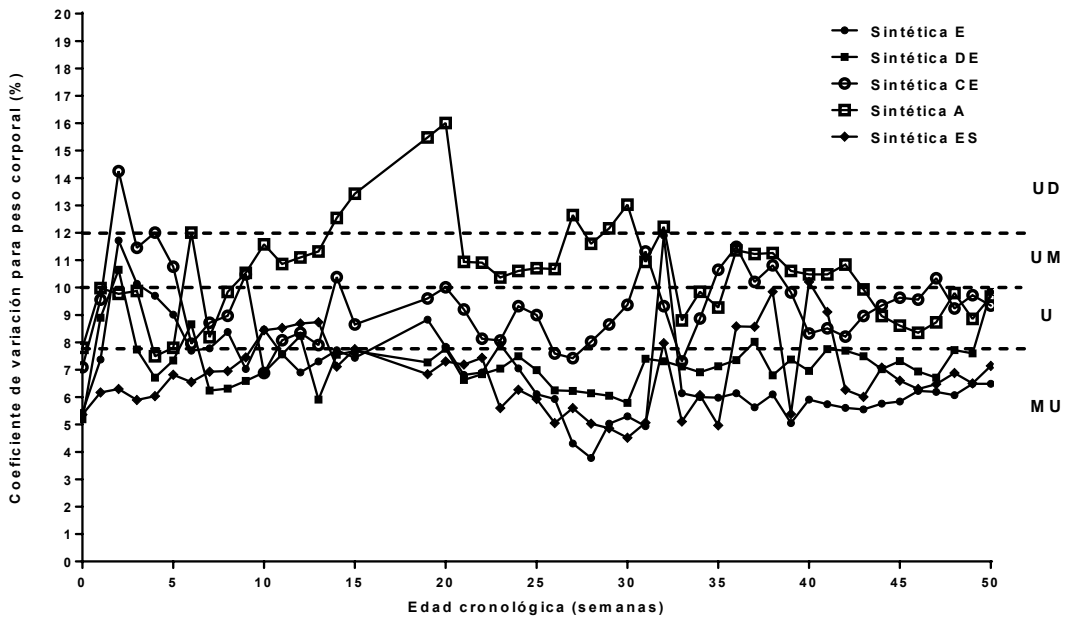


Gráfico II – Uniformidad en peso corporal de cinco poblaciones sintéticas de reproductoras camperas.

Figure II - Body weight uniformity of five composite populations of free-range breeder hens.

Tabla 2 – Caracteres productivos a la madurez sexual en cinco poblaciones sintéticas de reproductoras camperas.

Table 2 – Productive traits at sexual maturity in five composite populations of free-range breeder hens.

Variable	Sintética				
	A	E	CE	DE	ES
Edad a la puesta del primer huevo(días)	159	167	163	161	163
Edad en el 5% de postura(días)	171	173	173	173	171
Edad en el 50% de postura(días)	189	203	189	191	186
¹ Peso corporal en el 5% de postura (g)	2773a ± 27,8	2625bc ± 27,4	2690ac ± 21,7	2581b ± 13,4	2755a ± 24,0
¹ Peso del huevo en el 5% de postura (g)	43,9 ± 1,00	50,2 ± 2,90	48,0 ± 2,19	48,7 ± 2,85	48,5 ± 1,76

¹ Los valores corresponden a la media aritmética ± error estándar.
 Comparación entre sintéticas - Peso corporal: F = 12,31; P < 0,001 - Peso del huevo: F = 1,096; P = 0,386.
 a,b,c Valores con diferente letra difieren al menos al 0,05.

las sintéticas ES, A y CE y el segundo por las dos sintéticas restantes (DE y E).

Forma y tamaño del huevo

La Tabla 5 presenta los valores de tamaño (peso) y forma del huevo en dos momentos del primer ciclo de postura. Se constató una interacción significativa entre los factores principales para los cuatro caracteres atribuibles a la magnitud de su modificación con la edad y un esperable efecto significativo de la edad sobre el peso, la longitud y el ancho de los huevos.

Fertilidad, incubabilidad y viabilidad

No se observaron efectos asociados al reemplazo periódico de los gallos. El Gráfico IV muestra el comportamiento dinámico de las tres variables en función de la edad de las aves. Todas las pendientes de las rectas correspondientes al ajuste de los pares de valores fertilidad-edad presentaron signo negativo y fueron estadísticamente significativas (diferentes de 0). La diferencia entre las pendientes (F= 3,879; P = 0,006) no permitió comparar el efecto del grupo genético sobre las alturas de todas las rectas de regresión. No se observaron diferencias entre las

Tabla 3 – Primera fase de la curva de postura. Estimadores de los parámetros de la función de Gompertz en cinco poblaciones sintéticas de reproductoras camperas
 Table 3 – First phase of the egg production curve: Parameters estimates of Gompertz equation in five composite populations of free-range breeder hens

Parámetro	Sintética				
	A	E	CE	DE	ES
A - Valor asintótico	77,0ac ± 2,59	68,4a ± 3,59	73,0ac ± 3,77	60,8b ± 2,86	83,2c ± 1,52
k - Tasa de maduración	0,6095a ± 0,04519	0,4837b ± 0,05211	0,7875c ± 0,09580	0,7536c ± 0,09720	0,5223b ± 0,03545
R ² ajustado	0,9980	0,9952	0,9938	0,9951	0,9978

Todos los valores corresponden al estimador ± error estándar de la estimación.
 Comparación entre sintéticas - Modelo global: F = 37,32; P < 0,001- A: F = 6,590; P < 0,001 - k: F = 4,111; P = 0,008.
 a,b,c Valores con diferente letra difieren al menos al 0,05.

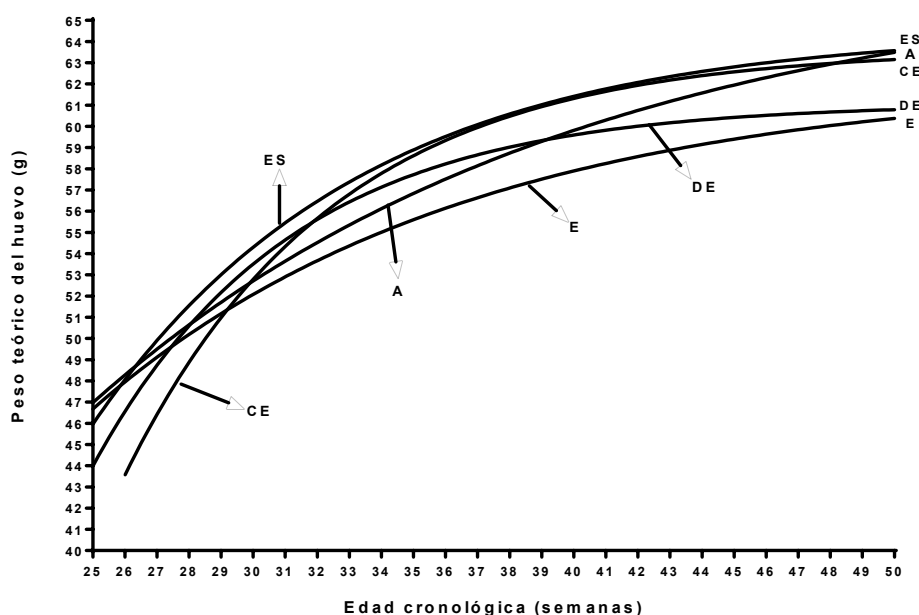


Gráfico III – Comportamiento dinámico del peso del huevo de cinco poblaciones sintéticas de reproductoras camperas.

Figure III - Dynamic pattern of egg weight of five composite populations of free-range breeder hens.

pendientes correspondientes a las sintéticas A, E y CE (F= 0,096; P= 0,9086) lo que permitió calcular una pendiente común para los tres grupos (b= -0,5733) y calcular el efecto de la población sintética sobre la altura de las respectivas rectas, efecto que resultó estadísticamente significativo (F= 7,363; P= 0,0016). Dicha diferencia es atribuible a la sintética E que mostró la mayor altura (mayor fertilidad de los huevos a lo largo de todo el lapso evaluado) dado que no se observaron diferencias entre las alturas de las rectas de regresión correspondientes a las sintéticas A y CE (F= 0,011; P= 0,9156).

Incubabilidad

Todas las pendientes presentaron signo negativo pero dada la dispersión de los datos sólo la correspondiente a la sintética ES resultó estadísticamente significativa (diferente de 0). No se observaron diferencias entre pendientes (F=0,62754; P=0,6443) lo que indica que el patrón de disminución de la incubabilidad de los huevos con la edad del lote fue similar para las cinco sintéticas con una pendiente común (b= -0,4543). La igualdad de las pendientes permitió comparar las alturas de las rectas de regresión

Tabla 4 – Patrón dinámico del peso del huevo. Estimadores de los parámetros de la función de Brody en cinco poblaciones sintéticas de reproductoras camperas.

Table 4 – Dynamic egg weight pattern: Parameters estimates of Brody equation in five composite populations of free-range breeder hens.

Parámetro	Sintética				
	A	E	CE	DE	ES
A - Peso asintótico del huevo (g)	67,5a ± 1,35	62,2bc ± 0,86	63,7b ± 0,83	61,1c ± 0,78	64,5b ± 0,64
k - Tasa de maduración para peso del huevo (g ⁻¹)	0,0657a ± 0,0221	0,0854ac ± 0,0116	0,1538bc ± 0,0237	0,1629bc ± 0,0299	0,1194ac ± 0,0129
R ² ajustado	0,9005	0,9706	0,9272	0,8859	0,9698

Todos los valores corresponden al estimador ± error estándar de la estimación.
 Comparación entre sintéticas -Modelo global: F = 8,313; P < 0,001- A: F = 3,319; P = 0,0130 - k: F = 3,461; P = 0,0104.
 a,b,c Valores con diferente letra difieren al menos al 0,05.

Tabla 5 – Forma y tamaño del huevo en dos edades del primer ciclo de postura de cinco poblaciones sintéticas de reproductoras camperas.

Table 5 – Egg form and size in two moments of the first laying cycle in five composite populations of free-range breeder hens.

Variable	Edad	Sintética				
		A	E	CE	DE	ES
Peso del huevo (g)	32 sem.	55,3 a ± 0,66	52,3bc ± 0,57	54,7 a ± 0,44	56,4ac ± 0,86	54,5ac ± 0,44
	43 sem.	61,5 a ± 0,66	58,6 b ± 0,39	61,6 a ± 0,43	58,5 b ± 0,48	62,1 a ± 0,43
Longitud del huevo (cm)	32 sem.	53,8 a ± 0,27	54,3 ab ± 0,24	54,4 ab ± 0,20	55,1 b ± 0,41	55,4 b ± 0,24
	43 sem.	56,3 a ± 0,18	56,4 a ± 0,19	57,8 b ± 0,25	56,6 a ± 0,25	57,7 b ± 0,21
Ancho del huevo (cm)	32 sem.	42,6 a ± 0,15	41,5 b ± 0,14	42,1 c ± 0,11	42,6 a ± 0,17 b	42,0 c ± 0,12
	43 sem.	44,5 a ± 0,10	43,3bc ± 0,12	43,8 c ± 0,14	43,0 ± 0,14	44,1ac ± 0,12
Índice de forma	32 sem.	79,3 a ± 0,31	76,4bc ± 0,27	77,4 c ± 0,27	77,7 d ± 0,41	76,0 b ± 0,29
	43 sem.	79,1 a ± 0,30	76,9 b ± 0,32	75,9 b ± 0,31	76,1 b ± 0,38	76,4b ± 0,28

Todos los valores corresponden a la media aritmética ± error estándar.
 Tamaño muestral: n = 120 huevos por subgrupo sintética-edad.
 Peso del huevo - Efecto Grupo genético: F = 11,01; P < 0,001 – Efecto Edad: F = 307; P < 0,001 – Efecto Interacción: F = 8,41; P < 0,001.
 Longitud del huevo - Efecto Grupo genético: F = 11,19; P < 0,001 – Efecto Edad: F = 219; P < 0,001 – Efecto Interacción: F = 3,77; P = 0,005.
 Ancho del huevo - Efecto Grupo genético: F = 19,8; P < 0,001 – Efecto Edad: F = 356; P < 0,001 – Efecto Interacción: F = 13,02; P < 0,001.
 Forma del huevo - Efecto Grupo genético: F = 27,8; P < 0,001 – Efecto Edad: F = 5,6; P = 0,018 – Efecto Interacción: F = 5,05; P < 0,001.
 a,b,c,d Valores con diferente letra difieren al menos al 0,05 para las comparaciones entre sintéticas dentro de edad.

observándose un efecto significativo de la población sintética (F=3,614; P=0,009) atribuible a la sintética CE que mostró menor valor de

incubabilidad a lo largo de todo el lapso considerado. Las cuatro poblaciones sintéticas restantes mostraron una altura común: a= 94,96.

Viabilidad

Todas las pendientes presentaron signo negativo y fueron estadísticamente significativas (diferentes de 0) a excepción del caso de la sintética E que dada la dispersión de los datos no alcanzó significado estadístico. No se observaron diferencias significativas entre las pendientes ($F= 1,765$; $P= 0,144$; b común = $-0,9759$) pero sí entre las alturas ($F= 5,960$; $P= 0,0003$) de las rectas de regresión correspondiendo la mayor viabilidad a los huevos de la sintética E y la menor a los de la sintética CE.

Condición corporal al finalizar el primer ciclo de postura

Se identificaron tres grupos de aves en función de su peso corporal promedio a la edad mencionada: aves de mayor peso (Sintética A: $3649g \pm 81,5$), aves de peso intermedio (Sintéticas DE: $3313g \pm 46,7$; ES: $3375g \pm 59,9$ y CE: $3392g \pm 55,2$) y aves de menor peso (Sintética E: $3051g \pm 72,4$). Asignando valor 100 al peso promedio de las aves de la sintética más pesada (sintética A), las aves de la sintética E pesaron en promedio el 83,6 %, y las aves de las sintéticas DE, ES y CE el 90,8 %, el 92,5 % y el 93,0 %, respectivamente. Ninguna de las sintéticas presentó aves de categoría 0 (Tabla 6). Las diferentes poblaciones no mostraron un comportamiento homogéneo respecto de su distribución en categorías de condición corporal ($X^2= 48,04$; $P < ,0001$). Las aves de la sintética A difieren tanto de las aves de las sintéticas DE,

ES y CE, ($X^2= 15,92$; $P= 0,0142$) como de las aves de la sintética E ($X^2= 19,05$; $P < 0,0001$). Estas últimas difieren ($X^2= 24,82$; $P= 0,0004$) de las tres sintéticas de peso corporal intermedio, las que no mostraron diferencias significativas entre ellas ($X^2= 0,3196$; $P= 0,9885$).

DISCUSIÓN

La población mundial estimada para el año 2050 será de aproximadamente 9.600 millones de personas. Se prevé que esta dinámica de crecimiento generará un incremento cuantitativo en la demanda de alimento, junto a cambios cualitativos en la composición de las dietas, con mayor participación de proteína de origen animal, principalmente carne de pollo y huevos por su bajo costo relativo. A esta demanda deben sumarse las exigencias, cada vez más marcadas, de los consumidores que, preocupados por el bienestar de los animales, exigen productos generados de manera más amigable no solo con las aves sino también con el ambiente. El pollo Campero INTA² es un ave de crecimiento lento con aptitudes para ocupar un nicho productivo vacante en el ámbito de la avicultura alternativa. La versión tradicional del mismo es producto de un cruzamiento simple entre gallos de la población sintética AS y hembras de la población sintética E. Además de la sintética materna E, el Núcleo Genético de la EEA Pergamino de INTA, cuenta con otras cuatro poblaciones del mismo tipo, dos de ellas (A y ES) originadas al igual que E a partir de cru-

Tabla 6 - Condición corporal al finalizar el primer ciclo de postura en cinco poblaciones sintéticas de reproductoras camperas.

Table 6 - Body condition at the end of the first laying cycle in five composite populations of free-range breeder hens.

Población Sintética	Categoría de condición corporal#			
	Categoría 0	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 3
Sintética A	0	12	76	12
Sintética E	0	12	44	44
Sintética CE	0	12	80	8
Sintética DE	0	60	40	0
Sintética ES	0	12	80	8

Todos los valores corresponden a la proporción de aves (%) en cada categoría
 Prueba de homogeneidad: $X^2 = 48,04$; $P < 0,0001$
 # 0: borde de quilla prominente con cobertura limitada de músculo y concavidad del músculo de la pechuga a lo largo de la quilla
 1: mayor desarrollo del músculo de la pechuga con un contorno plano
 2: contorno del músculo de la pechuga ligeramente convexo
 3: pechuga bien desarrollada y convexa

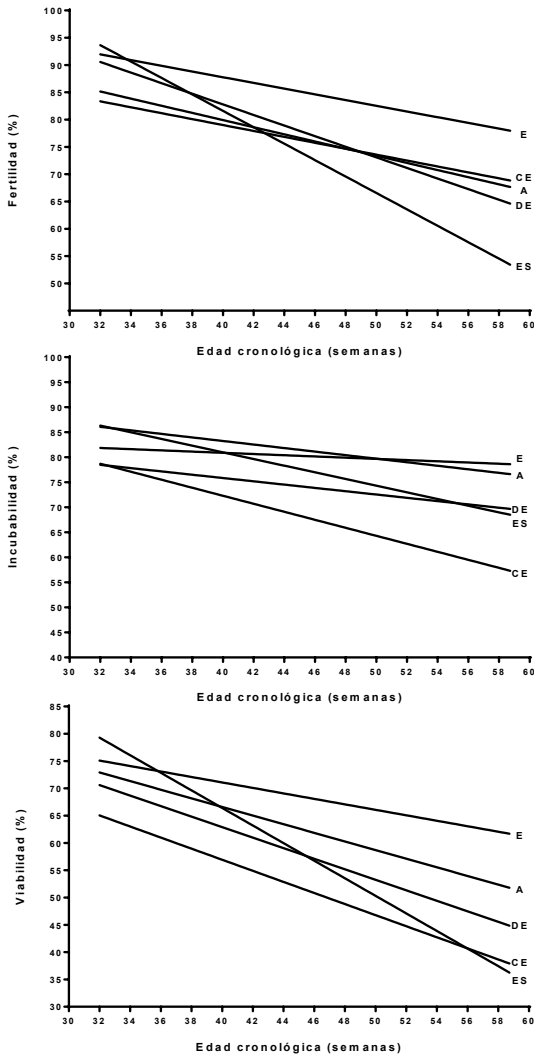


Gráfico IV – Comportamiento dinámico de la fertilidad, incubabilidad y viabilidad, de los huevos puestos por cinco poblaciones sintéticas de reproductoras camperas.

Figure IV - Dynamic behavior of fertility, incubability and viability of the eggs laid by five composite populations of free-range breeder hens.

zamientos simples y dos (sintéticas CE y DE) a partir de cruzamientos de tres vías. La utilización de estas poblaciones en cruzamientos alternativos a la versión tradicional del pollo Campero INTA requiere de su evaluación productiva y reproductiva. Dado que la vida reproductiva de las gallinas comienza en el momento en que las mismas ponen el primer huevo, la caracterización incluyó el estudio de indicadores de los caracteres reproductivos evaluados a la madurez sexual. En este sentido, y tomando en

consideración que las poblaciones en estudio fueron evaluadas como reproductoras campearas, si bien la precocidad es un carácter deseable, la misma debe ir acompañada de regularidad en la postura y de un tamaño adecuado del huevo considerando que de este último depende el tamaño del pollito BB²⁸. Las diferencias observadas en la edad a la puesta del primer huevo como indicador individual de madurez sexual, con mayor precocidad de las aves A y menor precocidad de las aves E, se diluye al considerar la edad en el 5 % de postura como indicador más fiable de la madurez sexual del lote y vuelve a manifestarse al tomar en consideración la edad al 50 % de postura, en particular en el caso de la sintética E que fue la que tardó más tiempo en alcanzarlo. En lo que al peso corporal y al peso del huevo en el 5 % de postura se refiere, las diferencias significativas en el primer carácter no se tradujeron en diferencias significativas en el segundo de ellos si bien, a diferencia de lo mencionado por Brody y col.³ respecto de la relación peso corporal-peso del huevo, las aves de la sintética A, que fueron las de mayor peso, iniciaron la postura con huevos de menor tamaño. Este último resultado tampoco acuerda con la evidencia establecida desde los primeros estudios sobre el tema indicativa de la presencia de una correlación genética de signo positivo entre el peso corporal y el peso del huevo^{14,25}. Esta correlación fundamenta la denominada paradoja peso corporal-producción de huevos²¹, en tanto, en el marco del mejoramiento de las aves para postura, se opone al objetivo de reducir al peso corporal sin afectar negativamente el peso del huevo. Sin embargo, la naturaleza de tal asociación no impide aplicar presión de selección en forma independiente sobre cada carácter⁸. La incompatibilidad genética entre crecimiento y producción, por su parte, ha generado la necesidad de restringir nutricionalmente a las reproductoras, a fin de controlar el peso corporal, dado el impacto que el mismo tiene sobre su desempeño reproductivo¹⁹. Pese a que todas las aves se mantuvieron en ambiente restringido se observaron diferencias en sus patrones de crecimiento. Si bien los parámetros de peso corporal asintótico y tasa de maduración para peso corporal que definen la curva de crecimiento se asocian en forma negativa¹⁵, hecho comprobable al comparar las poblaciones de mayor y menor peso corporal asintótico teórico (sintéticas A y E, respectivamente), el significado de

las diferencias en las trayectorias de las curvas de crecimiento se vinculó a diferencias significativas en las estimaciones de las asíntotas de peso sin diferencias significativas en las tasas de maduración. Esta respuesta indicaría una respuesta diferencial de los parámetros de la curva de crecimiento ante la restricción en la asignación de nutrientes y, dadas las diferencias en su constitución genética, las sintéticas requerirían de adaptaciones particulares del protocolo de restricción a su dinámica de aumento de peso tal como plantean Romera y col.²² a partir de la evaluación del patrón de crecimiento de estas poblaciones durante la etapa inicial de alimentación *ad libitum* y Canet y col.⁵ al comparar el peso de las mismas a las 22 semanas con el peso objetivo esperado para su progenie a los 77 días de edad. Un adecuado peso corporal, sumado a una buena uniformidad en peso durante la cría y recría, definen los resultados reproductivos en un lote de reproductoras¹⁶. Es por ello que uno de los objetivos de manejo del lote es lograr la menor dispersión posible en los pesos y que la misma se mantenga a lo largo de toda su vida. A este respecto, las sintéticas E, DE y ES se presentaron como muy uniformes en gran parte del ciclo evaluado, mientras que la sintética A fue la más deficiente y la CE se comportó como uniforme. Otro de los objetivos es obtener la mayor cantidad y calidad de huevos fértiles y, consecuentemente, de pollitos de un día¹³. En el caso de las reproductoras pesadas, a diferencia de lo que ocurre con las ponedoras livianas, este objetivo, tal como se mencionó previamente, colisiona con lo esperado para su progenie dada la correlación negativa y significativa entre crecimiento y reproducción. Con referencia a la cantidad de huevos, las curvas de postura de las gallinas pueden dividirse en tres fases: una porción creciente desde la puesta del primer huevo hasta el pico, la producción en el pico mismo de postura y una fase decreciente –persistencia– entre el pico y la finalización del ciclo productivo. Dado los valores experimentales utilizados el modelo matemático representa el comportamiento de la curva de postura en su trayectoria inicial de manera tal que el parámetro A (asíntota) puede considerarse como un estimador del porcentaje de postura en el pico y el parámetro k (tasa de maduración) como un estimador de la velocidad con que el lote alcanza dicho pico. Ambos parámetros mostraron un efecto significativo del genotipo y sus combinaciones per-

mitieron caracterizar trayectorias con diferente valor productivo. El mejor comportamiento en la etapa inicial de la postura correspondió a la sintética ES, en segundo lugar, se ubicaron en orden decreciente del valor teórico del pico de postura, las sintéticas A, CE y E y, por último, la sintética DE. El peso del huevo, en el caso de las reproductoras, adquiere trascendencia en tanto los huevos chicos como aquellos de tamaño excesivo no son aptos para incubarse. Se han descrito diferentes modelos matemáticos de utilidad para describir el patrón de aumento de peso del huevo en función de la edad de las aves. En cada una de las poblaciones sintéticas la combinación de diferentes valores de tamaño asíntótico y diferentes velocidades para alcanzarlo definió patrones dinámicos de aumento del peso con la edad particulares para cada una de ellas. Dichos patrones se tradujeron en diferencias en el peso promedio de los huevos puestos al inicio del ciclo –entre las 24 y las 29 semanas de edad– lapso en el cual la sintética CE puso los huevos más livianos. Las diferencias observadas no fueron de la magnitud suficiente como para desechar a alguna de las sintéticas como genotipo potencial para la producción de pollas híbridas y no representarían, en consecuencia, por sí solas un criterio válido para la elección de alguna de ellas en particular para cumplir con ese cometido si bien, en términos comparativos, las sintéticas ES y A presentaron el patrón más ventajoso mientras que el menos ventajoso correspondió a la sintética E dado el lento ritmo de aumento de peso de sus huevos que presentan el menor valor promedio durante la mayor parte del lapso estudiado. Como se mencionó anteriormente, los huevos puestos por las reproductoras se incuban en forma artificial, proceso cuya duración está relacionada con el tamaño del huevo. El peso no es sólo el indicador más utilizado para caracterizar el tamaño de los huevos incubables siendo los más aptos a tal fin aquellos de tamaño intermedio, sino que también representa el principal factor determinante del peso del pollito al nacimiento²⁸. La forma, por su parte, se relaciona con la resistencia a la rotura, por lo cual el quiebre en la cáscara del huevo depende de su espesor y de su curvatura y, por ende, de su forma⁶, siendo más útil seleccionar a los huevos por este último carácter. Otro elemento a considerar es la correlación negativa entre el índice de forma y la deformación de la cáscara²⁰. El índice de forma indica que prácticamente el

90 % de las variaciones en la forma de los huevos puede ser explicada por la relación entre su longitud y su ancho¹⁸. En el proceso de incubación artificial se descartan para tal fin los huevos cuya forma es considerada no satisfactoria: los redondeados y los alargados. Por último, la uniformidad en tamaño y forma de los huevos incubables son dos requisitos importantes por su vinculación con un calentamiento parejo de los mismos y, por ende, con el éxito del proceso. Los efectos de la interacción grupo genético x edad sobre las variables de tamaño y forma de los huevos evaluados en dos momentos del ciclo dificulta la interpretación de los efectos de los factores principales y pone en evidencia diferencias en el comportamiento de las diferentes sintéticas con el progreso de la postura. Pese a ello las aves de la sintética A se caracterizaron por poner huevos francamente redondeados (índice de forma > 76) en las dos edades con diferencias significativas con respecto a las cuatro poblaciones restantes que tendieron, en conjunto, a poner huevos de forma satisfactoria.

La fertilidad, la incubabilidad y la viabilidad de los huevos de las cinco sintéticas mostraron un comportamiento lineal decreciente con la edad. Dado que todas las aves se criaron en lotes contemporáneos con el mismo manejo, las diferencias de fertilidad ponen en evidencia diferencias genéticas entre poblaciones las que no pueden ser adscriptas solamente a las hembras, sino que también pueden ser la expresión de un efecto macho. La sintética E presentó los mayores valores de fertilidad con un decaimiento del carácter similar al expresado por las aves CE y A que mostraron menores valores iniciales. Las sintéticas DE y ES, por su parte, si bien comienzan con buenos valores de fertilidad, la misma decae rápidamente, en particular en la segunda.

La incubabilidad también fue superior en la sintética E cuyos huevos, consecuentemente mostraron la mayor viabilidad. Los valores de estos indicadores de aptitud reproductiva sugieren cierto grado de depresión endogámica producto del reducido número de aves en cada población y la imposibilidad de expandir la base genética de las mismas sin alterar su pool génico característico. La sintética E, por ser la habitualmente utilizada para generar el pollo Campero INTA, es la que presenta generaciones con mayor tamaño efectivo que se traducen en un mejor desempeño en este sentido. Además de

su aptitud como ponedoras, las hembras camperas también tienen valor para la producción de carne como gallinas de descarte. El estado corporal de las hembras al finalizar su primer ciclo de postura muestra estrecha relación con el peso corporal de las mismas. Dado que por tratarse de reproductoras pesadas todas las poblaciones se mantienen en ambiente restringido, las diferencias observadas son básicamente genéticas y tendrían trascendencia en tanto uno de los destinos de este tipo de aves son familias con necesidades básicas insatisfechas. Como era de esperar en función de la inclusión de genes de origen Cornish en todas las poblaciones, no se observaron aves de categoría 0 en ninguna de ellas. La sintética E, pese a su menor peso corporal fue la que presentó mayor proporción de aves en categoría 3 mientras que la sintética DE, con un peso a las 50 semanas similar al de las sintéticas CE y ES, fue la que presentó una mayor proporción de aves en categoría 1, poniendo en evidencia un efecto de la conformación independiente del peso corporal en la determinación de la condición final de las aves al concluir el ciclo, en coincidencia con lo observado por Canet y col.⁴ al comparar seis genotipos de gallinas camperas. A excepción de la población sintética E, las poblaciones aquí descritas representan un material poco utilizado en tanto no forman parte de cruzamientos específicos destinados a la producción de pollos camperos. Si bien el esquema de cruzamientos clásico para la producción de pollos camperos sólo involucra dos genotipos, la utilización de un cruzamiento simple como progenitor femenino de un cruzamiento final de tres vías permitiría hacer uso de potenciales efectos heteróticos revirtiendo así la depresión endogámica de estas poblaciones a la vez que las revalorizaría como recurso genético propio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Azcona JO, García PT, Cossu ME, Iglesias BF, Picallo A, Pérez C, Gallinger CI, Schang MJ, Canet ZE. Meat quality of Argentinean "Camperos" chicken enhanced in omega-3 and omega-9 fatty acids. *Meat Sci* 2008; 79 (3): 437-43.
2. Bonino M. Pollo campero. Protocolo para la certificación. INTA, EEA Pergamino. 1997.
3. Brody TB, Siegel PB, Cherry JA. Age, body weight and body composition requirements for the onset of sexual maturity of dwarf and normal chickens. *Br Poult Sci* 1984; 25(2):245-52.

4. Canet ZE, Fain Binda V, Terzaghi A, Romera BM, Dottavio AM, Di Masso RJ. Condición corporal a la faena luego de un ciclo único de postura en poblaciones experimentales de ponedoras camperas. *Rev Cubana Ciencia Avícola* 2009; 33 (1): 75-77.
5. Canet ZE, Librera JE, Fain Binda V, Dottavio AM, Di Masso RJ. Restricción alimenticia y peso corporal de reproductoras de diferentes poblaciones sintéticas utilizadas como genotipos maternos en la producción de pollos camperos. En: *Actas de las XIII Jornadas de Divulgación Técnico Científicas de la Facultad de Ciencias veterinarias de la Universidad Nacional de Rosario, 2012*. Disponible en: <https://fveter.unr.edu.ar/jornadas/>
6. Carter TC, Jones RM. The hen's egg: shell shape and size parameters and their interrelations. *Br Poult Sci* 1970; 11 (2): 179-88.
7. Delgado CL, Rosegrant MW, Steinfeld H, Ehui SK, Courbois C. *Livestock to 2020: the next food revolution. Outlook on Agriculture* 2001; 30 (1): 27-29.
8. Di Masso RJ, Dottavio AM, Canet ZE, Font MT. Body weight and egg weight dynamics in layers *Poult Sci* 1998; 77 (6): 791-796.
9. Dottavio AM, Di Masso RJ. Mejoramiento avícola para sistemas productivos semi-intensivos que preservan el bienestar animal. *BAG J Basic Appl Genet* 2010; XXI (2) Art. 12.
10. Dottavio AM, Álvarez M, Advínculo SA, Martines A, Canet ZE, Di Masso RJ. Análisis dimensional del crecimiento en cinco híbridos experimentales de pollos camperos con diferente genotipo materno. *FAVE (Sección Ciencias Veterinarias)* 2013; 12 (1): 53-70.
11. Dottavio AM, Advínculo SA, Librera JE, Romera BM, Canet ZE, Di Masso RJ. Caracterización comparativa a la faena de cinco híbridos experimentales de pollos camperos con diferente genotipo materno. *Analecta Veterinaria, 2014a*; 34 (1-2): 5-10.
12. Dottavio AM, Fernández R, Antruejo AE, Martines A, Canet ZE, Di Masso RJ. Relación de conversión y caracteres relacionados en cinco híbridos experimentales de pollos camperos con diferente genotipo materno. *FAVE (Sección Ciencias Veterinarias)* 2014b; 12 (1-2): 75-84.
13. Etches RJ *Reproduction in Poultry*. CAB International, Wallingford, UK. 1996.
14. Festing MF, Nordskog AW. 1967. Response to selection for body weight and egg weight in chickens. *Genetics* 1967; 55 (2): 219-231.
15. Frikha M, Safaa HM, Serrano MP, Arbe X, Mateos GG. Influence of the main cereal and feed form of the diet on performance and digestive tract of brown-egg laying pullets. *Poult Sci* 2009; 88 (5): 994-1002
16. Fitzhugh RM. Analysis of growth curves and strategies for altering their shape. *J Anim Sci* 1976; 42: 1036-1051.
17. Gregory NG, Robins JK. A body condition scoring system for layer hens. *N Z J Agric Res* 1998; 41(4): 555-559
18. Havlíček M, Nedomová Š, Simeonovová J, Severa L, Krivánek I. On the evaluation of chicken egg shape variability. *Acta Univ Agric Silvic Mendelianae Brun* 2008; 56 (5): 69-74.
19. Kerr CL, Hammerstedt RH, Barbato GF. Effects of selection for exponential growth rate at different ages on reproduction in chickens. *Avian Poult Biol Rev* 2001; 12 (3): 127-136.
20. Mašić B, Žigjic L, Šrajber L, Marinković V. Correlations between shape index and shell deformation of hens' eggs over a laying year. *Br Poult Sci* 1972; 13 (2): 185-189.
21. Nordskog AW, Briggs DM. The body weight egg production paradox. *Poult Sci* 1968; 47 (2):498-504.
22. Romera BM, Canet ZE, Fain Binda V, Dottavio AM, Di Masso RJ. Patrón de crecimiento de cinco estirpes maternas para producción de pollos camperos durante la etapa inicial de alimentación *ad libitum*. En: *Actas del XII Congreso y XXX Reunión Anual de la Sociedad de Biología de Rosario. 2010*.
23. Ross. *Manual de manejo del pollo de carne*. 2010, pág. 71. Disponible en http://es.aviagen.com/assets/Tech_Center/BB_Foreign_Language_Docs/Spanish_TechDocs/Manual-del-pollo-Ross.pdf.
24. Sauveur B. Les critères et facteurs de la qualité des poulets Label Rouge. *INRA Prod Anim* 1997; 10 (3): 219-226.
25. Siegel PB. Selection for body weight at eight weeks of age. 1. Short term responses and heritabilities. *Poult Sci* 1962; 41 (3): 954-962.
26. Toudic C. Evaluating uniformity in broilers. *Hubbard Technical Bulletin*. June 2006. Disponible en: https://www.hubbardbreeders.com/media/evaluating_uniformity_in_broilers_factors_affecting_variation_june_2006_019812700_1448_06012015.pdf
27. Vergara W. La revolución pecuaria: del tradicionalismo a la industrialización *Rev. Med Vet* 2012; 24: 91-101.
28. Wilson HR. Interrelationships of egg size, chick size, post-hatching growth and hatchability. *Worlds Poult Sci J* 1991; 47 (1): 5-20.

DIMENSIONES DE LAS FIBRAS DENSAS EXTERNAS DEL FLAGELO ESPERMÁTICO CAPRINO (*Capra hircus*)

Faisal F¹, Laplace R², Soto AT³, Migliorisi L³, Gómez V³, Jurado S¹

¹Servicio Central de Microscopía Electrónica. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata.²Jardín Zoológico y Botánico de La Plata, Municipalidad de La Plata. ³Catedra de Reproducción Animal. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata, Argentina. ffaisal@fcv.unlp.edu.ar

Resumen: Las fibras densas (FD) externas forman parte del flagelo espermático y cumplen la función de dar flexibilidad a la cola junto con la vaina fibrosa. El objetivo del presente trabajo fue determinar si existen diferencias en el diámetro de las FD a lo largo de la pieza intermedia del flagelo de los espermatozoides de machos cabríos de Camerún, para poder identificar en los cortes transversales las gotas citoplasmáticas proximales de aquellas en posición distal. Para la determinación de los diámetros de las FD se observaron cortes longitudinales espermáticos por medio de microscopía electrónica de transmisión. El diámetro promedio de las FD medidos en la porción proximal y distal de la pieza intermedia fue de 92.6 nm y 49 nm, respectivamente ($p < 0,001$). Esta diferencia dimensional en el diámetro de las FD entre las dos porciones permitiría establecer la posición de la gota citoplasmática en los cortes transversales de espermatozoides caprinos mediante microscopía electrónica y clasificar la morfoanomalía espermática en primaria o secundaria.

Palabras clave: espermatozoide, ultraestructura, fibra densa, macho cabrío.

DIMENSIONS OF THE OUTER DENSE FIBERS OF THE BUCK SPERMATIC FLAGELLUM (*Capra hircus*)

Abstract: Outer dense fibers (DF) are part of the spermatic flagellum and it giving flexibility to the tail together with fibrous sheath. Dimensional differences both in diameter as can be seen in its structure. Based on sperm extractions of Cameroon goats male sperm obtained samples, the objective of this work was the find significant differences in the diameter of the DF between the proximal and distal part of the middle piece of the flagellum to identify cross-sections observed the transmission electron microscope, proximal cytoplasmic droplet (primary abnormalities) and distal cytoplasmic drops (secondary abnormalities). According to data obtained there significant dimensional differences between DF proximal and distal portions of the middle piece, which lets you determine the position of the cytoplasmic droplet in cross-sections of caprine sperm using electron microscopy and classify the source of the droplet in primary or secondary.

Key words: spermatozoa, ultrastructure, goat.

INTRODUCCIÓN

En el proceso de espermatogénesis, las células espermáticas experimentan complejas transformaciones morfológicas que culminan entre otras, con la condensación del núcleo, la formación del axonema, el ordenamiento de las mitocondrias en la pieza intermedia, y la síntesis y ensamble de las estructuras fibrosas accesorias del flagelo, tales como las fibras densas (FD) externas y la vaina fibrosa (11, 6).

El flagelo de la célula espermática está organizado en tres piezas, intermedia, principal y terminal, cada una con una composición estructural diferente. La estructura interna del flagelo espermático es muy similar al de las cilias y flagelos de otras células y organismos. El axonema central consiste en un par de microtúbulos rodeado por nueve dobletes de microtúbulos, en un modelo que parece haberse conservado a través de la evolución (10). El axonema que contribuye a la motilidad del flagelo, está rodeado por nueve FD externas y por la vaina fibrosa (1). La pieza intermedia contiene una vaina mitocondrial que rodea las FD asociadas con los nueve dobletes, mientras que en la pieza principal, la vaina fibrosa está organizada en dos columnas longitudinales, puentes semicirculares que rodean a las FD externas y el resto del axonema (8). La vaina fibrosa y las FD cumplen un papel en la motilidad flagelar al controlar la flexibilidad del mismo de manera mecánica (4).

La presencia de las nueve fibras densas externas alrededor del axonema (9+9+2), es característica en la mayoría de las especies animales con fertilización interna, diferenciándose en la forma y en el diámetro al corte transversal (5). En muchas especies, las tres fibras con los números 1, 5 y 6 son más grandes (5). Cada FD está unida en la parte superior a las columnas estriadas y al *capitulum* de la pieza de conexión, cuello, dirigiéndose longitudinalmente hacia caudal de manera cercana al doblete correspondiente del axonema (7).

Estas fibras llegan a ser menos visibles a nivel de la pieza principal y no están presentes en la pieza terminal (12).

Aunque hay una variación muy pequeña entre los mamíferos en la estructura básica del flagelo del espermatozoide hay diferencias en el tamaño inicial de estas fibras y a lo largo de ellas (3). Las fibras son siempre más gruesas en la parte proximal de la pieza intermedia y disminuyen progresivamente en diámetro hacia la pieza principal. En el hombre, el mono y el murciélago son relativamente pequeñas en su base, se afinan rápidamente hacia abajo y culminan cerca de la mitad proximal de la pieza principal (3). En la rata, el hámster, el conejillo de Indias, la ardilla (3) y la cabra (2) las fibras externas son considerablemente grandes al principio, disminuyendo el diámetro gradualmente y extendiéndose a través de toda la longitud de la pieza principal (3) y (9).

El objetivo de este trabajo fue determinar el diámetro de las FD entre la porción proximal y distal de la pieza intermedia del flagelo con el propósito de identificar en los cortes transversales de los flagelos la ubicación de las gotas citoplasmáticas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizaron machos cabríos adultos enanos de Camerún (*Capra Hircus*) (n=5) clínicamente sanos, de 30- 35 Kg de peso vivo. La obtención de los eyaculados se realizó con un electroeyaculador (Original Electronic Siremaster Eyaculator[®], Ice Company) mensualmente durante un año. Para la evaluación ultraestructural, la muestra de semen fue fijada en glutaraldehído al 2% (LADD[®]) por 2 horas a 4°C y centrifugados a 1.500 rpm durante 15 min. Los pellets obtenidos se fijaron en tetróxido de osmio al 1% (LADD[®]), se deshidrataron en una batería de concentraciones crecientes de alcoholes (50, 75, 80, 90 y 100°) y en acetona. Finalmente, se infiltraron en resina epoxi (Epon[®]). Los cortes semifinos de 3 µm se realizaron en

el ultramicrotomo (Reichert- J Modelo Supernova[®]) y teñidos con azul de Toluidina (Chromo[®]). Los mismos se observaron en un microscopio óptico como orientación de campo. Los cortes ultrafinos de 60 nm se obtuvieron con el ultramicrotomo y montados sobre grillas de cobre. El contraste se realizó con acetato de uranilo y citrato de plomo (LADD[®]). La observación y la evaluación de la ultraestructura espermática se realizaron mediante un microscopio electrónico de transmisión (MET) Jeol JEM 1200 EX II (Japón) del Servicio Central de Microscopía Electrónica de la Facultad de Cs. Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata.

Los diámetros de las FD a nivel de la porción proximal y distal de la pieza intermedia se midieron en cortes longitudinales (n=100) del axonema de espermatozoides normales. Para obtener las medidas se utilizó la escala graduada de la pantalla del MET.

El análisis estadístico se realizó utilizando el análisis de varianza (ANOVA) y el test de Tukey de comparaciones múltiples mediante el programa SPSS 11.5.

RESULTADOS

El diámetro promedio de las fibras densas fue de 92,6 nm y 49 nm ($p < 0,001$) respectivamente para la porción proximal y distal en los cortes longitudinales espermáticos.

La ultraestructura del flagelo espermático se mantuvo conservada tanto en los espermatozoides normales como en aquellos que poseían gota citoplasmática independientemente de su ubicación flagelar (Foto 1, 2 y 3).

DISCUSIÓN

De acuerdo a los datos obtenidos, existe una diferencia dimensional significativa entre las FD de las porciones proximal y distal de la pieza intermedia los machos

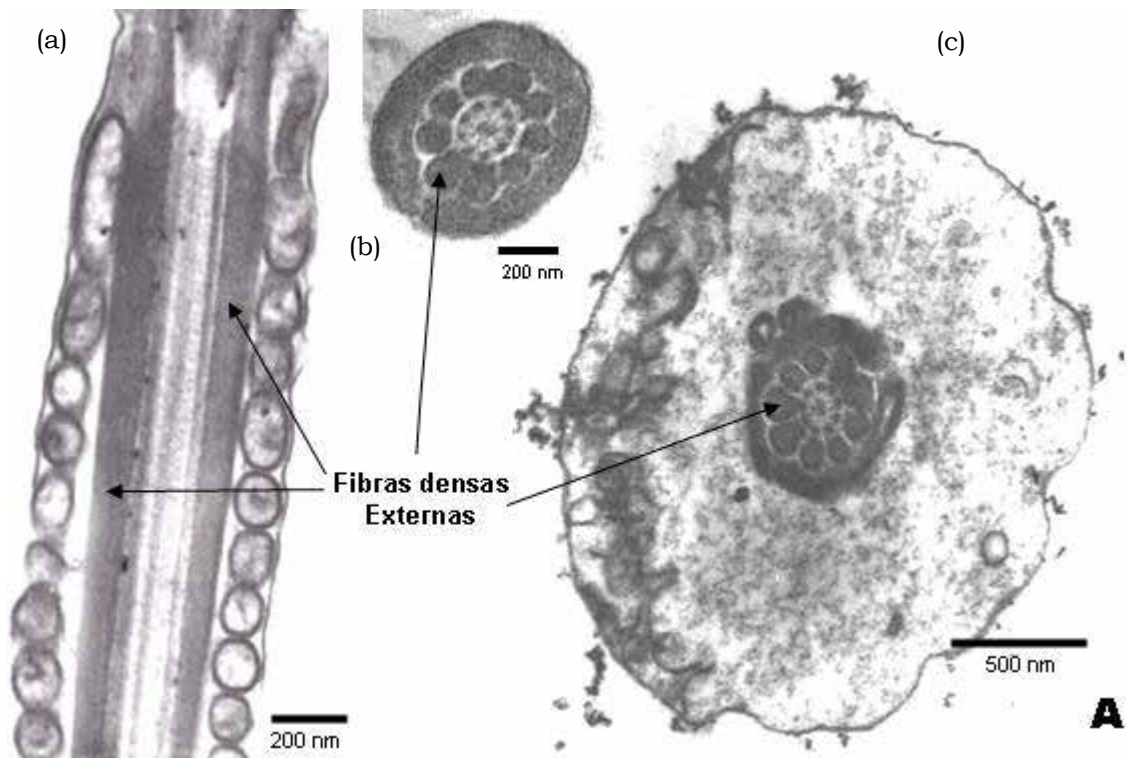


Foto 1. Corte longitudinal (a) y cortes transversales de un flagelo normal (b) y con presencia de una gota citoplasmática (c) de la porción proximal de la pieza intermedia del flagelo espermático.

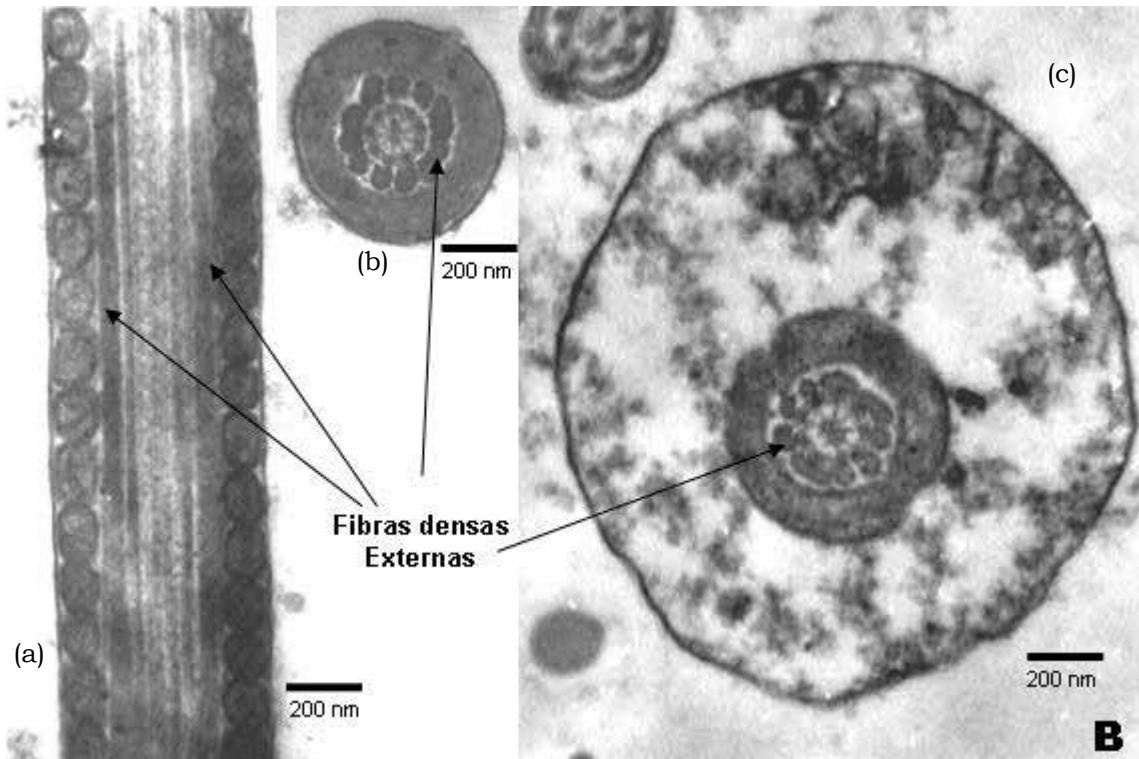


Foto 2. Corte longitudinal (a) y cortes transversales de un flagelo normal (b) y con presencia de una gota citoplasmática (c) de la porción distal de la pieza intermedia del flagelo espermático.

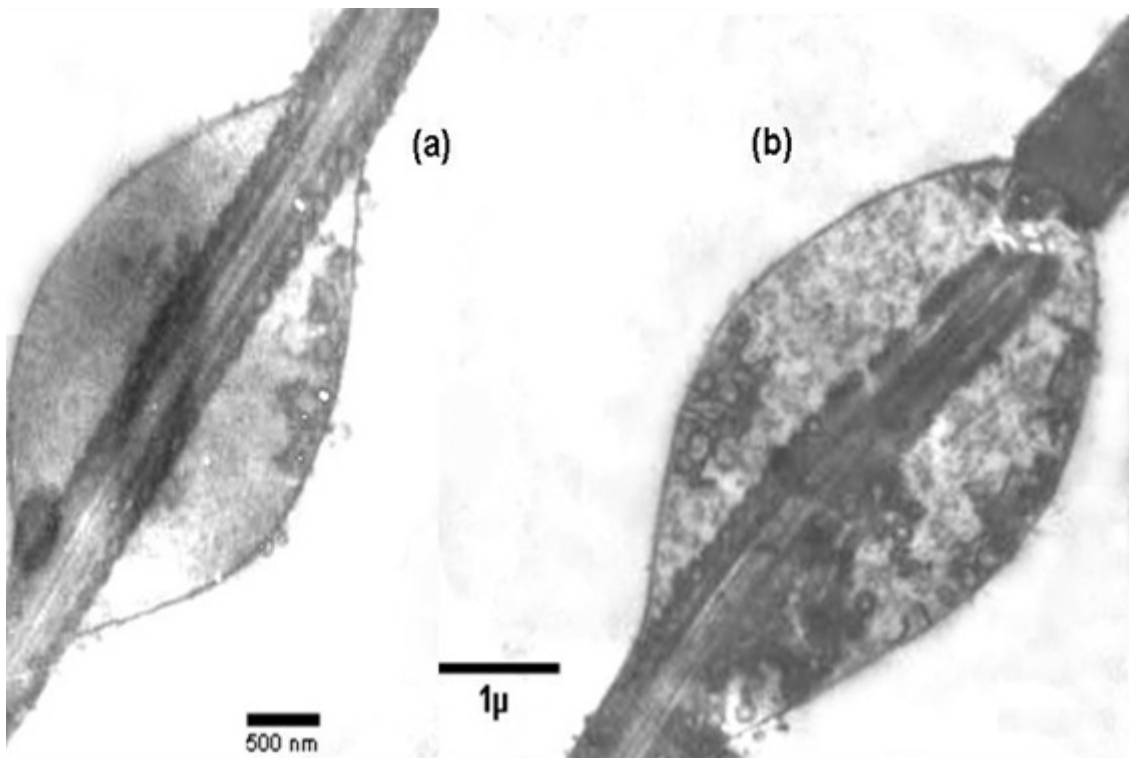


Foto 3. Cortes longitudinales de flagelos espermáticos con presencia de gota citoplasmática en la porción distal (a) y proximal (b) de la pieza intermedia.

cabríos enanos de Camerún, coincidente con las descripciones de la mayoría de las especies mamíferas (3) y (2). Este hallazgo permite determinar la posición de la gota citoplasmática en los cortes transversales de espermatozoides caprinos mediante microscopía electrónica de transmisión. La ubicación de la gota citoplasmática en el flagelo espermático es importante para establecer el tipo de morfoanomalía espermática por su origen (primario o secundario), ya que la fertilidad potencial del semen evaluado depende, entre otros factores, de la proporción de las anomalías primarias o secundarias halladas.

CONCLUSIONES

La diferencia de dimensiones del diámetro de las FD entre las porciones proximal y distal de la pieza intermedia, permitiría establecer la posición de la gota citoplasmática en los cortes transversales y clasificar la morfoanomalía espermática en primaria o secundaria de los espermatozoides del macho cabrío de Camerún (*Capra hircus*) y la especie caprina en general, ya que la descripción de la ultraestructura de responde al patrón general descrito para los espermatozoides de los rumiantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eddy EM, Toshimori K, O'Brien DA. Fibrous sheath of mammalian spermatozoa. *Microsc.* 2003; Res. Tech. 61: 103-115.
2. Faisal F, Laplace R, Soto AT, Migliorisi L, Gómez V, Jurado S. Ultraestructura Del Espermatozoide Del Macho Cabrío Enano Africano (*Capra hircus*). *Analecta Vet* 2011; 31 (1): 31-35.
3. Fawcett D. W. A Comparative View of Sperm Ultrastructure1. *Biology Of Reproduction Supplement* 1970: 2, 90-127.
4. Fawcett D.W. The mammalian spermatozoon. 1975; 44, 394-436.
5. Fawcett D. W. *The Cell.* 1981, 14: 604-606.
6. Kasuo Inaba. Katsutoshi Mizuno. Sperm dysfunction and ciliopathy. *Reprod Med Biol* 2016; 15: 77-94
7. Oko R. Clermont Y. Mammalian spermatozoa: structure and assembly of the tail. In *Control of sperm Motility: Biological and Clinical aspects.* Edi-

torial C. Gagnon, 1990; 3-27, CRC Pres, Boca Ratón.

8. Oko R. Occurrence and formation of cytoskeletal proteins in mammalian spermatozoa. *Andrologia* 1998; 30: 193-206.
9. Pesch S, Bergmann M. Structure of mammalian spermatozoa in respect to viability, fertility and cryopreservation. *Review Micron* 2006; 37: 597-612.
10. Toshimori K. Maturation of mammalian spermatozoa: modifications of the acrosome and plasma membrane leading to fertilization. *Cell Tissue Res.* 293: 177-187.
11. Vera JC, Brito M, Burzio L0. Biosynthesis of Rat Sperm Outer Dense Fibers during Spermiogenesis. In *Vivo Incorporation of [3 H] Leucine into the Fibrillar Complex.* *Biology of Reproduction* 1987; 36: 193-202.
12. Wu S. H., Newstead J. D. Electron Microscope Study Of Bovine Epididymal Spermatozoa. *J Anim Sci.* 1966; 25:1186-1196.

LA MASTITIS SUBCLÍNICA EN CABRAS LECHERAS, USO DE ANTIBIÓTICOS E IMPLICANCIAS EN LA SALUD PÚBLICA Y PRODUCCIÓN. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Gustavo Giboin¹ Nestor Stanchi^{1,2}, Nora Mestorino^{1,2}

Facultad de Ciencias Veterinarias

¹Universidad Católica de Cuyo-San Luis. ²Universidad Nacional de La Plata.

Resumen: *Este trabajo tiene como objetivo recopilar información acerca del estado del arte de la problemática vinculada a la prevalencia, tipo de bacterias involucradas, resistencia a los antibióticos y repercusión en la salud pública y producción, de la mastitis sub-clínica (MSC) en el ganado lechero caprino. La mastitis subclínica (MSC) del ganado caprino lechero es una enfermedad relevante y relativamente poco estudiada a nivel mundial, especialmente en los países subdesarrollados si se tiene en cuenta el incremento permanente del consumo y producción de leche y sus derivados. A nivel mundial se consume un 80 % de leche vacuna contra un 2 % de leche caprina. El esfuerzo mayoritario en investigación y desarrollo (I+D) se ha puesto en la producción láctea del ganado vacuno. La MSC es una de las patologías más frecuentes, se estima entre un 20 % y 50 % en los rodeos con un rango muy variable de prevalencia dado por el entorno y contexto de producción local (país, provincia, cuenca). Las bacterias patógenas más frecuentes encontradas en cultivos de muestras de leche provenientes de cabras positivas a California Mastitis Test (CMT), pertenecen al género Staphylococcus spp, mayoritariamente estafilococos coagulasa negativo (ECN). Dentro de los estafilococos coagulasa positivos (ECP), S. aureus es uno de los de mayor importancia por sus implicancias en Salud Pública. Las pérdidas económicas en términos generales por MSC en los rodeos lecheros, se enfocan en aquellas ocasionadas en forma directa al productor por: disminución de sus excedentes, bienestar animal y calidad de la leche, tanto para la industria como para el consumo. Esta última deriva en problemas de Salud Pública por contaminación con bacterias patógenas y/o efectos de las toxinas termoestables resistentes a la pasteurización. Se calcula entre un 5 % a un 15 % (40g/día) de pérdidas por animal en lactación con MSC, sumado a lo acontecido a nivel industrial por disminución de la calidad de los quesos, debido al efecto directo de los antibióticos residuales presentes en la leche. Estos inhiben las bacterias iniciadoras, alteran el pH, los tiempos de coagulación, maduración y las propiedades organolépticas. En este sentido, los escasos estudios, basados en modelización farmacocinética/farmacodinámica (FC/FD), para la determinación de dosis eficaces en la especie de destino (cabras) y establecimiento de los tiempos adecuados de retiro, son parte del problema. Situación que contribuye con el incremento de la resistencia a los antibióticos a nivel mundial. La falta de control lechero y de buenas prácticas de ordeño para evitar la MSC en los rodeos es clave, dado que es el inicio de la cadena agroalimentaria.*

Palabras clave: Mastitis, caprinos, antibióticos, farmacocinética, farmacodinamia, resistencia

SUBCLINICAL MASTITIS IN DAIRY GOATS, ANTIBIOTICS USE AND IMPLICATION IN PUBLIC HEALTH AND PRODUCTION. A REVIEW

Abstract: *This work aims to gather information about the state of the art of the problem linked to the prevalence, type of bacteria involved, antibiotic resistance and impact on public health and production, of sub-clinical mastitis (MSC) in cattle Goat milkman. Subclinical mastitis (MSC) of dairy goats is a relevant and relatively poorly studied disease worldwide, especially in underdeveloped countries if the permanent increase in consumption and production of milk and its derivatives is taken into account. Worldwide, 80% of vaccine milk is consumed against 2% of goat milk. The majority effort in research and development (R&D) has been*

put into the dairy production of cattle. The MSC is one of the most frequent pathologies, it is estimated between 20% and 50% in the herds with a very variable range of prevalence given by the environment and local production context (country, province, basin). The most common pathogenic bacteria found in cultures of milk samples from positive goats in California Mastitis Test (CMT), belong to the genus *Staphylococcus* spp, mostly coagulase negative staphylococci (NEC). Among the coagulase positive staphylococci (ECP), *S. aureus* is one of the most important due to its implications in Public Health. The economic losses in general terms by MSC in dairy herds, focus on those caused directly to the producer by: reduction of surpluses, animal welfare and milk quality, both for industry and for consumption. The latter derives in Public Health problems due to contamination with pathogenic bacteria and / or effects of thermostable toxins resistant to pasteurization. It is calculated between 5% to 15% (40g / day) of losses per animal in lactation with MSC, added to what happened at the industrial level due to a decrease in the quality of cheeses, due to the direct effect of residual antibiotics present in the milk. These inhibit the initiating bacteria, alter the pH, coagulation times, maturation and organoleptic properties. In this sense, the few studies, based on pharmacokinetic / pharmacodynamic modeling (FC / FD), for the determination of effective doses in the target species (goats) and establishment of adequate withdrawal times, are part of the problem. Situation that contributes to the increase in antibiotic resistance worldwide. The lack of milk control and good milking practices to avoid MSC in the herds is key, given that it is the beginning of the agri-food chain.

Keywords: Mastitis, goats, antibiotics, pharmacokinetics, pharmacodynamics, resistance

Introducción

La mastitis subclínica (MSC) en el ganado caprino lechero es una patología relevante y relativamente poco estudiada a nivel mundial, sobre todo en los países subdesarrollados, en contraste con el incremento permanente del consumo y producción de leche y derivados. El mayor esfuerzo en I+D se ha puesto en la producción láctea del ganado vacuno, quizás por la relevancia en términos económicos de dicha actividad reflejada en el mayor consumo de leche vacuna a nivel mundial (80 %) con respecto a la caprina (2 %). Últimamente unida a la problemática estrictamente sanitaria del rodeo lechero referida a la MSC, ha surgido la preocupación al uso indiscriminado de antibióticos, la que ha colaborado con el aumento de la resistencia bacteriana con repercusiones en salud pública e industria. Si bien el control de la MSC necesita del uso racional de antibióticos unido a buenas prácticas de ordeño y manejo del rodeo, todavía no se ha podido implementar en muchos países, especialmente en los subdesarrollados, con las consecuentes pérdidas económicas por disminución de la producción de leche y de la calidad de los productos industrializados debido a la presencia de residuos de antibióticos por arriba de los niveles permitidos. Esto ocasiona problemas de salud en la población a causa de la transmisión de resistencia bacteriana a los antibióticos mediante la cadena alimentaria. En este sentido son evidentes los fracasos de tratamientos en hospitales frente a enfermedades infecciosas tradicionales, re-emergentes y emergentes. Por otro lado la presencia de residuos de antibióticos en la leche son producto del desconocimiento y escasez de estudios en el ganado caprino lechero, dirigidos a determinar dosis y tiempos de retiro óptimos para cada antibiótico. Esta situación condiciona al veterinario para aplicar dosis de antibióticos utilizando aquellas recomendadas por el fabricante para ganado vacuno y ovino. Frente a la complejidad de la problemática que rodea a la MSC y en particular a la del ganado caprino, se trata de abordar las mencionadas de manera integral con el objetivo de no perder de vista sus vínculos y magnitud de sus efectos dentro de la cadena productiva.

Objetivo del trabajo

Recopilar información acerca del estado del arte de la problemática vinculada a la prevalencia, tipo de bacterias involucradas, resis-

tencia a antibióticos y repercusión en la salud pública y producción.

Desarrollo y discusión del tema

Características de la especie

La cabra es un animal que vive en manadas, pastorea, ramonea, adaptado a diversas condiciones climáticas de zonas áridas y semiáridas. Vive en ambientes secos y de montaña, con suelos bajos en nutrientes orgánicos, salinos, alta radiación solar y escasas lluvias, pero también más húmedos y llanos (FAO, 1987). Produce carne, leche, pelo y cuero, los cuales son el sustento económico de poblaciones en muchos países subdesarrollados¹⁷. La producción láctea de ganado caprino representa el 2 % de la producción mundial y sigue en aumento por lo que la mastitis, tanto la clínica (MC) como la subclínica son las enfermedades de mayor importancia desde el punto de vista productivo y de la salud pública. Destacar sus particularidades desde el punto de vista anátomo-fisiológicas se justifica por la necesidad de ajustar a éstas, regímenes terapéuticos de antibióticos para el control de la mastitis, los cuales se abordarán sucintamente más adelante.

Relevancia de la producción de leche de cabra en el contexto mundial

Según datos estadísticos de la FAO (FAOSTAT, 2019), el stock del ganado caprino (cabezas) y producción de leche (Tn) anual, sigue en aumento a una tasa sostenida. Para el primer caso, el gráfico N°1 muestra el stock de existencias a nivel mundial desde el año 1961 hasta el 2017.

Para el caso puntual de Argentina, según gráfico N°2, se observa un patrón de comportamiento del stock muy variable, con una tendencia en alza a partir de 1984, hasta el año

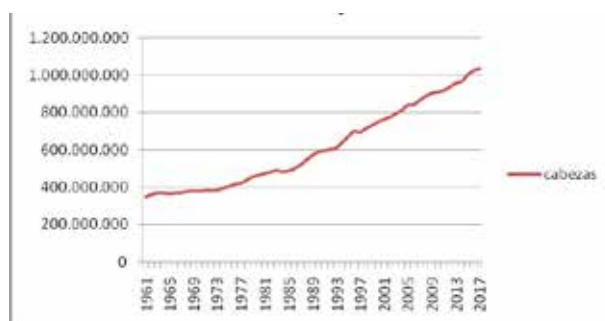


Gráfico N° 1. Evolución del stock caprino mundial.

2017 (último dato de la fuente consultada). Se puede observar además un pico máximo dado en el año 1973 y un pico mínimo en el año 1984. A partir de éste la tendencia es creciente con irregularidades, sin poder predecir si superará el pico histórico de 1973.

No se puede determinar a priori si superará éste valor y continuará con el patrón de comportamiento a nivel mundial.

Con respecto a la producción de leche a nivel mundial, en el Gráfico N°3 se observa una tasa de crecimiento sostenida durante todo el período comprendido entre los años 1961 y 2017.

No se cuenta con datos para Argentina en las fuentes consultadas (FAOSTAT,2019). Como resumen se puede decir que la producción caprina, especialmente la láctea, sigue su crecimiento y posicionamiento dentro del contexto ganadero mundial. Puntualmente, para el año 2017, la producción de leche entera fresca fue de 800 millones de toneladas/año, distribuyéndose por especie de la siguiente manera según el gráfico N° 4.

La leche de cabra, representa un porcentaje menor de tan solo un 2 %, dada la magnitud de consumo para la leche de vaca. En valores absolutos, expresados en Tn/año, la producción por especie (Tabla N°1) y continente (Tabla N°2) es la siguiente:

Se observa en el Gráfico N° 5, que Asia es el mayor productor con el 57%, seguida de África con el 24 %, Europa con el 15 % y América con el 4%.

En Europa se ha expandido la producción láctea de esta especie al sur del continente, en las zonas áridas y semiáridas, siendo Francia, España y Grecia los mayores productores con aproximadamente 500 mil toneladas cada uno³¹. En América los principales productores son México y Brasil. De Argentina no se poseen datos estadísticos certeros, pero según Villambrosa (2018), en los años 2005-2006, la producción fue de alrededor de 120.000 litros de leche. Según Dubeuf et al (2004), el ganado caprino tiene un rol importante a nivel mundial en el aporte de proteínas a poblaciones rurales y marginales, el cual se apoya en el hecho de poseer una capacidad adaptativa y de supervivencia muy importante, en zonas donde el pastizal es de menor calidad para la alimentación de rumiantes mayores²⁸. La producción láctea en sí cumple con este objetivo como fuente de alimentación pero no en toda su dimensión,



Gráfico N° 2. Evolución del stock caprino en Argentina

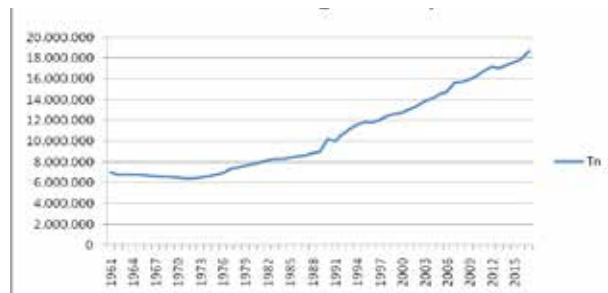


Gráfico N° 3. Evolución de la producción mundial de leche de ganado caprino.

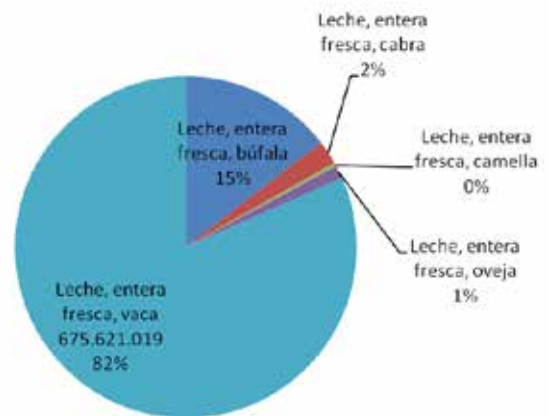


Gráfico N° 4. Producción mundial de leche fresca por especie.

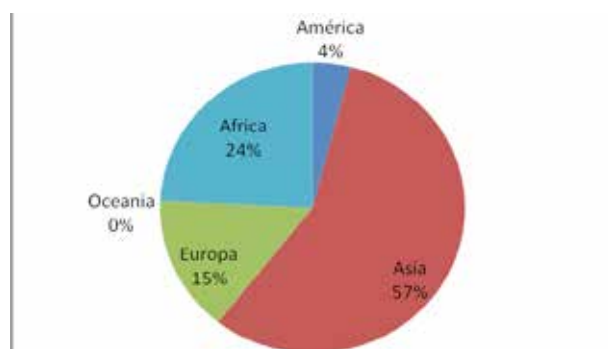


Gráfico N° 5. Distribución mundial de la producción de leche caprina.

Tabla N° 1

Vaca	675.621.019
Búfala	120.353.705
Cabra	18.656.727
Oveja	10.400.639
Camella	2.852.213
TOTAL	827.884.303

Tabla N° 2

Asia	10.555.833
África	4.519.161
Europa	2.824.715
América	756.974
Oceanía	44

dado que la mastitis sigue siendo un problema a nivel mundial interfiriendo la productividad, producción y calidad de la leche y derivados.

Impacto de la Mastitis en el ganado caprino

La mastitis (inflamación de la glándula mamaria) es una de las patologías más frecuentes y de mayor importancia en los rodeos lecheros por las pérdidas de producción, bienestar animal y calidad de la leche. Ambas (MC) y (MSC), representan una de las enfermedades que merece más atención en los rodeos lecheros por lo ya mencionado, sumado a mayores gastos de reposición y de honorarios veterinarios para el productor (Koop et al., 2010)⁹.

La pérdida de calidad de la leche implica modificaciones en la composición bioquímica (grasas, proteínas y extracto seco) y microbiológica con implicancia directa en la industria y salud pública. Desde el punto de vista productivo debido al menor volumen de leche, se altera la ganancia de peso de los cabritos lactantes y disminuye la disponibilidad para el consumo interno del productor y su familia, para la elaboración de quesos artesanales y excedentes para la industria (Corrales et al, 1997; Bergonier et al, 2003; Contreras et al, 2007)¹⁷.

Los agentes microbianos de la mastitis se pueden clasificar en términos generales, en dos grupos:

a) Aquellos que se encuentran en la glándula, más específicamente en el canal del pezón y piel circundante, denominados patógenos mamarios. Estos producen mastitis por contagio entre cabras pasando de una glándula infectada a otra sana.

b) Los que se encuentran en el ambiente (cama de paja, agua, suelo, estiércol, etc.) y aprovechan situaciones de mala higiene general para el contagio entre medio ambiente, hombre y animal¹⁷.

Las mastitis pueden ser clínicas (MC) y subclínicas (MSC). Las primeras con signos evidentes para el observador y las segundas, con signos ocultos. Las pérdidas diarias de producción en cabras con mastitis subclínica (MSC) pueden oscilar entre el 5 % y 15 %, de acuerdo al tipo de organismo presente. Por ejemplo Gelasakis (2016) encontró, en las regiones de Tesalónica y Serres (Grecia), en cabras con MSC una pérdida promedio de producción de leche de 47 g/día, con respecto a cabras sin MSC. Las infectadas por ECP produjeron 80 g/día menos de leche (9,7 %) y por bacterias gramnegativas un (15 %). Esta situación, extrapolada a nivel mundial, país o región local, pone en evidencia la necesidad de mayor control sanitario a nivel privado, pero también de parte de los organismos de Sanidad Animal y Salud Pública. En Argentina recién en el año 2014, el Código Alimentario Argentino (CAA) incluyó aspectos normativos para la leche de cabra cruda, referidos a parámetros físico-químicos, higiénicos, sanitarios y microbiológicos en rodeos lecheros³¹. En un estudio realizado en tres provincias argentinas (San Juan, Buenos Aires y Santiago del Estero) se encontró que los parámetros físico-químicos y microbiológicos, en promedio para todos los establecimientos, se encontraban dentro de los establecidos por el CAA, no obstante haberse encontrado valores por encima de los aceptados, al considerar establecimientos individuales. Con respecto a los indicadores microbiológicos, hubo variaciones considerables entre provincias y dentro de ellas³¹.

Tipos bacterianos prevalentes y susceptibilidad a los antibióticos

Los estudios de prevalencia de MSC en ganado caprino, de diferentes regiones del mundo ponen en evidencia aspectos comunes, dentro del rango de variabilidad de determinados indicadores puntuales de la enfermedad en la población. El carácter multicausal de las mastitis infecciosas, donde la microbiana se identifica como necesaria pero no suficiente, no implica que la promoción de la prevención como estrategia primaria de control, disminuya

el rol del tratamiento antimicrobiano. A nivel mundial existe una preocupación permanente, más allá de la prevalencia de MSC, a cerca de los efectos negativos asociados a la resistencia y multiresistencia a los antibióticos por parte de las bacterias, especialmente (por citar alguna) la generada por *Staphylococcus* spp. La resistencia a múltiples fármacos (MDR) por parte de patógenos de origen humano y animal, está generando muchos problemas en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, debido al uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro. En este contexto, el descubrimiento de nuevas moléculas como por ejemplo, el caso de las nanopartículas de plata (AgNPs), es un importante aporte en la lucha contra la resistencia, según un estudio realizado en que se evidenció la existencia de efecto antibacteriano en *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* aislados de leche de cabra con mastitis³².

Dentro del espectro bacteriano de las MSC en cabras, merece especial atención *Staphylococcus aureus* por ser un microorganismo que causa complicaciones tanto en animales como en seres humanos, debido a la resistencia a meticilina que este microorganismo de importancia en la salud Pública ha adquirido. A causa de ésta se han agravado los cuadros de las enfermedades intrahospitalarias, sin dejar de mencionar las intoxicaciones provocadas por las toxinas termoestables que produce, las cuales perduran en leche y derivados industriales, situación que genera además grandes pérdidas económicas. En un trabajo llevado a cabo por Xing et al. (2016) de 910 muestras de leche obtenidas de siete sitios diferentes en plantas de procesamiento de leche en polvo, se encontraron positivas a *S. aureus*, 95 (10,4 %) de los cuales el 63,2 % de los aislamientos poseía uno o más genes codificadores de virulencia (pvl, 29,5 %; sec, 23,2 %; ser, 16,8; tst, 14,7 % y seb, 12,6 %), siendo el 90,5 % de las cepas encontradas resistentes al menos a una clase de antibiótico.

La mayor resistencia se encontró a trimetoprim/sulfametoxazol (89,5 %), eritromicina (30,5 %), tetraciclina (22,1 %); ampicilina (16,8 %), cloranfenicol (15,8 %) y rifampicina (9,5 %)³². Estos hallazgos son preocupantes para la producción e industria láctea mundial, si se tiene en cuenta que pueden estar presentes en la leche y derivados, siendo Argentina un país clave en la producción de alimentos. Los estudios orientados a determinar la prevalencia de

MSC, tipos bacterianos presentes y resistencia a antimicrobianos, se han realizado históricamente en mayor proporción en bovinos, aunque progresivamente se van enfocando en el ganado lechero caprino, pero aún son escasos y los resultados diversos en función del contexto y lugar en que se lleven a cabo.

Últimamente algunos estudios se han direccionado en la determinación de genes marcadores de resistencia, especialmente en *Staphylococcus* spp. como el realizado por Franca et al. (2012) en Brasil. En este se encontraron ciertos patrones genéticos de resistencia a los agentes antimicrobianos en función de marcadores moleculares de resistencia en *Staphylococcus* spp. aislados de leche de pequeños rumiantes con mastitis. Los aislamientos evidenciaron mayor resistencia a amoxicilina (50,0 %), estreptomocina (42,8 %), tetraciclina (40,4 %), lincomicina (39,0 %) y eritromicina (33,4 %). El 45,7 % tuvo el gen blaZ indicativo de que la resistencia de *Staphylococcus* spp. a los β -lactámicos es debida a la producción de la enzima β -lactamasa⁸.

Otros estudios se enfocan en la determinación de la sensibilidad, como por ejemplo el realizado por Salaberry et.al (2016) en Brasil, que aisló estafilococos coagulasa positivos (SCP) y negativos (SCN) y determinó el perfil de sensibilidad antimicrobiana por medio de antibiograma. En éste, de un total de 226 muestras de leche con MSC obtenidas a partir de siete rebaños de cabras lecheras, 122 (54 %) presentaron crecimiento bacteriano, donde las especies de estafilococos más frecuentes fueron *S. epidermidis* (SCN, 24,55 %), *S. lugdunensis* (ECN, 15,40 %) y *S. intermedius* (SCP, 13,64 %) siendo más resistentes a penicilina (81,8 %), oxacilina (60,0 %) y ampicilina (55,5 %). La mayor sensibilidad fue para enrofloxacin (99,1 %), eritromicina (98,2 %), gentamicina (98,2 %) y vancomicina (98,2%). *In vitro* la resistencia antimicrobiana fue similar entre SCP y SCN para la mayoría de los antimicrobianos.²⁵

Estas evidencias hacen suponer que el uso indiscriminado de los antibióticos en medicina veterinaria tiene que ser tomado en cuenta con mayor determinación, para iniciar una etapa de investigaciones enfocadas a determinar dosis eficaces, basadas en pautas farmacocinéticas/farmacodinámicas, sobre todo para aquellos antimicrobianos que todavía muestran actividad sobre estos microorganismos. El *Staphylococcus aureus* (SCP) es más virulento que los SCN, pero estos últimos son los más persistentes en las

matitis subclínicas. La prevalencia se invierte al considerar la mastitis clínica, siendo los SCP los más prevalentes, siempre considerando estos valores en términos de los más probables (Contreras et al, 2003)²⁵. Esto significa que en ciertas realidades locales, puedan encontrarse valores diferentes.

En términos de producción de leche con MSC, a los SCN se los asocia con el incremento de células somáticas (CS) y disminución de la producción de leche (Peixoto et al, 2010b)²⁵. Según Virdis et al., (2010), es fundamental la utilización de pruebas de sensibilidad para cepas de *Staphylococcus* spp, provenientes de cabras con MSC para tomar la decisión más adecuada en referencia al tipo de antimicrobiano a usar. A esto se le debe sumar el conocimiento de las dosis probadas²⁵.

Es necesario entonces, incrementar y profundizar las investigaciones referidas a la determinación de prevalencias y tipo de cepas de *Staphylococcus* spp. en cabras lecheras con MSC, como así también a la realización de pruebas de sensibilidad para cada aislamiento, de acuerdo a los antimicrobianos de uso más corriente²⁵, especialmente a nivel de finca, microrregión o cuenca láctea. Como mencionamos, en el estudio realizado por Salaberry et al (2016) en el estado de Sao Pablo y Minas Gerais (Brasil), se encontró que de un total de 226 muestras de leche recogidas de siete rodeos con MSC positivas al California Mastitis Test (CMT), solo 122 (54 %) mostraron crecimiento bacteriano. Del total de muestras positivas, 110 (90,2 %) fueron *Staphylococcus* spp. lo que representa una mayoría considerable con respecto a otros géneros bacterianos presentes. De este número, 90 (73,8 %) se identificaron como (SCN) y 20 (16,4 %) SCP. Del resto, 9 (7,4 %) se identificaron como *Corynebacterium* spp., y 3 (2,5 %) como *Streptococcus* spp. La distribución de cepas encontradas de *Staphylococcus* spp. para SCN fue: *S. epidermidis* (24,55 %), *S. lugdunensis* (15,40 %), *S. capitis* (8,18 %), *S. chromogenes* (7,27 %), *S. hominis* (7,27 %), *S. auricular* (6,36 %), *S. saprophyticus* (3,64 %), *S. xylosus* (3,64 %), *S. cohnii* (2,73 %), *S. schleiferi* (0,91 %), y *S. warneri* (0,91 %). Para SCP fue: *S. intermedius* (13,64 %), *S. aureus* (4,55 %)²⁵.

El déficit de información epidemiológica de la MSC en caprinos, dado su amplio rango de variabilidad en cuanto a indicadores, si se consideran zonas o regiones de un país o microrregión, limita la ejecución de planes de control,

con las consecuentes pérdidas y problemas socioeconómicos.

En otro estudio realizado por Lima et al., (2018), también en Minas Gerais (Brasil), se encontró un 28 % de MSC y 2,8 % de MC. De las muestras recolectadas se pudo obtener multiplicación bacteriana en el 62 %¹⁵. Esto significa que no existe una correlación entre muestras positivas obtenidas por el test de cribado (CMT) en el rodeo y crecimientos bacterianos derivados de dichas muestras. La frecuencia obtenida en los cultivos para éste estudio fue de un 60,4 % para *Staphylococcus aureus*, 9,1 % para *Staphylococcus epidermidis*, 6,9 % para *Escherichia coli*, 5,9 % para *Staphylococcus saprophyticus* y 4,3 % para *Staphylococcus caprae* (4,3 %). Los *Staphylococcus* spp. presentaron resistencia a β -lactámicos como la penicilina, ampicilina y meticilina. El 12 % de los aislamientos fueron multirresistentes a los antibióticos (MDR) en cinco microrregiones diferentes. Las bacterias con mayor prevalencia de MDR fueron *E. coli* (38,5 %) y *S. aureus* (10,6 %). Las bacterias productoras de MSC, no tan solo se pueden encontrar en cabras adultas en lactación, sino además en cabras primíparas antes del parto y en las primeras semanas de lactación lo que hace suponer que el control se deba extender iniciándose ya en las cabras de reposición antes de la primera lactancia. Las bacterias predominantes en un estudio realizado por Silva (2016) fueron del género *Staphylococcus* spp.. En otra investigación efectuada sobre 200 muestras de leche obtenidas de cabras en Tandoján (Pakistán) se encontró que 76 (38 %) cabras fueron positivas al CMT. De estas el 100 % mostró crecimiento bacteriano²⁴. En este sentido no es coincidente con otros estudios, en los cuales el crecimiento bacteriano de las muestras positivas a CMT fue inferior. Esto probablemente se deba a la naturaleza multicausal de las mastitis, a la sensibilidad y especificidad del test para algunos casos de infección dando resultados falsos positivos o falsos negativos, a la falta de estandarización de los métodos utilizados y a que no todas las mastitis son de origen bacteriano. Siguiendo con los resultados del estudio, se encontró que 43 (56,58 %) correspondían a la mama derecha y 33 (43,42 %) a la mama izquierda. Este aspecto puede estar vinculado con el orden de ordeño de las mamas por parte del operario, como lo indican otros estudios²⁴. De las muestras positivas, en 60 (78,94 %) se aisló una sola especie bacteriana y 16 (21,05 %)

fueron mixtos. En total se aislaron 9 especies bacterianas: *Staphylococcus aureus* (36,84 %), *Bacillus subtilis* (18,42 %), *Bacillus cereus* (10,52 %), *Proteus vulgaris* (9,21 %), especies de *Citrobacter* spp. (6,57 %), *Escherichia coli*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus epidermidis* (5,26% cada uno) y *Streptococcus agalactiae* (2,63 %) (Pirzada, et al, 2016).

En otro estudio realizado en la India, de 181 muestras de leche de las razas Barbari y Jamunapari, se obtuvo una prevalencia general del 19,89 % de MSC, siendo el 24,21 % para la raza Barbari y 15,2 % para la Jamunapari. De 30 colonias aisladas, se encontraron 11 aislamientos de *Staphylococcus* spp. de los cuales 9 fueron *Staphylococcus* spp. coagulasa negativos (SCN) y 2 *Staphylococcus aureus*, no encontrándose resistencia a los antibióticos ensayados²². En total se aislaron: *Staphylococcus* spp (n=11), *Streptococcus* spp. (n=7), *Bacillus* (n=8), *Escherichia coli* (n=2), *Mannheimia hemolítica* (n=1) y *Arcanobacterium puogenes* (n=1). No se encontró resistencia a los siguientes antibióticos: amikacina, meticilina, amoxicilina, amoxicilina más cloxacilina, cefoperazona, amoxicilina + ácido clavulánico y gentamicina. Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de MSC entre grupos de edad, lactancia y raza. Con respecto a esta última si bien no hubo diferencia estadística, la real observada, se atribuyó a factores de resistencia genéticos, sumados los vinculados con la higiene, prácticas de ordeño, gestión y conocimientos técnicos²².

Un estudio realizado en Bulgaria por Hristov (2016) que incluyó 120 cabras en lactación, de 240 muestras (mitades de ubres) analizadas, 106 (44,2 %) fueron positivas. Los resultados mostraron también una mayor ocurrencia de MSC en cabras con mayor edad y número de lactancias. Se encontró que el 20 % de las cabras de entre 2-3 años de edad eran positivas a MSC y en cabras de mayor edad, un 56 %, siendo los SCN las bacterias más aisladas. Otros autores encontraron valores de prevalencia de MSC similares entre 39 - 44,6 % (Bozhkova et al., 2000; Mbilu, 2007; Hall y Rycroft, 2007; Islam et al., 2012), mientras que otros investigadores encontraron valores de prevalencia menor, entre 19 % al 31 %, (McDougall et al., 2002; Min et al., 2007; Kostelić et al., 2009)¹¹. Según Hristov (2016), en su estudio en Bulgaria, la prevalencia de *Staphylococcus* spp. fue predominante, con un 63,5 %; siguiéndole *Streptococcus* spp. (9%), *E. coli* (7 %), *Corynebacterium* spp. (5,7 %), *En-*

terococcus spp. (4,3 %), *Pasteurella* spp. (3,5 %), *Pseudomonas* spp. y *Serratia* spp. (2,5 %). La mayor prevalencia de MSC observada en animales mayores o de mayor cantidad de lactancias, podría deberse a la mayor exposición de los animales a bacterias patógenas, a los nacimientos múltiples y al estrés recibido durante todo el periodo, en comparación con los animales de menor edad, evidencias confirmadas por otros autores como Sánchez et al. (1999); Ndegwa et al. (2000); Beheshti et al. (2010)¹¹. En animales con edad de hasta 6 años las ubres sanas en forma colectiva, son mayoría en proporción con respecto a las enfermas. Superando dicha edad, se invierte la relación. Otro estudio realizado en Jhelum (Pakistán) determinó un 14,2 % de MSC en 500 animales analizados, de los cuales 12,2 % eran positivos en una sola ubre y 2 % en las dos, siendo *Staphylococcus aureus* el patógeno más prevalente (51,43 %), seguido de *Streptococcus* spp. (24,29 %), *E. coli* (11,42 %) y *Klebsiella* spp. (4,29 %). Con respecto a la sensibilidad a los antibióticos, gentamicina fue la más sensible (93,2 %), luego en orden decreciente, enrofloxacina (89,27%), tetraciclina (78,85 %), ciprofloxacina (74,73 %) y lincomicina con el (96,15 %) (Hussain, 2017). Otros autores han encontrado resultados similares, tales como Ali et al (2010), con sensibilidad a gentamicina (96,15 %), enrofloxacina (92,31 %), trimetoprim-sulfametoxazol (88,46 %), amoxicilina (84,62 %), tetraciclina (80,72 %), tilosina (80,77 %), lincomicina (76,92 %), ampicilina (46,15%) y penicilina G (42,31%).

Por otro lado Najeeb et al., (2013) reporta como efectiva para el tratamiento de MSC, la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico¹². Los usos puros o combinados de antibióticos pueden evidenciar diferencias en cuanto a sensibilidad¹². En referencia a los factores de riesgo más estudiados, se ha encontrado asociación con la edad, número de lactancia, periodo de lactancia, tipos o sistemas de alojamiento o producción, tipo de ordeño, higiene y razas, sin descartar la posibilidad de que existan muchos más (East et al. 1989)¹¹. Los factores de riesgo de la MSC en cabras son estudiados en diversos contextos de producción. Un estudio transversal realizado en Kenia (África) en 41 fincas de 110 cabras lecheras en lactación, arrojó un valor de prevalencia en cabras de un 50,9 %, utilizando CMT, de los cuales se obtuvieron cultivos de bacterias patógenas en un 86,5 % de las cabras positivas al CMT. En cuanto a los factores

de riesgo asociados a la MSC, se encontraron: programa o rutina de limpieza con un OD (odds ratio)= 1,047, $p=0,048$ y número de lactancias con un OD=1,37 y $p=0,048$. De estos factores, el número de lactación es el más importante, interpretándose que por cada año de lactancia existe 1,37 veces más posibilidades de que el animal tenga MSC con respecto al de un año menor de lactancia. Con respecto al factor limpieza o higiene, el OD obtenido indica que existe mayor riesgo para aquellas fincas donde la limpieza es de al menos una vez cada 15 días¹⁹.

Los resultados en los diversos trabajos, si bien demuestran la alta prevalencia de la MSC en el mundo, también reflejan un rango amplio de variabilidad debido a la multiplicidad de factores implicados. Por otro lado, dado el dinamismo comprobado de los agentes microbianos en función del tiempo, se considera de importancia estratégica para el control, el monitoreo continuo de los agentes prevalentes en la zona o cuenca. Para este proceso, la prueba de oro es el cultivo microbiológico acompañado de pruebas de sensibilidad antimicrobiana¹. Es evidente como los estudios lo demuestran la extrema variabilidad de la prevalencia y especies bacterianas involucradas en forma única o combinada, también los resultados de sensibilidad a los antibióticos según la zona o región.

El control y tratamiento de la MSC, pone en discusión y análisis crítico, la práctica veterinaria actual con respecto a la aplicación de antibióticos en el ganado en general y lechero en particular de todo el mundo. Al respecto, la escasa información que el veterinario dispone de dosis efectiva, disponibilidad limitada de laboratorios para cultivos y utilización de antibiogramas para determinar la sensibilidad bacteriana en muchos países subdesarrollados, imponen serias limitaciones a la lucha contra la resistencia bacteriana y el control eficaz de la MSC, dejando sin atender las vías por las cuales se extiende el riesgo para la salud pública y ocasionan pérdidas económicas. Al respecto, Colombia, México, Argentina, Ecuador y Perú, cumplen en términos generales con lo establecido en las normas sanitarias en cuanto a calidad físico-química de la leche, pero no en los aspectos microbiológicos² reafirmando lo expresado en el párrafo anterior.

Residuos de antibióticos en leche

Los estudios sobre los efectos negativos que ocasionan los residuos de antibióticos en la

leche fluida y sus derivados son diversos pero siguen siendo escasos observándose variaciones en la textura, color y tiempos de maduración de los quesos, como también inhibición de la microbiota iniciadora⁶.

Dichos efectos se pueden observar en tres ámbitos diferentes: a nivel de productor, los cuales ocasionan pérdidas por sanciones o por disminución de la calidad de la leche y quesos de elaboración propia. En Salud Pública, vinculados a toxicidad en los alimentos, alteraciones de la microbiota intestinal y alergias diversas incluyendo las anafilácticas (Sanders et al., 2011)⁶. Las resistencias a los antibióticos propagada a través de toda la cadena alimentaria (Trobos et al., 2009), conforman un complejo problemático en la actualidad, siendo el grupo etario más débil, el de los niños y ancianos. La complejidad del problema adquiere ciertas características como el que presentan ciertos residuos en leche de ser termo resistentes, lo que implica una alta probabilidad de llegar hasta el consumidor, aun habiendo sido tratada por pasteurización⁵. En la industria afecta los procesos tecnológicos de elaboración de quesos y yogurt, como por ejemplo la inhibición de bacterias de arranque, lo que ocasiona alteración en el proceso de cuajado y maduración del queso (Berruga et al., 2007 a,b)⁵.

Las bacterias ácido-lácticas (LAB) son esenciales en el proceso de elaboración de muchas variedades de quesos, siendo muy sensibles a los efectos residuales de antibióticos que afectan, si son eliminadas, la posterior maduración y componentes aromáticos (Mourot y Loussouarm, 1981)⁵. Los efectos adversos son dependientes del tipo y concentración del antibiótico residual y del producto que se elabora. Balerdi (2014), citado por Esteve Ambrosio (2017), analizó el efecto de la enrofloxacin y ciprofloxacina (quinolonas) presentes en leche de cabra a concentraciones iguales al límite máximo de residuos -LMR- permitido (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$) y encontró que ambos antibióticos, se retenían en gran proporción en la cuajada (40 % y 45 %) respectivamente, lo que derivó en mayor presencia de éstos en el queso. Calabuig (2015), citado también por Esteve Ambrosio (2017), en otro estudio similar con los mismos antibióticos, encontró diferencias en la textura y color del queso. Todavía no se han evaluado los efectos sobre la microbiota responsable de atributos organolépticos⁵. Trigueros (2016) evaluó el efecto de enrofloxacin como residuo en

la leche y quesos de cabra en tiempos diferentes de maduración, encontrando efectos sobre las bacterias proteolíticas y lipolíticas que normalmente se encuentran en la leche²⁹.

Los macrólidos usados en el tratamiento de MSC, cuando se encuentran en niveles residuales en la leche caprina, afectan la elaboración de quesos, repercutiendo en la calidad. En un estudio realizado por Martínez (2016) encontraron residuos de tilosina en leche (198,7; ± 56,8 µg/kg) en concentraciones que superaban los límites de la legislación (50 µg/kg) habiendo sido administrados en dosis de uso frecuentemente utilizada por los veterinarios locales y sin respetar el período de carencia de 7 días post tratamiento recomendado.

También se encontraron residuos del antibiótico por encima de lo estipulado en la normativa en quesos elaborados con la misma leche, durante todo el proceso de maduración, modificando la textura y grado de proteólisis que se realiza en la fase de curado. Respetando el período de carencia, la concentración del antibiótico tanto en leche como en los quesos quedó a < 10 µg/Kg por debajo de lo estipulado por la normativa. Esto pone en evidencia la importancia de las buenas prácticas en el uso de antibióticos²¹. Según Berruga et al., (2008), citado por Martínez (2016) el 76 % de los veterinarios usan en mayor proporción antibióticos β-lactámicos (56,8 %) y macrólidos (18,3 %), siendo también los más utilizados en el período de secado (73 %)²¹.

Si bien la legislación europea (Directiva 2001/82/EC y Directiva 2004/28/EC) contempla el uso de estos antibióticos, son escasos los estudios realizados sobre farmacocinética, farmacodinamia y usos que garanticen la eficacia terapéutica y período de carencia específico para cada antibiótico en la especie caprina. El uso de medicamentos en la producción agropecuaria, especialmente antibióticos para el tratamiento de mastitis y otras enfermedades merece la aplicación de buenas prácticas agrícolas y métodos de control para evitar que los residuos de medicamentos ingresen en la cadena alimentaria⁴.

El reglamento de la UE (Reglamento CE 852/2004) contiene medidas para controlar la higiene de los alimentos de origen animal (Reglamento CE 853/2004), donde se contempla a la leche de cabra y oveja, además de otros alimentos. El reglamento establece ciertos parámetros que garantizan la higiene y calidad de la leche cruda, incluyendo el control de residuos de an-

tibióticos de uso veterinario. En él se establecen los límites máximos de residuos (LMR) (Reglamento (UE) n°37/2010 de la comisión⁴. Las alergias son las patologías más frecuentes en salud pública a causa de antibióticos residuales. Dentro de estas, las atribuidas a antibióticos como la penicilina y amoxicilina, representan el 40 % de los casos (Gamboa, 2009) dado que son los más usados en el tratamiento de mastitis en cabras y ovejas (Berruga et al, 2008a)⁴.

En la industria láctea, la presencia de residuos antibióticos por encima de los LMR, afecta a las bacterias que intervienen en la fermentación, coagulación y maduración de los productos derivados de la leche, reflejada en la alteración de las propiedades organolépticas de los mismos. En leche de oveja los residuos de β-lactámicos estarían asociados a retrasos de la coagulación en más de 40 min y el descenso del pH en quesos entre 5 y 300 min (Berruga et.al., 2007)⁴. Los residuos de antibióticos pueden ser retenidos en la cuajada o pasar, en mayor o menor proporción al suero, dependiendo de las propiedades físico químicas de los antibióticos y de la capacidad de pasar barreras mas o menos solubles. De esta manera según tipo de antibiótico utilizado, las concentraciones estarán dadas en la cuajada o el suero y los residuos presentes en la cadena alimentaria en función del destino final de estos. Tanto el queso como el suero, se utilizan para el consumo directo, o como subproducto de la industria alimentaria de seres humanos y animales (Gómez et al., 2017).

En la cabra, los antibióticos β-lactámicos se transfieren más de la leche al suero, mientras que los aminoglucósidos, quinolonas y tetraciclinas, lo hacen mayormente a la cuajada y por lo tanto al queso. Para las sulfonamidas y macrólidos la transferencia es variable (Gómez et al., 2017). Los estudios de transferencia de antibióticos residuales de uso veterinario, desde la etapa primaria de producción, a la de industrialización son escasos, por lo que se recomienda la determinación cuantitativa de dichos valores por medio de técnicas cromatográficas (HPLC) a nivel experimental (Gómez et al., 2017).

Toda problemática descripta, no estaría completa sin destacar el daño que provocan los antibióticos residuales en la microflora y microfauna del ambiente natural (ríos, aguas subterráneas y suelo) a través de la eliminación por orina, heces y leche⁴. La importancia

de la detección de residuos en leche antes del procesamiento tiene como fin general, evitar que lleguen al consumidor, provocar resistencia y pérdidas económicas en la industria. Por cuestiones de relevancia económica, hasta el momento la mayoría de los métodos rápidos de detección de residuos en leche, se han enfocado al ganado vacuno, siendo utilizados estos últimos en cabra y oveja con resultados variables. Los inconvenientes observados de validez y precisión, son sobre todo los basados en la técnica de inhibición microbiológica.

Según experiencia de Beltran et al., (2015), citado por Berruga (2016), son adecuados para detectar β -lactámicos, neomicina, tilosina, sulfadiazina y sulfadimetoxina pero no muestran sensibilidad óptima para tetraciclinas o quinolonas⁴. Las pruebas de detección de residuos en leche de cabra son necesarias dado el escaso control que se realiza en este sector por parte del estado y sector privado y, posiblemente, al desconocimiento de los riesgos y pérdidas que ocasionan al productor. Por ejemplo las pruebas de detección cualitativas o de cribado como Charm ROSA y SNAP para tetraciclinas, comparadas con el análisis cromatográfico (Cromatografía Líquida de Alta Presión -HPLC-) demuestran que no son aplicables a nivel de producción primaria en función de que detectan niveles de residuos en leche de cabra hasta 110 h posteriores a la aplicación de oxitetraciclina. Mientras que la cromatografía detecta niveles por debajo de los de tolerancia (300 ng/ml) a las 82 h posteriores al tratamiento. La desventaja de esta última es la necesidad de contar con personal técnico altamente capacitado sumado a que es más onerosa, no pudiéndose aplicar para uso diario a nivel de tambo. Las pruebas cualitativas o de cribado hasta ahora muestran resultados para oxitetraciclina que determinan períodos de retiro mayores implicando pérdidas para el productor³.

Resistencia bacteriana

La resistencia bacteriana a los antibióticos es un fenómeno genético que ha ido evolucionando hacia la multiresistencia en algunas especies bacterianas, (resistencia a varios tipos de antibióticos). Las causas son tanto por mutaciones como por transmisión entre bacterias de dicha condición y en otras. De este modo, todas las estrategias de lucha contra este fenómeno lograrán solamente frenarlo o disminuirlo pero nunca eliminarlo (Gómez y Rubio, 2009;

OMS, 2018)⁶. Como ejemplo se puede citar al *Staphylococcus aureus* que primeramente fue resistente a penicilina y posteriormente a meticilina. Nuevos antibióticos tanto sintéticos y naturales iban a resolver esta situación, pero solo se logró nuevamente potenciar el fenómeno pasando de resistencia a la multiresistencia.

Autores como Pérez y Contreras, (2013) citados por Esteves Ambrosio (2018) expresan que los mecanismos implicados son naturales y adquiridos horizontalmente y actúan provocando la inactivación, alteración del sitio blanco y de barreras de permeabilidad del antibiótico, pudiendo aparecer tanto en forma aislada como combinada⁶. Los genes de resistencia, según Cortecero y Benitez, (2011); Gómez y rubio (2009), citados por Esteves Ambrosio (2018), se transmiten horizontalmente entre organismos mediante mecanismos conocidos como: transformación, conjugación o transducción, en los que entran en juego estructuras bacterianas como los plásmidos, transposones, integrones o casetes génicos. Todos mecanismos y estructuras implicadas en la variabilidad génica y evolución de la resistencia bacteriana a los antibióticos⁶.

A los alimentos también se les atribuye, según López (2016), citado por Esteves Ambrosio (2017), una de las formas de transmisión de la resistencia bacteriana entre animales y seres humanos, mediante la contaminación con bacterias resistentes o la adición intencional de probióticos o cultivos iniciadores⁵. Por ejemplo, la resistencia a macrólidos por parte de bacterias gran positivas como *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. y *Staphylococcus* spp. está mediada por transposones cromosómicos como el Tn 15452 (Gómez y Rubio, 2009)⁶. El enfoque para la lucha debe considerar distintos aspectos estratégicos, entre los cuales se destacan aquellos destinados a conocer en profundidad los mecanismos de resistencia, especialmente la resistencia intrínseca y adaptativa que poseen las bacterias, el apoyo para el diseño de nuevos antibióticos y determinación de dosis eficaz y tiempos de retiro. Debe sumarse la vigilancia epidemiológica por parte de las instituciones de salud pública y sanidad animal, con la finalidad de brindar información de cepas prevalentes y de mapas de resistencia bacteriana²⁶. En referencia a la MSC en cabras, la determinación de mapas de prevalencia y resistencia regionales, junto al resto de medidas mencionadas, merecen la atención y apoyo de organismos de

salud pública, sanidad animal y centros de investigación públicos y privados. La situación de resistencia a los antibióticos que se presenta en estos momentos a nivel mundial, reflejada en el fracaso de los tratamientos e incremento de las hospitalizaciones, se puede considerar relativamente reciente, lo que refleja el dinamismo de la problemática. La era de los antibióticos tuvo su inicio con el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming a finales de 1920. A partir de entonces fueron incrementándose las alternativas para el tratamiento de las enfermedades infecciosas con gran éxito, pero en la actualidad, tal situación ha cambiado con el advenimiento del fenómeno de la antibióticoresistencia, lo que ocasiona un problema acuciante en salud pública. Son ejemplos, la resistencia a la meticilina por parte de *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis*, resistencia a carbapenem de *Neisseria gonorrhoeae* y enterobacterias, y a β -lactámicos, las que producen β lactamasas como *Escherichia coli*. Se suma a este escenario complejo, el hecho de la escasa inversión en investigaciones para el descubrimiento de nuevos antibióticos por razones de rentabilidad, derivando dichos fondos a estudios de nuevas moléculas efectivas para tratamientos crónicos²⁰. Frente a tal situación la alternativa tal vez sea enfocarse no tanto en el descubrimiento de nuevas moléculas antimicrobianas, sino en la utilización racional de las existentes y disminuir de ésta manera el avance de la resistencia en aquellos que todavía mantienen sus efectos.

En siglos pasados, las enfermedades infecciosas fueron la principal causa de muerte en el mundo, según Yoneyama & Katsumata, 2006, citados por Martens (2017)²⁰, pero desde el surgimiento de las “drogas maravillosas” descubiertas durante el siglo XX y su acción selectiva sobre bacterias y hongos patógenos, comenzaron a disminuir, marcando el inicio de la era de los antibióticos. Estos se caracterizan por ser producidos naturalmente por otros microorganismos, derivarse de la naturaleza, ser de bajo peso molecular y poseer un potencial activo bactericida o bacteriostático en bajas concentraciones²⁰. Desde su descubrimiento, se incrementó progresivamente su producción y comercialización, siendo el periodo de esplendor el comprendido entre 1940 y 1960. Los años sucesivos no fueron tan intensos. Los antibióticos más importantes que hoy se conocen se pueden agrupar en penicilinas, cefalosporinas,

tetraciclinas, aminoglucósidos, cloranfenicol, macrólidos y glicopéptidos, los cuales han tenido un rol fundamental en el aumento de las expectativas de vida. Por ejemplo, según Lederberg (2000), citado por Martens (2017), en los Estados Unidos se pasó de 47 años en 1900 a 74 años en hombres y hasta 80 en mujeres en el año 2000²⁰. Hoy se conocen más de 10.000 antimicrobianos²⁰ pero contrariamente a lo que se pensaba cuando irrumpieron en el mercado (en cuanto a que se resolverían los problemas de las enfermedades infecciosas) estas se han mantenido o incrementado, representando en el ser humano la segunda causa de muerte a nivel mundial. En los países desarrollados ocupan el tercer lugar y cuarto lugar en los EE.UU. En el mundo mueren 17 millones de personas por año debido a causas bacterianas y en los EE.UU. 2 millones, siendo un problema adicional que muchas están infectadas por bacterias resistentes a los antibióticos, implicando que 23.000 morirán posteriormente. En Europa mueren por bacterias resistentes, 25.000 personas por año²⁰.

Como ejemplo, *Staphylococcus aureus* meticilo resistente (SAMR) produce en EE.UU., la muerte anual de un promedio de 19.000 personas y 360.000 hospitalizaciones (Walsh, 2009)²⁰ con un costo de 3 a 4 millones de dólares en atención médica, aunque según un informe de la Asociación Americana de Medicina Interna, las infecciones por SAMR están disminuyendo (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2017)²⁰. Es por ello que actualmente, las enfermedades producidas por infecciones bacterianas resistentes a antibióticos, son la mayor preocupación en salud pública²⁰. En este sentido, Martens (2017) cita a Singh (2006) y Davies (2007) los cuales expresan que la resistencia microbiana, tiene su origen causal primario en determinados factores genéticos, los cuales activan enzimas inhibitorias del antibiótico como la β -lactamasa, incrementan el flujo de salida del antibiótico fuera de la célula, disminuyen la captación del antibiótico, producen cambios en los receptores que dificultan la unión del antibiótico, producen el secuestro del antibiótico y protección por la formación de biopelículas²⁰. Este determinante biológico es potenciado y canalizado por el accionar humano tomando decisiones equivocadas en cuanto al fin y forma de uso de los antibióticos. Se puede citar como ejemplo, la destinada a promover el crecimiento de animales productores de carne para el consumo humano y la prevención de en-

fermedades en animales de granja e intensivas en establecimientos de producción animal. Se usan actualmente, 30 antibióticos diferentes en alimentos y agua de bebida para animales en producción y más del 50 % de los antibióticos producidos en el mercado como promotores del crecimiento. El mal uso y uso indiscriminado de éstos sobre todo en países en desarrollo carentes de reglamentaciones y aplicaciones sin prescripción médica son parte del problema²⁰.

Las enfermedades infecciosas causan actualmente 1/5 de las muertes por año a nivel mundial, impactando fuertemente en las estadísticas de muerte en niños menores a los 5 años, por lo tanto recomiendan un mayor intercambio de información sobre el descubrimiento de antibióticos a nivel mundial entre empresas y estudiantes, compartir bibliotecas, promover incentivos financieros para el desarrollo de antibióticos por parte de los gobiernos y organismos internacionales, difusión del riesgo financiero entre entidades financieras y de investigación y financiamiento a universidades y empresas en países en desarrollo o de bajos ingresos que se dediquen a ésta problemática²⁰. La resistencia antimicrobiana se ha incrementado y continúa en forma alarmante correlacionándose con el uso irracional y alto consumo de antibióticos en forma indiscriminada³⁴. Para reducir la multiresistencia es indispensable además la educación de los pacientes, productores y público en general.

El mismo Fleming puso en alerta a la comunidad sobre las consecuencias del mal uso (bajas concentraciones o períodos cortos o menores a los indicados por el tratamiento) de la penicilina, en referencia a la posibilidad de surgimiento de resistencia. La resistencia se desarrolló a pesar de todo en relativamente poco tiempo, si se considera el período transcurrido desde que se descubrió la penicilina, sin embargo actualmente a nivel mundial se toman pocas medidas efectivas para evitar el consumo indiscriminado e irracional de los mismos. Los antibióticos se pueden adquirir sin receta o sin prescripción médica en muchos países del mundo en desarrollo, siendo por ahora lo más importante en materia de lucha, la educación de pacientes y público en general junto a regulaciones que limiten su uso³⁴. La resistencia bacteriana se puede definir como la pérdida de la capacidad del antibiótico de inhibir el crecimiento bacteriano a niveles normalmente terapéuticos. Si la bacteria puede replicarse en

presencia del antibiótico, se está frente a una bacteria resistente y es seguro que frente a ello, se requerirá una concentración mayor que la normal para tener el mismo efecto³⁴. La resistencia a los antibióticos también es considerada como un proceso de orden natural que poseen las bacterias pero de bajo nivel. Actualmente se ha reportado resistencia a las sulfonamidas y a los aminoglucósidos por parte de cepas de *Staphylococcus aureus*. La meticilina fue la primera penicilina semisintética destinada a combatir los efectos de *Staphylococcus aureus* productores de penicilinas, pero sin embargo más tarde surgió la resistencia a ésta. También se encuentran cepas resistentes a las fluoroquinolonas, surgidas tras mutaciones cromosómicas en forma gradual. Recientemente se han aislado cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a vancomicina (SARV) luego de 44 años de haber entrado al mercado. Esta situación se agrava, si se tiene en cuenta que la agricultura también usa antibióticos similares o iguales a los utilizados en los humanos y animales, afectando la cadena alimentaria, la cual juega un rol de vehículo entre animales y humanos por la transmisión de bacterias resistentes. Como conclusión, se puede afirmar que se está frente a un problema grave de salud pública a nivel mundial y que a pesar de ello el uso de antibióticos en agricultura, producción animal y humanos sigue en aumento³⁴.

Farmacocinética/farmacodinamia

Las políticas de I+D que persiguen el descubrimiento de nuevos antibióticos, son importantes, pero más si van acompañadas de estudios que pongan foco en la forma de uso. En este sentido la determinación experimental de la dosis eficaz de cada antimicrobiano, requiere la integración de parámetros farmacocinéticos (FC)/farmacodinámicos (FD), especialmente para aquellos destinados al tratamiento de la mastitis ganado caprino. Los estudios para establecer la dosis eficaz de antibióticos basados en la integración de parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos para MSC, en ganado caprino lechero, son escasos. Es necesario replantear esta situación, poniendo foco en las especies bacterianas locales o regionales. Por ejemplo el estudio realizado por Lorenzutti (2016) en la provincia de Córdoba (Argentina) demostró que la marbofloxacin a razón de 10 mg/kg/24h/5 días administrada por la vía intramuscular (im) es eficaz para el tratamiento de MSC producidas

por ECN y *S. aureus*. Este estudio demostró el incremento de la producción de leche en los animales tratados y la disminución de diferencias entre sanos y enfermos entre el 3° y 5° día de tratamiento. Otros indicadores fueron el descenso del pH y la ausencia de microorganismos patógenos en los cultivos realizados post-tratamiento.

Según Ferrini et al. (2010 y Molina et al. (2003), citados por Berruga (2016), en Europa, los estudios FC/FD y de depleción para establecer el tiempo de retiro adecuado para macrólidos y quinolonas en cabras y ovejas son escasos, por lo que el período de siete días de supresión de la lactancia, recomendado para el uso de estos antibióticos no es seguro en estas especies⁴. Para el uso de antimicrobianos en cabras, utilizados en el ganado vacuno y ovino, hay que tener en cuenta que las cabras presentan diferencias anatómo-fisiológicas con otros animales no rumiantes y aun dentro del grupo, las cuales pueden determinar que los efectos terapéuticos esperados del antibiótico utilizado no se den. Estos últimos son variados y se pueden expresar en toxicidad, falla terapéutica y resistencia al antibiótico, entre los más visibles. Es por ello que se justifica este tipo de estudios, especialmente en la especie caprina para el tratamiento clínico de las enfermedades infecciosas¹⁶.

Algunas particularidades anatómo-fisiológicas son dignas de destacar dado que son de interés farmacológico y se presentan a continuación. La piel, presenta dos tipos de folículos pilosos, unos primarios y otros secundarios. Los primeros producen pelos gruesos y los secundarios una capa profunda denominada "down" que tienen la función de adaptación a climas y temperaturas diversos. En climas fríos predominan las dos capas, mientras que en los tropicales es menor la capa interna (down). Esto le permite a la especie poseer el atributo de la "termolabilidad", referido a la capacidad de poder adaptarse a climas rigurosos, siendo un animal homeotermo. Otra característica diferencial con otras especies (monogástricos y rumiantes), es la vinculada al gasto cardíaco, el cual determina en última instancia el aclaramiento plasmático total, de vital importancia en el comportamiento farmacocinético y régimen posológico de cualquier medicamento. Con respecto al sistema digestivo, esta especie posee una mayor tasa de ingestión y menor tiempo de tránsito ruminal que las ovejas y

diferencias en la absorción oral de diversos fármacos con respecto a ovejas y vacas. El sistema urinario presenta la característica de concentrar la orina frente a la escasez de agua, es por ello que la eliminación de fármacos por vía renal, puede reducirse en gran proporción frente a situaciones de estrés hídrico. También son evidentes, las diferencias farmacocinéticas referidas a la excreción de un tipo de antibiótico entre especies por la glándula mamaria. Estas se atribuyen a las diferencias de conformación anatómica de la misma y de la composición de la leche. Las vacas tienen cuatro mamas, cuatro glándulas o cuartos mamarios cada uno con su pezón mientras que las ovejas y cabras tienen dos glándulas con un conducto galactóforo y un pezón por cada una¹⁶. Si se toma en cuenta estas consideraciones es lógico suponer que la extrapolación de dosis de antibióticos de la especie bovina y ovina para tratamientos de las MSC, debe descartarse definitivamente. Todas las particularidades enunciadas, influyen en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos, lo que limita la extrapolación de regímenes posológicos utilizados en bovinos u ovinos¹⁶. Las diferencias entre especies e incluso raciales dentro de los animales, son determinantes en la farmacocinética de cada medicamento. Este punto es crucial para los animales destinados a producción y consumo, dado que los tiempos de carencias son también diferentes¹³. Sin desconocer la imposibilidad efectiva de realizar determinaciones para todos los antibióticos y especies, es válido su intento en la medida de lo posible. Por lo tanto para la especie caprina y sus razas en virtud de los escasos estudios que existen, si estos se incrementaran, mejorarían los resultados de los tratamientos con antibióticos para la mastitis y otras patologías. La resistencia a los antibióticos disminuiría por el hecho de evitar, el uso indiscriminado, la subdosificación y/o retiro de tratamientos antes del tiempo indicado.

Conclusión

La producción láctea a nivel mundial sigue en aumento, lo que demanda programas de control de MSC basada en buenas prácticas ganaderas, e I+D en el uso racional de antibióticos. La MSC en cabras lecheras se presenta con pérdidas de la producción láctea diaria entre el 5 % y 15 % y alta prevalencia con un rango de variación entre el 20 y 50 % según los estudios consultados. También la diversidad de grupos

bacterianos y sus cepas, haciendo notar que el patrón común en la mayoría de los estudios, es de una superioridad para *Staphylococcus* spp, sobre el resto de las bacterias patógenas, con predominio de SCN sobre los SCP. La sensibilidad y resistencia es variable y dinámica dentro de las cepas, dependiendo de las regiones o cuencas naturales. Esto lleva a suponer que existen diversos factores involucrados tanto biológicos como humanos en la expresión de los indicadores. Los estudios de sensibilidad, determinación de dosis terapéuticas seguras y períodos de retiro para cada antibiótico son escasos, por lo que no se puede garantizar el control bacteriano y menos aún evitar los residuos en leche. Esta situación desinforma a veterinarios y provoca el continuo uso terapéutico de antibióticos probados en vacunos y ovinos, con las fallas lógicas derivadas de las diferencias anatómo-fisiológicas importantes dentro del grupo de rumiantes.

Bibliografía

1. Ariffin SMZ, Hasmadi N, Syawari NM, Sukiman MZ, Faiq TAM, Chai MH, Ghazali MF. (2019). Prevalence and antibiotic susceptibility pattern of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* and *Escherichia coli* in dairy goats with clinical and subclinical mastitis. *J Anim Health Prod.* 7(1), 32-37.
2. Arboleda Rodríguez D, Echeverri Garcés E. (2017). Evaluación de las normas sobre calidad sanitaria de la leche cruda en América Latina y la revisión de la norma para Colombia. Trabajo de grado. Especialización en Gerencia Agropecuaria. <http://hdl.handle.net/10567/2034>
3. Attaie R, Bsharat M, Mora-Gutierrez A. (2016). Applicability of screening tests for oxytetracycline in the milk of three breeds of goats. *Journal of food protection*, 79(6), 1013-1020.
4. Berruga MI, Molina A, Althaus RL, Molina MP. (2016). Control and prevention of antibiotic residues and contaminants in sheep and goat's milk. *Small ruminant research*, 142, 38-43.
5. Esteve Ambrosio LV. (2017). Interferencia de la presencia de eritromicina en la leche de cabra sobre la microbiota del queso de tronchón durante la maduración (Doctoral dissertation). https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/85608/memoria_73663965.pdf?sequence=1&isAllowed=y
6. Esteve Ambrosio LV. (2018). Detección de genes de resistencia a la eritromicina en muestras de leche y queso de cabra durante su maduración. <https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/110614/Esteve%20-%20DETECCI%20c3%93N%20DE%20GENES%20DE%20RESISTENCIA%20A%20LA%20>

ERITROMICINA%20EN%20MUESTRAS%20DE%20LECHE%20Y%20QUESO%20DE%20CABR....pdf?sequence=1&isAllowed=y

7. FAOSTAT (2019) <http://www.fao.org/faostat/es/#home>
8. França CA, Peixoto RM, Cavalcante MB, Melo NF, Oliveira CJB, Veschi JLA, Costa MM. (2012). Antimicrobial resistance of *Staphylococcus* spp. from small ruminant mastitis in Brazil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 32(8), 747-753.
9. Gelasakis AI, Angelidis AS, Giannakou R, Filioussis G, Kalamaki MS, Arsenos G. (2016). Bacterial subclinical mastitis and its effect on milk yield in low-input dairy goat herds. *Journal of dairy science*, 99(5), 3698-3708.
10. Giraldo-Gómez J, Althaus RL, Beltrán Martínez MC, Molina Pons MP. (2017). Antimicrobial activity in cheese whey as an indicator of antibiotic drug transfer from goat milk. *International Dairy Journal*. 69:40-44. doi:10.1016/j.idairyj.2017.02.003
11. Hristov K, Kashamov B, Pepovich R, Nikolov B. (2016). Risk factors influencing the prevalence of subclinical mastitis in goats. *Scientific Works, Series C, Veterinary Medicine*, 1, 53-57.
12. Hussain M, Yaqoob M, Riaz A, Umar S, Kashif J, Memon J, Shaheen S. (2017). Prevalence, Bacteriology and Antibiotic Sensitivity Profile of Sub-Clinical Mastitis in Goats in District Jhelum. *Pakistan. Journal of Science*, 69(3).
13. Larrea DSA, Larrea MDSA. (2016). Todos los animales son iguales..., pero algunos son más iguales que otros. *Panorama actual del medicamento*, 40(394), 607-615.
14. Lee HC, Chen CM, Wei JT, Chiu HY. (2018). Analysis of veterinary drug residue monitoring results for commercial livestock products in Taiwan between 2011 and 2015. *Journal of food and drug analysis*, 26(2), 565.
15. Lima MC, Souza MC, Espeschit IF, Maciel PA, Sousa JE, Moraes GF, Moreira MA. (2018). Mastitis in dairy goats from the state of Minas Gerais, Brazil: profiles of farms, risk factors and characterization of bacteria. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 38(9), 1742-1751.
16. Lorenzutti AM. (2016). Evaluación farmacocinética/farmacodinámica de un régimen terapéutico de marbofloxacin como predictor de su eficacia en mastitis caprina. <https://www.oviespana.com/informacion-de-ovino/servicio-diario-de-noticias/noticias/evaluacion-de-un-regimen-terapeutico-de-marbofloxacin-para-la-mastitis-caprina>
17. Lorenzutti AM, Aguilar MS. (2017). Consideraciones anatómo-fisiológicas para el uso racional y prudente de fármacos en cabras. *Panorama actual*

del medicamento, 41(408), 1002-1010.

18. Mahlangu P. (2018). Prevalence, Risk Actors, Antibiogram and in vitro Activity of Nanoencapsulated Bromelain Against Bacteria Isolated From Milk of Dairy Goats With Sub-Clinical Mastitis in Thika East Sub-County, Kenya (Doctoral Dissertation, Jkuat-Pausti).

19. Mahlangu P, Maina N, Kagira J. (2018). Prevalence, Risk Factors, and Antibiogram of Bacteria Isolated from Milk of Goats with Subclinical Mastitis in Thika East Subcounty, Kenya. *Journal of veterinary medicine*, 2018.

20. Martens E, Demain AL. (2017). The antibiotic resistance crisis, with a focus on the United States. *The Journal of antibiotics*, 70(5), 520.

21. Martínez B, Carmen M. (2016). Uso "extra-label" de antibióticos macrólidos en ganado caprino lechero. Detección de residuos en la leche y el queso de cabra. <https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/75966/Beltr%C3%A1n%20-%20Uso%20%20extra-label%20%20de%20antibi%C3%B3ticos%20macr%C3%B3lidos%20en%20ganado%20caprino%20lechero.%20Detecci%C3%B3n%20de%20re...pdf?sequence=4>

22. Mishra AK, Sharma N, Singh DD, Gururaj K. (2018). Prevalence and bacterial etiology of subclinical mastitis in goats reared in organized farms. *Veterinary world*, 11(1), 20.

23. Olatoye IO, Daniel OF, Ishola SA. (2016). Screening of antibiotics and chemical analysis of penicillin residue in fresh milk and traditional dairy products in Oyo state, Nigeria. *Veterinary world*, 9(9), 948.

24. Pirzada M, Malhi KK, Kamboh AA, Rind R, Abro SH, Lakho SA, Huda N. (2016). Prevalence of subclinical mastitis in dairy goats caused by bacterial species. *J. Anim. Health Prod*, 4(2), 55-59.

25. Salaberry SRS, Saidenberg ABS, Zuniga E, Gonsales FF, Melville PA, Benites NR. (2016). Análise microbiológica e perfil de sensibilidade do *Staphylococcus* spp. em mastite subclínica de caprinos leiteiros. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 68(2), 336-344.

26. Serra Valdés MÁ (2017). La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 16(3), 402-419.

27. Silva CPD. (2016). Identificação de *Staphylococcus* spp. Em cabras primíparas associadas a mastite subclínica.

28. Skapetas B, Bampidis V. (2016). Goat production in the World: present situation and trends. *Livest Res Rural Dev*, 28(11), 200.

29. Trigueros C. (2016). Estudio sobre el crecimiento

de bacterias proteolíticas y lipolíticas en leche y quesos obtenidos a partir de cabras tratadas con Enrofloxacina.

30. Van Asselt ED, van der Fels, Klerx HJ, Marvin HJP, Van Bokhorst, van de Veen H, Groot MN. (2017). Overview of food safety hazards in the European dairy supply chain. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 16(1), 59-75.

31. Villambrosa ML. (2018). Relevamiento de la calidad de leche caprina en distintas provincias Argentinas.

32. Xing X, Zhang Y, Wu Q, Wang X, Ge W, Wu C. (2016). Prevalence and characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from goat milk powder processing plants. *Food Control*, 59, 644-650.

33. Yuan YG, Peng QL, Gurunathan S. (2017). Effects of silver nanoparticles on multiple drug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* from mastitis-infected goats: an alternative approach for antimicrobial therapy. *International journal of molecular sciences*, 18(3), 569.

24. Zaman SB, Hussain MA, Nye R, Mehta V, Mamun KT, Hossain N. (2017). A Review on Antibiotic Resistance: Alarm Bells are Ringing. *Cureus*, 9(6), e1403. doi:10.7759/cureus.1403.

DICTOPHYMOSIS RENAL BILATERAL: PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

Borrelli SO

Cátedra de Enfermedades de Caninos y Felinos Domésticos. Departamento de Clínicas.
Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata
sborrelli@fcv.unlp.edu.ar

RESUMEN: *El gusano gigante del riñón, Dioctophyme renale, es un nematodo zoonótico emergente. Esta parasitosis es muy frecuente en los caninos. En ellos adopta dos principales formas de presentación, la renal (principalmente en el riñón derecho) y la extrarrenal, aunque se puede albergar de ambas formas. Sin embargo, al ser una parasitosis dinámica, en forma directa o indirecta se ha postulado que una forma de presentación puede resultar en la otra. Se describen las alternativas clínicas y quirúrgicas de un caso de dictofimosis con localización renal bilateral en un canino que reside fuera de la zona epidemiológica. Mediante estudios ecográficos se confirma la presencia de parásitos en ambos riñones del paciente, sin embargo al efectuar análisis de orina inicial no se hallaron huevos de Dioctophyma renale. Como tratamiento se realiza nefrectomía del riñón derecho y nefrotomía del riñón izquierdo. Los análisis de sangre realizados postquirúrgico presentan un aumento de la urea y creatinina. El tratamiento quirúrgico efectuado de la enfermedad es discutido e ilustrado.*

Palabras clave: Canino, *Dioctophyma renale*, renal bilateral, nefrectomía, nefrotomía, zoonosis, Río de La Plata.

A CASE OF DICTOPHYMOSIS IN A CANINE

ABSTRACT: *The giant kidney worm, Dioctophyme renale, is an emerging zoonotic nematode. It is a quite frequent parasitosis in canines. Inside of them it can take two main presentation forms, the renal (mostly in right kidney) and the extrarenal; although, there are cases in which it can be presented in both forms. However, since this is a dynamic parasitosis; directly or indirectly it has been postulated that one form of presentation can revert to the other. The clinical and surgical alternatives of a case of dictopimosis with bilateral renal localization in a canine residing outside the epidemiological zone are described. Ultrasound studies confirm the presence of parasites in both kidneys while the initial urine analysis of the patient does not exhibit Dioctophyma renale eggs. Nephrectomy of the right and nephrostomy of the left kidney are performed for treatment. Post-surgical blood tests show an increase in urea and creatinine. The surgical treatment of the disease is discussed and illustrated.*

Key words: Canine, *Dioctophyma renale*, bilateral renal, nephrectomy, nephrotomy, zoonosis, Río de La Plata.

INTRODUCCIÓN

La dioctofimosis es una helmintiasis causada por *Dioctophyma renale* (Goeze 1782), nematode de ciclo biológico indirecto y que se lo identifica como gusano rojo y grande del riñón. La hembra puede medir de 50 cm a 1 metro y el macho, de menor tamaño, entre 15 a 35 cm por 0,3 a 0,5 cm de diámetro. La frecuencia de aparición es mayor en las hembras que en los machos. Los huevos presentan una sola célula en su interior, cáscara gruesa, superficie con hundimientos y polos lisos, con un tamaño de 75 µm x 45 µm.

Esta parasitosis tiene una alta influencia en el Río de La Plata y región nordeste de nuestro país, con una incidencia mayor al 35 % de *Dioctophyma renale* en caninos (Radman et al., 2017). Es una enfermedad zoonótica, siendo los hospedadores naturales diversos mamíferos domésticos (Acosta et al., 2008; Ribeiro et al., 2009; Verocai et al., 2009), animales herbívoros, omnívoros y también silvestres.

Su hospedador intermediario es un anélido oligoqueto de agua dulce (Karmanova, 1960). Se desconoce la especie más prevalente en nuestro país, pero se cita al *Lumbriculus variegatus* como la más común. Las ranas, peces, cangrejos y anguilas son depredadores que actúan como hospedadores paraténicos, no siendo indispensables para el desarrollo del ciclo biológico (Woodhead, 1950). Los hospedadores definitivos eliminan huevos en un ambiente acuático, los que son consumidos por el hospedador intermediario, y este a su vez puede ser ingerido por un hospedador paraténico. El hospedador definitivo consume al depredador o bebe agua contaminada con el gusano oligoqueto, de manera que las larvas infectantes (L3) alcanzan el riñón en donde llegan a la adultez. La forma extrarrenal, puede tener a su vez una localización errática como el canal inguinal, glándula mamaria, escroto, próstata, peritoneo, pared gástrica, útero, hígado, tórax o tejido subcutáneo (Ruiz y col., 2013; Fiorentini y Negro, 2009).

En un estadio avanzado de la enfermedad, los parásitos dañan el parénquima renal, deshaciendo corteza y médula, dejando intacta solamente la cápsula renal. El periodo prepatente oscila entre 6 meses a 1 año (Karmanova, 1968; Mace & Anderson, 1975; OPS, 2003), aunque diversos hallazgos en cachorros indican una prepatencia de 3 a 4 meses (Radman et al., 2017).

La dioctofimosis puede cursar en forma asintomática por acción del riñón sano que compensa la función depuradora. La forma sintomática se manifiesta con dolor lumbar, cólicos, hematuria, signos digestivos como vómitos, diarrea y deshidratación, adelgazamiento gradual y decaimiento. El cuadro clínico puede variar con el número de parásitos por hospedador y de acuerdo a las localizaciones ectópicas.

CASO CLÍNICO

Se presenta a consulta un canino macho de 3 años de edad, de raza mestizo, entero, con 8 kg de peso. Fue adoptado, cuando tenía 4 meses de edad, de un refugio de animales ubicado en la zona de Punta Lara, a la vera del Río de La Plata, Municipio de Ensenada, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.

El canino presenta un cuadro de mal estado general, decaimiento, vómitos, diarrea sanguinolenta leve, hematuria y dificultad para incorporarse. Los propietarios informan que dicho cuadro clínico cursa con más de 4 días de evolución. La evaluación clínica revela dolor abdominal, intestinos engrosados, cifosis leve, dolor en región toracolumbar a la palpación presión, mucosas pálidas y temperatura de 39.3°C. Se solicita hemograma completo y bioquímica sanguínea, análisis de materia fecal, ecografía, radiografía abdominal y análisis de orina. A la espera de los resultados se procede a la internación del paciente y se instaura una terapia de sostén con fluidos (solución fisiológica); se evalúa la producción de orina, la que se encuentra dentro del volumen normal. En forma sintomática se medica con furosemida, ondasetron, metoclopramida, tramadol y ampicilina.

La analítica sanguínea muestra una leve anemia, glóbulos rojos con anisocitosis e hipocromía central, leucocitosis sin desvío a la izquierda, eosinofilia. La urea se presenta ligeramente aumentada, creatinina normal y el resto de la bioquímica sanguínea no presenta alteraciones (Tablas 1 y 2).

El urianálisis exhibe cambios físicos y químicos con presencia de eritrocitos, regular cantidad de leucocitos y sin presencia de huevos de *Dioctophyma renale* (Tabla 3).

En el análisis coproparasitológico se detecta regular cantidad de huevos de *Ancylostoma caninum*.

El estudio ecográfico muestra el riñón

derecho con pérdida de su morfología normal siendo su relación corteza-médula 1:3. Se visualiza en el interior del mismo estructuras semiesféricas al corte transversal, y alargadas al corte longitudinal, con periferia ecogénica y centro hipoeicoico compatibles con *Dioctophyma renale*. El riñón izquierdo se presenta con tamaño aumentado y relación corteza-médula 1:2. A nivel medular se observan pequeñas áreas tubulares y circulares con contenido hipoeicoico y rebordes hipereicoicos concordantes con *Dioctophyma renale* móvil y de pequeño tamaño. El resto de las vísceras abdominales no presentaron alteraciones al momento del estudio (Fotos 1 y 2).

Con los resultados obtenidos se procede a la programación de la intervención quirúrgica. Se realiza nefrectomía del riñón derecho, obteniéndose tres nematodos adultos muertos hembras, de 20, 23 y 24 cm de longitud y 0,5 cm de diámetro. También se efectúa nefrotomía del riñón izquierdo extrayendo solamente un ejemplar de *Dioctophyma renale* macho vivo, de 12 cm de longitud y 0,3 cm de diámetro (Fotos 3, 4, 5 y 6).

Tras veinticuatro horas de la intervención quirúrgica, el paciente presenta en el control sanguíneo una alteración de la funcionalidad, evidenciada por un leve aumento de la creatinina y un incremento de la urea, la que se regulariza lentamente a los 30 días posteriores (Tabla 4).

DISCUSIÓN

A partir de las características particulares del presente caso resulta de interés analizar algunas de sus circunstancias.

La presencia de *Dioctophyma renale* de forma renal bilateral es poco habitual, encontrándose escasos registros de esta presentación (Sapin y col., 2017).

Respecto a la vía o forma de contagio de la enfermedad, es importante informarse sobre la ubicación geográfica en donde habita el canino, ya que por ejemplo la ciudad de Ensenada ubicada en La Plata, provincia de Buenos Aires, reúne las condiciones y características hidrográficas propicias para la presencia de este parásito. Sin embargo, en este caso el paciente abandonó la zona ribereña a los 4 meses de edad para vivir en el centro la ciudad de la Plata. El dueño del canino, practica la pesca de río habitualmente e informa que le proporciona pescado

crudo a su mascota. Este procedimiento es un riesgo potencial, ya que es una de las formas de adquirir esta parasitosis.

En cuanto al diagnóstico, la ultrasonografía abdominal que confirma la enfermedad no es el único método de evaluación certera, también se puede diagnosticar por otros métodos como el urianálisis que permite la identificación de huevos de *Dioctophyma renale*. Sin embargo se debe considerar que la deposición de huevos no es continua, y que también suelen existir infecciones ocasionadas sólo por gusanos machos. El hallazgo accidental en la necropsia, luego de la muerte del animal por esta u otras causas es una forma más de diagnóstico.

En el presente caso, la existencia de parásitos adultos hembras muertas en el riñón derecho y de un solo adulto macho viable en el riñón izquierdo explica el resultado negativo a la presencia de huevos de *Dioctophyma renale* en el análisis de orina.

Por lo cual, es preciso confeccionar un listado de métodos de diagnóstico diferenciales entre enfermedades que cursan con hematuria.



Foto 1: Ecografía del riñón izquierdo.



Foto 2: Ecografía del riñón derecho

Tabla 1: Hemograma completo. Leucocitosis y eosinofilia.

	Unidades	Valores hallados	Valores de referencia	
			Perro	Gato
Hematocritos	(%)	29	35 - 55	30 -45
Eritrocitos	(mil/ μ l)	4100000	5 - 8	5 - 8.5
Hemoglobina	(g/dl)	9.4	12 - 18	9 - 15
Reticulocitos	(%)		0 - 1.5	-
Leucocitos	(/ μ l)	17300	7000/14000	6000/17000
Neutrófilos en banda	(%)	0	0 - 3	0 - 3
	(/ μ l)	(0)	0 - 300	0 - 300
Neutrófilos segmentados	(%)	80	60 - 77	60 - 77
	(/ μ l)	(13840)	3000/11000	2500/12000
Linfocitos	(%)	10	15 - 35	15 - 35
	(/ μ l)	(1730)	1500/5000	1500/7000
Eosinófilos	(%)	7	2 - 7	2 - 7
	(/ μ l)	(1211)	100 -1000	100 - 1000
Monocitos	(%)	3	2 - 7	2 - 5
	(/ μ l)	(519)	< 1500	< 1000
Basófilos	(%)	0	0 - 1	0 - 1
	(/ μ l)	(0)	< 100	< 100



Foto 3: Tres *Dioctophyma renale* hembras extraídos del riñón derecho



Foto 4: Nefrotomía del riñón izquierdo



Foto 5: *Dioctophyma renale* macho extraído del riñón izquierdo

Tabla 2: Bioquímica sanguínea normal.

	Unidades	Valores hallados	Valores de referencia	
			Perro	Gato
Glucosa	(g/l)		0.60 – 1.20	0.70 – 1.50
Urea	(mg/dl)	71	15 - 45	15 – 45
Creatinina	(mg/dl)	0.98	< 1.4	< 1.4
Proteínas totales	(g/dl)	5.1	5.7 – 7.5	5.5 – 7.8
Albúminas	(g/dl)	2.28	2.5 – 3.5	2.1 – 3.4
Globulinas	(g/dl)		2.5 – 4.0	2.5 – 4.0
Relación: Albúminas/Globulinas			0.6 – 1.3	0.6 – 1.3
A.S.T. (GOT)	(ui/l)	39	< 25	< 25
A.L.T. (GPT)	(ui/l)	42	< 20	< 20
Bilirrubina Total	(mg/dl)		< 1.0	< 1.0
Directa	(mg/dl)		0.3	0.3
Indirecta	(mg/dl)		0.6	0.6
Fosfatasa alcalina Cach.	(ui/l)		< 500	< 500
Adulto	(ui/l)	120	< 250	< 250
Amilasa	(u/dl)		< 700	< 700
Lipasa	(u/l)		< 130	< 80
Colesterol	(g/l)		1.2 – 3.0	0.7 – 2.0
Triglicéridos	(g/l)		< 1.5	< 0.6
Calcio	(mg/dl)		8 - 11	8 – 11
Fósforo	(mg/dl)		2.5 – 6.0	2.5 – 7.0
C.P.K.	(ui/l)		< 120	< 120
T3	(mg/ml)		0.68 – 1.54	0.4 – 0.9
T4	(mg/dl)		1.5 – 3.6	1.5 – 3.6
TSH	(mg/ml)		0 – 0.65	0 – 0.65

Por otra parte, se debe tener muy presente que los métodos complementarios, como la ecografía, son herramientas sumamente útiles, considerando el caso descrito en el presente estudio, en el cual en ausencia de huevos de *Dioctophyma renale* en orina resultaron decisivos para la conformación del diagnóstico.

La leucocitosis neutrófilica y la eosinofilia presentes en el hemograma de este paciente exponen un proceso inflamatorio que puede ser de origen parasitario, alérgico, infeccioso, neoplásico, etc.

Otro aspecto de interés al tiempo de determinar el procedimiento quirúrgico, es evaluar la capacidad funcional de los riñones. Se destaca que el paciente no presenta signos de insuficiencia renal en el momento del diagnóstico, a pesar de encontrarse parasitados ambos riñones.

Se debe optar por la técnica quirúrgica que conlleve menos secuelas funcionales. El aumento de las enzimas renales posquirúrgico pone en dudas la realización de la nefrectomía del riñón derecho en lugar de efectuar nefrotomía bilateral.



Foto 6: Riñón derecho. Relación corteza-médula 1/3. *Dioctophyma renale* macho del riñón izquierdo.

Tabla 3: Análisis completo de orina que indica la presencia de sangre y un proceso infeccioso.

	Unidades	Valores hallados	Valores de referencia	
			Perro	Gato
FÍSICO				
		Amarillo	Amarillo	Amarillo
Color		Rojizo	Claro	Claro
Aspecto		Turbio	Claro	Claro
Densidad		1035	1015 - 1040	1015 - 1050
pH		7	6 - 7	6 - 7
QUÍMICO				
Urobilinógeno	(mg/dl)	Normal	Normal	Normal
Bilirrubina		Negativo	Negativo	Negativo
Glucosa	(mg/dl)	Negativo	Negativo	Negativo
Cuerpos cetónicos	(mg/dl)	Negativo	Negativo	Negativo
Proteínas	(mg/dl)	++	Negativo	Negativo
Sangre		Regular cantidad	Negativo	Negativo
Nitritos		Negativo	Negativo	Negativo
SEDIMENTO				
Eritrocitos	(N° x campo)	Abundante cantidad	5 x campo	5 x campo
Leucocitos	(N° x campo)	Regular cantidad	5 x campo	5 x campo
Piocytes	(N° x campo)		-	-
Células Epi. Planas	(N° x campo)		Escasas	Escasas
Células Epi. Transc.	(N° x campo)	Aislada cantidad	0-1 x campo	0-1 x campo
Células Epi. Renales	(N° x campo)		0.1 x campo	0.1 x campo
Oxalatos de calcio				
Fosfatos triples		Escasa cantidad		
Cristales				
Cilindros				
Filamentos de mucus				
Gérmenes				
Proteínas totales	(g/100 ml)			
Notas	Presencia de espermatozoides			

CONCLUSIÓN

Por lo discutido anteriormente, el estudio ecográfico es uno de los métodos complementarios más certeros y accesibles para el diagnóstico de esta enfermedad, y determina a su vez la viabilidad del parásito. En este caso evidenció la parasitosis renal bilateral con presencia de un nematode vivo en riñón izquierdo y presencia de parásitos muertos en riñón derecho.

La evaluación de la funcionalidad de los riñones es imprescindible para definir el tipo de cirugía que se va a realizar (nefrectomía o nefrotomía).

El aumento de la urea y creatinina posquirúrgico se asocia con la obstrucción del flujo de orina o ruptura de estructuras del tracto urinario que causan filtración de la orina hacia otros tejidos o cavidades del cuerpo (Bojrab, 2011; Taal, 2018; Cortadellas y Fernández – del Palacio, 2012).

COMENTARIOS

La prevención, mediante la educación a los propietarios, juega un papel preponderante para evitar esta parasitosis. La alimentación de las mascotas con desechos de pesca cruda de

Tabla 4: Bioquímica sanguínea posquirúrgica con aumento de los valores de urea y creatinina.

	Unidades	Valores hallados	Valores de referencia	
			Perro	Gato
Glucosa	(g/l)		0.60 – 1.20	0.70 – 1.50
Urea	(mg/dl)	154	15 - 45	15 – 45
Creatinina	(mg/dl)	1.6	< 1.4	< 1.4
Proteínas totales	(g/dl)	5.5	5.7 – 7.5	5.5 – 7.8
Albúminas	(g/dl)	3.1	2.5 – 3.5	2.1 – 3.4
Globulinas	(g/dl)	2.4	2.5 – 4.0	2.5 – 4.0
Relación: Albúminas/Globulinas		1.3	0.6 – 1.3	0.6 – 1.3
A.S.T. (GOT)	(UI/l)	29	< 25	< 25
A.L.T. (GPT)	(UI/l)	33	< 20	< 20
Bilirrubina Total	(mg/dl)		< 1.0	< 1.0
Directa	(mg/dl)		0.3	0.3
Indirecta	(mg/dl)		0.6	0.6
Fosfatasa alcalina Cach.	(UI/l)		< 500	< 500
Adulto	(UI/l)	125	< 250	< 250
Amilasa	(u/dl)		< 700	< 700
Lipasa	(u/l)		< 130	< 80
Colesterol	(g/l)		1.2 – 3-0	0.7 – 2.0
Triglicéridos	(g/l)		< 1.5	< 0.6
Calcio	(mg/dl)		8 - 11	8 – 11

pescado de agua dulce debe evitarse rotundamente, ya que la correcta cocción de la carne de pescado reduce una de las principales fuentes de infección que provoca esta enfermedad.

Incluir a esta parasitosis dentro del diagnóstico diferencial con otras enfermedades que producen hematuria y que suelen tener curso solapado y subclínico.

En la zona donde la prevalencia de esta helmintiasis es elevada como en el caso descrito, a la vera del Río de La Plata del Municipio de Ensenada, se ha descrito un caso clínico de Dioctophymosis extrarrenal en un cachorro de 3 meses de edad (Butti y col., 2018), lo que indica que el periodo de prepatencia puede reducirse, recordemos que en caninos se estableció un periodo de 135 a 180 días (Radman y col., 2008). Esto significa que es necesario profundizar el conocimiento del desarrollo del parásito en el hospedador definitivo.

BIBLIOGRAFÍA

Acosta WG, Burgos L, Radman NE. Evaluación de la presencia renal y extrarrenal de *Dioctophyme renale* por ultrasonografía, en caninos y humanos de un área endémica. Rev. Enferm. Inf. Emerg. 2008; 3: 40.

Acha P, Szyfres B. Zoonosis y Enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. Parasitosis (3ª Ed.) 2003. Organización Panamericana de la salud. Washington, D.C., USA. Vol. 3: 413. ISBN 9275119937

Burgos L, Radman NE, 2008. In: Cacchione, R., Durlach, R., Larghi, O., Martino, P. (Eds.) Dioctophymosis. En Temas de Zoonosis IV. 36. Asociación Argentina de Zoonosis.

Butti MJA; Gamboa MIAB; Terminiello JDC; Luna MFD; Blanco ME & Radman NEA p. 333–339. 2016. Primer reporte de nefrectomía por dioctophymosis en un gato (*Felis catus*).

Estevez, J.O. 1993. Hallazgo de *Dioctophyma renale* en un Aguará guazú y su tratamiento por nefrectomía. Correo Veterinario Rev. Med. Vet 160, 11, 12.

Fiorentini, J.O., Negro, P.S., 2009. Rev. Dioctofimosis en perros de la ciudad de Santa Fe, Argentina. Rev. Med. Vet. 86 (6), 240-242.

Fossum, TW. 2004. Cirugía en pequeños animales. Ed Intermedica 2 ed. 1632 pp.

Luna, J.L., Melga, Vera, del Tunes, M.L.J., Liso, G., Orellana, J.S., Radman, N.E., Linzitto, O.R., Linzitto, J.P., 2003. Detección de *Dioctophyma renale* en caninos y su potencial zoonótico. ABCL 37 (1), 81.

Mancebo, C. 1986. Diotophymosis canina en Formosa (Argentina). Comunicación previa. Vet. Arg., 3, 227-228.

Moreira, R.A y Ferri, G.M. 1989. Diagnóstico y prevalencia de la Diotophymosis canina en Corrientes, Resistencia y localidades aledañas. Vet. Arg. VI 59. 604-607.

Peralta, J.L.; Bono, M.F.; Orcellet, V.; Ruiz, M.F.; Plaza D. 2012. Diotofimosis en Parasitología y Enfermedades Parasitarias en Veterinaria. 1° Ed. Editorial Hemisferio Sur S.A Buenos Aires. Argentina. 238-239. ISBN 978-950-504-618-8.

Perez Tort, G. 1997. Descripción de 5 casos de Diotofimosis canina. Pet's 13, 70. 198-202.

Rabery M. 2009. Estudio de un caso de Diotophymosis canina en un paciente sometido a nefrectomía unilateral. Tesis (Doctor en Ciencias Veterinarias). San Lorenzo. Orientación Medicina Veterinaria. FCV-UNA 35p.

Radman, N. E., Gamboa, M. I., Butti, M. J. 2017. Occurrence of diotophymosis in canines within a riparian zone of the Río de La Plata watercourse, in Ensenada, Buenos Aires Province, Argentina. Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports, 10, 43-50.

Ruiz, M.F.; Zimmermann, R.N.; Aguirre, F.O.; Berteiro, N.; Forti, M.S. 2014. Diotofimosis en un caso clínico. Libro de resúmenes de las XIV Jornadas de Divulgación Técnico Científicas en Ciencias Veterinarias. I Congreso de desarrollo sustentable. 339-340. ISSN1667-9326.

Sapin CF., Silva-Mariano LC., Grecco-Corrêa L, Josaine, Diotofimatoze renal bilateral e disseminada em cão1 2017

Williams, J. M., & Niles, J. D. 2009. Manual de cirugía abdominal en pequeños animales (No. V740 WILbE). pp 247.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA ANALGÉSICA INTRAOPERATORIA, DE DAPIRONA, DURANTE LA TRACCIÓN DEL PEDÍCULO OVÁRICO, EN HEMBRAS CANINAS SOMETIDAS A OVARIECTOMIA

Castro Becerra AC

any_c2386@hotmail.com

Resumen: La dipirona es un analgésico no opiode de utilización mundial para el tratamiento del dolor agudo y crónico en la especie humana, no así en medicina veterinaria en donde es poco empleado. El presente estudio tiene como objetivo evaluar la eficacia analgésica de dipirona durante la tracción del pedículo ovárico en caninas sometidas a ovariectomía u ovariohisterectomía. Este estudio se realizó de manera prospectiva y comparativa. Fueron utilizadas dieciséis hembras sometidas a ovariectomía y divididas aleatoriamente en dos grupos experimentales de ocho pacientes en cada grupo, en el grupo 1(control) se utilizó un protocolo de anestesia total endovenosa sin la adición de dipirona, en el grupo 2 (experimental) se empleó un protocolo de anestesia total endovenosa más dipirona. En ambos grupos experimentales se midieron variables para evaluar el grado de analgesia, durante el estímulo de tracción del pedículo ovárico derecho e izquierdo, dichas variables fueron la FC (frecuencia cardiaca), FR (frecuencia respiratoria) y la Presión arterial media (PAM). También se evaluó el grado de analgesia intraoperatoria mediante una escala de puntuación, que va de 0 (no existe dolor) a 3 (severo dolor). Los resultados fueron analizados estadísticamente en Excel, Infostat y software estadístico SPSS. En el grupo tratado con dipirona se observó diferencias significativas ($P < 0,05$) solo en una de las tres variables evaluadas, entre los grupos 1 (control) y 2 (experimental). En base a los resultados, obtenidos podemos concluir que la adición de dipirona a un protocolo de anestesia total endovenosa en base a ketamina y diazepam, durante la tracción de pedículos ováricos derecho e izquierdo, no brinda efecto analgésico suficiente para realizar la cirugía.

Introducción

La realización de procedimientos quirúrgicos que involucran la cavidad abdominal, es una de las prácticas más frecuentes en la clínica de pequeños animales, siendo indudablemente la ovariectomía y/o la ovariopneumectomía uno de los más frecuentes (5).

Estos procedimientos son usualmente clasificados como moderadamente dolorosos, siendo el momento de tracción del pedículo ovárico el de mayor estímulo nociceptivo (5).

Según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), el dolor se define como una experiencia sensorial o emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial (5).

El dolor se puede clasificar de varias formas:

- 1) Dolor Somático que se divide en:
 - a) Superficial que nace en la piel y mucosas externas y que a su vez puede ser:
 - *Primario, dolor rápido, localizado, conducido a través de fibras A-delta.
 - *Secundario, dolor más lento, conducido a través de fibras C.
 - b) Profundo que nace en los músculos, aponeurosis, articulaciones y periostio.
- 2) Dolor Visceral, originado en los órganos internos (10).
- 3) Dolor Agudo y Crónico de acuerdo a la duración del dolor (8).
- 4) Dolor Preoperatorio, Intraoperatorio y Post operatorio de acuerdo al momento del acto quirúrgico (9).

El problema fundamental de estudiar el dolor en animales es que no puede ser medido objetivamente. El dolor es una sensación conceptual presumiblemente percibida sólo por los centros superiores del cerebro como resultado de fibras aferentes de otra parte del cuerpo. Por ello, los científicos han desarrollado el concepto de nocicepción (10).

Cuando un estímulo dañino es aplicado a un tejido, una cadena de eventos permite que la percepción del dolor se inicie. La sensibilidad de los tejidos a la percepción dolorosa está directamente relacionada con la presencia de nociceptores, que son una respuesta a los estímulos dañinos (3).

El término nocicepción se relaciona con el reconocimiento de las señales del sistema

nervioso que originan una respuesta sensorial, y provee información relativa del daño en los tejidos (3) (10). La nocicepción comprende la detección, transducción y transmisión del estímulo nocivo, y cuando los nociceptores son estimulados envían los impulsos al sistema nervioso central (SNC) para su interpretación y modulación (3). La nocicepción es una actividad química o eléctrica en los sensores y receptores de las neuronas (10).

El SNC transmite la información sensorial periférica que entra a los axones del cuerno dorsal de la médula y la lleva hacia el cerebro, tálamo, y centros corticales (3).

Los nociceptores son fibras nerviosas aferentes que responden a un estímulo nocivo convirtiendo las injurias químicas, mecánicas o térmicas en un impulso nervioso que es transmitido hacia el sistema nervioso central (3).

Se encuentran en gran número en la piel y tejidos internos, como también en el periostio, cápsula articular, paredes arteriales, músculos y tendones (6).

Entre los nociceptores se encuentra un grupo de fibras con mielina, de pequeño diámetro denominadas fibras A α y A δ , que transportan sensaciones a alta velocidad, y que provocan el dolor llamado superficial rápido o primario. El dolor superficial lento o secundario es producido por fibras de menor diámetro y desmielinizadas denominadas fibras C, que conducen la información más lento (2).

En animales se ha demostrado que la nocicepción es facilitada por la repetición de estímulos de baja frecuencia en las fibras C (2), y también por un continuo estímulo nociceptivo (estimulación central) (15). Esta facilitación de los mecanismos ha sido demostrada por ser una asociación con la activación del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) (15). De este modo, se piensa que estos dos mecanismos tienen algo en común, aunque no son equivalentes (4).

Tomando en cuenta este fenómeno, la facilidad de la percepción del dolor puede ser inhibida por un bloqueo nociceptivo completo durante la pre-injuria y subsecuente período post-quirúrgico. El bloqueo de la conducción de la fibra C por anestésicos locales que bloquean la nocicepción (6), y la inactivación de NMDA por antagonistas (8), parece reducir la facilitación de mecanismos nociceptivos en animales (2).

La detección del dolor es uno de los desafíos más importantes de los estudios médicos y biológicos, por ello es importante ir más allá

de las consideraciones humanitarias, ya que el dolor induce catabolismo, alteración en la respiración, demora en la cicatrización de las heridas, períodos prolongados de hospitalización e incremento en la morbilidad y mortalidad (3).

Generalmente se asume que si un procedimiento es doloroso en humanos también lo es en animales, ya que las vías de dolor en animales y personas son muy semejantes, igualmente los animales muestran aversión a los mismos estímulos que producen dolor en las personas (9). Es por esto que puede ser útil hacer paralelos entre personas y animales, pero la intensidad generada en los procedimientos no siempre es equivalente (2).

Desgraciadamente no se encuentra un parámetro objetivo y similar para medir dolor en personas y animales. Una complicación para la evaluación de dolor es el hecho de encontrar un criterio de medida para todos los tipos de dolor: agudo, crónico, superficial, profundo, etc. (8).

El esfuerzo para medir y tratar dolor en animales es un mérito y una meta loable para los Médicos Veterinarios (6). Para identificar dolor pueden utilizarse constantes fisiológicas, interpretación del comportamiento y escalas descriptivas de dolor con puntaje (6).

Algunos signos fisiológicos de dolor agudo son: aumento de la presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y vasoconstricción periférica que se manifiesta con palidez de mucosas (14).

Una terapia analgésica independiente de la puntuación del dolor, podría resultar en una disminución del dolor y una apariencia más confortable del animal (6).

Se entiende por analgesia, a la ausencia de entidad motora clínicamente aparente, supresión de los reflejos autónomos, mantenimiento de la estabilidad cardiovascular y amnesia en la mayoría de los pacientes (14).

La analgesia preventiva o intraoperatoria se define como la administración de un analgésico antes de producir un estímulo doloroso (9). Ésta disminuye la intensidad y duración del dolor después de un procedimiento, quirúrgico o no, minimiza la probabilidad de que se produzca una situación de dolor crónico y permite controlar de mejor manera el período de dolor postoperatorio. Atenúa la sensibilización central y periférica, siendo una forma práctica de controlar el dolor una vez que se ha iniciado (11).

La administración de este tipo de analgesia protege a las neuronas del asta dorsal de

la médula espinal del efecto sensibilizador del estímulo nocivo. No obstante, para obtener el máximo beneficio es crucial la coordinación de la entrada nociceptiva y la medicación analgésica para explotar el beneficio clínico de la analgesia preventiva, es decir, a mayor estímulo quirúrgico esperado, se aplicará mayor grado de analgesia preventiva (9).

Hay que tener en cuenta que la analgesia preventiva no elimina el dolor post-quirúrgico, pero ayuda a prevenir la sensibilización del sistema nervioso central y periférico durante la cirugía (14).

La elaboración del protocolo anestésico más adecuado para este procedimiento involucra un sólido conocimiento de las drogas anestésicas a utilizar, así como del equipamiento necesario y entrenamiento adecuado para realizar el procedimiento anestésico (5).

En el comienzo del diseño de nuestro protocolo debemos tener en cuenta la naturaleza de la intervención a realizar, así como su duración, factores relacionados con la especie y raza, temperamento del animal, estado físico (ASA), infraestructura disponible y experiencia del anestesiólogo (5).

En cuanto a los procedimientos para cirugía abdominal se debe incorporar al protocolo drogas que aporten relajación muscular (relajantes neuromusculares), a fin de facilitar el abordaje quirúrgico de la cavidad abdominal, permitiendo la correcta exploración y visualización de las estructuras de interés (5).

Tanto experimental como clínicamente se ha observado el efecto positivo de la administración preventiva de fármacos opioides y antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (8). Los AINES han demostrado ser drogas eficaces para el tratamiento del dolor agudo tanto de origen traumático como el de origen quirúrgico (8).

Los AINES actúan inhibiendo la síntesis de prostaglandinas (PG) y tromboxanos mediante bloqueo de las enzimas ciclooxigenasas (anticox-1 y anticox-2) estas enzimas convierten el ácido araquidónico (provenientes de los fosfolípidos de las membranas celulares) en PG y leucotrienos (13).

Los AINES además de los efectos antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos, pueden disminuir la agregación plaquetaria, aumentar el sangrado peri operatorio y producir daño renal.

En los últimos tiempos se han realizado varios estudios que demuestran que los efectos

sobre la función renal, recuento plaquetario y el tiempo de coagulación se mantienen dentro de los rangos normales, siempre y cuando el paciente no presente alteraciones previas (5).

Se ha sintetizado una gran cantidad de AINES para uso humano; este desarrollo es menos importante en medicina veterinaria, quizá por la falta de comunicación con los pacientes y por las peculiaridades de cada una de las especies que hay que tratar (13). Actualmente se han desarrollado nuevos AINES, para dolores más o menos fuertes. Tal es el caso de meglumina de flunixin, dipirona y diclofenac (13).

Entre los analgésicos no opioides, la dipirona es una droga ampliamente utilizada, tanto como analgesia intraoperatoria o preoperatoria como para el tratamiento del dolor crónico en el hombre, ya que es un fármaco probado con buena tolerabilidad y baja incidencia de efectos secundarios (7).

La literatura es extensa con respecto a la utilización de dipirona, su farmacocinética, dosis, vía de administración y la eficacia terapéutica, en el tratamiento del dolor en los seres humanos (7).

Los antecedentes, demuestran que la dipirona es empleada principalmente como analgésico posoperatorio, en perras sometidas a ovariectomía y/u ovarioprotomía (7).

Sin embargo en la literatura veterinaria, no hay suficientes datos para guiar su uso como analgésico intraoperatorio o preoperatorio. Por esto, y dado que es de fácil disposición, bajo costo, que carece de efectos adversos relevantes y es una probable alternativa eficaz en el control del dolor intraoperatorio en pequeños animales, es el hecho que provoco este estudio.

El estudio será experimental, de tipo ensayo clínico controlado y los datos que se obtengan serán analizados utilizando métodos de estadística descriptiva e inferencial, con Excel y Epi Infostat.

Marco teórico

La dipirona es un derivado pirazolonico, soluble introducido para uso clínico en Alemania en 1922, como analgésico, antipirético y antiespasmódico.

La historia de su síntesis se remonta a 1883, cuando la única manera conocida para combatir la fiebre en Europa fue el consumo de un producto hecho con la base de la corteza de quina, árbol natural de Java, la familia de rubiáceas (7).

Sólo en 1889, durante un brote de influenza que azotó a Europa, es que esta se utiliza ampliamente para el tratamiento clínico (7). Pero sus propiedades analgésicas se han demostrado en 1929, y, desde entonces, la dipirona ha sido ampliamente utilizada para tratamiento del dolor postoperatorio, y como coadyuvante en el tratamiento del cáncer en muchos países, como Rusia, España, Brasil, Sudáfrica, India, entre otros países de Europa, América Latina y Asia (7).

Por un mecanismo de acción central la dipirona, actuaría en las fibras nerviosas aferentes, y la materia gris de la médula espinal periacueductal, interfiriendo con la formación de prostaglandinas.

Recientemente, se ha descrito a la dipirona como capaz de inhibir una sola isoenzima ciclooxigenasa de tipo 3 (COX-3), el mecanismo central por el cual el fármaco ejerce su acción analgésica y antipirética (7).

Su pH neutro hace que su distribución sea uniforme en los tejidos del cuerpo, incluyendo el sistema nervioso central y es responsable de no generar, toxicidad gástrica y renal.

Alpermann y Scholtholt en 1982 encontraron a través de estudios sobre ratas experimentales y perros, que la dipirona incluso en dosis alta (100-300 mg / kg) no tuvo ningún efecto significativo en el sistema cardiovascular, SNC, el sistema gastrointestinal, en la función renal, en el metabolismo de lípidos y el de glucosa. Su uso no interfiere con la agregación de plaquetas y pueden ser utilizados en pacientes con riesgo de sangrado (7).

La ruta más comúnmente utilizado para la administración de analgésicos en el postoperatorio es sistémica. Ambos tipos de analgésicos, (opioides como no opioides) se pueden administrar por vía oral, rectal, intramuscular e intravenosa.

Se comparó las vías de administración por vía intravenosa e intramuscular, demostrando que a través de la vía intravenosa, el inicio de la acción es más rápida y brinda una analgesia más prolongada (7)

La dipirona, también conocida como metamizol, es efectiva como analgésico en el tratamiento del dolor agudo en los pequeños animales. Recientes estudios indican a la dipirona como efectiva en el manejo del dolor posoperatorio en caninos, administrada por infusión continua en pacientes hospitalizados. Los estudios realizados mantuvieron la infusión

por un promedio de 20 horas a la dosis de 10 mg/kg/hora, registrando una disminución en las escalas de dolor sin que se registren efectos adversos relevantes (12).

La dipirona tiene un fuerte efecto analgésico, que en el caso de dolores viscerales llega a ser comparable con el de algunos narcóticos. Tiene un efecto antiespasmódico bien definido generado por relajación del músculo liso y además es antiinflamatorio y magnífico antipirético (13).

En virtud de su notable efecto analgésico, se infiere que además de su acción periférica tiene un claro efecto a nivel central; por ello se cree que alcanza valores adecuados en el SNC. La vida media de la dipirona en el perro es de 5-10 horas y 80-90 % se elimina vía renal (13).

Antecedentes

- La eficacia de la dipirona en perros, ha sido demostrada en algunos estudios, en uno de ellos se encontró que la dosis única IV de 25-35 mg/kg provee una analgesia posoperatoria aceptable y ausencia de efectos adversos en perras sometidas a ovariectomía u ovariosterectomía (7)

- La dipirona ha demostrado su eficacia en el dolor posoperatorio en humanos (13) y en animales (7) resultando especialmente útil en dolor visceral (6)

- Estudios clínicos en humanos se han llevado a cabo para probar la eficacia analgésica de dipirona. Determinando que la dipirona tiene un prolongado efecto analgésico, con un rápido inicio de acción después de la administración oral.

- Se comparó la dipirona con otros AINES, como el ketorolac y ketoprofeno, observando resultados similares en cuanto a su eficacia y seguridad.

En humanos se equiparó la dipirona con analgésicos opioides, como el tramadol, oxycodona, la morfina y la meperidina, observado que 2 g de dipirona tiene resultados similares a 50 mg de tramadol, 5 mg de oxycodona, 10 mg de morfina y 100 mg de meperidina, y siendo mejor aceptado por los pacientes por no tener efectos secundarios tales como náuseas y vómitos.

La dipirona se puede utilizar en el tratamiento del dolor postoperatorio moderado a intenso. El uso de dipirona también puede ser ventajoso en combinación con otros analgésicos como la morfina, reduciendo el consumo de opioides y por lo tanto la incidencia de sus

efectos laterales (7).

- Se observó sinergia farmacológica con la asociación de dipirona/tramadol en anestesiología humana y veterinaria. La dosis en humanos y en pacientes veterinarios va desde 1-1,5 mg/kg de tramadol y 25-50 mg/kg de dipirona sódica como pre medicación por vía IM o IV, o bien tramadol en infusión continua y dipirona en bolo único IM o IV lento.

Estudios realizados en mujeres y perras sometidas a histerectomía y ovariectomía u ovariohisterectomía respectivamente, el dolor posoperatorio fue controlado con dipirona en dosis máximas de 8 g/día en mujeres y 10 mg/kg/día en perras y el tramadol dosis máxima de 500 mg/día en mujeres y de 1,0 mg/kg/8-12 hs en perras. En los resultados, se observa sinergismo ente los componentes de la combinación dipirona/tramadol, lo que conduce a un efecto analgésico más potente, que ya se utiliza en humanos y en pacientes veterinarios en anestesiología (1).

Como se observa, todos los antecedentes, mencionan a dipirona como un excelente analgésico posoperatorio tanto en humanos como en medicina veterinaria.

Demostrando además de sus efectos antipiréticos, antiinflamatorios y analgésico, mínimos efectos colaterales, bajo costo, y fácil disponibilidad en el mercado, estas características inspiran al empleo de dipirona como analgésico preventivo o intraoperatorio en cirugías que impliquen en los animales un dolor leve ha moderado como en el caso de una ovariectomía/ovariohisterectomía.

Hipótesis

La adición de dipirona a un protocolo de anestesia total endovenosa en base a ketamina y diazepam, mejora las condiciones analgésicas al momento de la tracción del pedículo ovárico.

Objetivo General

Evaluar y comparar la respuesta al dolor en hembras caninas sometidas a ovariectomía, durante la tracción del pedículo ovárico, a través de un protocolo de anestesia total endovenosa con y sin el agregado de dipirona.

Objetivos Específicos

- * Medir FC (Frecuencia cardiaca) FR (Frecuencia respiratoria) y Presión arterial media (PAM), al momento de la tracción del pedículo

ovárico derecho e izquierdo, a través de un protocolo de TIVA sin administración de dipirona.

* Medir FC (Frecuencia cardíaca) FR (Frecuencia respiratoria) y Presión arterial media (PAM), al momento de la tracción del pedículo ovárico derecho e izquierdo, a través de un protocolo de TIVA con administración de dipirona.

* Evaluar y cuantificar el grado de analgesia intraoperatoria, durante la tracción del pedículo ovárico, a través de una escala de puntuación del dolor.

Materiales y métodos

Área de estudio y material biológico

En el presente estudio se emplearon 16 hembras caninas, que formaban parte de la casuística del centro de zoonosis, sin distinción de edad y raza, con pesos que variaron de 10 a 15 kg, catalogándose según la American Society of Anesthesiologist (ASA, Anexo 1) en la categoría de riesgo anestésico clase 1 o 2.

Las pacientes fueron sometidas a ovariectomía cuyo trabajo fue realizado por el equipo de cirugía, en las dependencias de los quirófanos del centro de zoonosis de la ciudad de San Luis, Argentina. No se incluyeron, perras gestantes, en periodo de lactación ni con estados nutricionales inadecuados (caquéticos u obesos).

Diseño experimental

La cantidad de animales que se utilizaron en el ensayo clínico, fueron calculados en Excel mediante estudio para contraste de hipótesis, donde se utilizó un nivel de confianza o seguridad de 95% con un poder estadístico de 80% donde el valor mínimo de la diferencia que se deseó detectar fue de 7, obteniéndose un tamaño muestral de 16 animales.

Se dividió a los animales aleatoriamente en 2 grupos de 8 integrantes cada uno, sometidos a distintos protocolos anestésicos. Se realizó la administración de los fármacos mediante una vía endovenosa utilizando como vehículo una solución de Cl Na al 0,9%.

Los grupos experimentales fueron los siguientes:

Grupo 1: se utilizó anestesia total endovenosa sin dipirona con pre medicación compuesta por Acepromacina, la inducción con Ketamina-Diazepam y el mantenimiento con Ketamina.

Grupo 2: se utilizó anestesia total endovenosa más dipirona con pre medicación

de Acepromacina y Dipirona, inducción con Ketamina-Diazepam y el mantenimiento con Ketamina.

Preparación de los animales

Los animales fueron privados de alimentos sólidos (12 horas) y de líquidos (al menos 2 horas) antes de la cirugía. Se llevó a cabo un completo examen clínico, todos los datos se registraron en la ficha clínica del animal (Anexo 2).

Se realizó tricotomía y antisepsia de la zona ante braquial del miembro anterior izquierdo, se colocó un catéter EV de 21 G en la vena cefálica, iniciando así una infusión de suero de CLNA 0,9%.

La pre medicación anestésica para el grupo 1 (control) consistió en 0,2 mg/kg de acepromacina por vía endovenosa (EV) y para el grupo 2 (experimental) fue 0,2 mg/kg de acepromacina y 25 mg/kg de dipirona (EV).

Transcurrido 20 minutos de la pre medicación, se realizó la inducción con 5 mg/kg de ketamina, 0,25 mg/kg diazepam una vez inducidos anestésicamente se realizó tricotomía, limpieza y desinfección del área quirúrgica con clorhexidina 0,05%.

Una vez en la mesa de cirugía, se posicionaron en decúbito lateral izquierdo y se realizó la ovariectomía en un abordaje por el flanco derecho.

El mantenimiento anestésico se realizó con 2,5 mg/kg de ketamina. Al término de la cirugía los animales fueron trasladados a la sala de recuperación.

Variables y momentos de evaluación del dolor

Las variables a medir fueron FC (frecuencia cardíaca) con estetoscopio esofágico FR (frecuencia respiratoria) por inspección directa de los movimientos respiratorios y Presión arterial media PAM mediante esfigmomanómetro en la zona ante braquial de los miembros, utilizando un monitor de presión por el método oscilométrico.

Los momentos (M) de evaluación de dichas variables fueron: M0: En el examen clínico general.

M 1: En la pre medicación. M 2: En la inducción.

M 3: Durante tracción de pedículos ováricos derecho e izquierdo. M 4: En el final de la cirugía (Anexo 3).

Evaluación clínica del Grado de Analgesia Intraoperatoria

Se evaluó clínicamente el grado de analgesia durante la tracción del pedículo ovárico derecho e izquierdo, las respuestas fueron registradas mediante una escala de puntuación de 0-3, tomando los parámetros de FC, presión arterial, movimientos y contracciones musculares (Cuadro 1).

Resultados

Tabla matriz de datos (cuadro 2): compuesta por 16 unidades de análisis donde los primeros 8 pacientes pertenecen al grupo 1 (control) y los siguientes pacientes pertenecen al grupo 2 (experimental).

También se encuentran las dosis de dipirona aplicadas solo al grupo 2 (experimental).

Y las variables Frecuencia cardiaca (FC), Frecuencia respiratoria (FR) y Presión arterial media (PAM) en sus respectivos momentos.

Variables fisiológicas

Frecuencia Cardiaca (FC)

No se observaron diferencias significativas ($P > 0,05$) entre los grupos 1 (control) y 2 (experimental) durante los momentos "0" y "1".

Si existió diferencia significativa ($P < 0,05$) entre los grupos, desde el momento "2" al "4". En el tiempo "2" la frecuencia cardiaca (FC) aumentó significativamente ($P < 0,05$) sin embargo el mayor aumento significativo se observó durante el momento "3" el de mayor estímulo doloroso (tracción de pedículos ováricos derecho e izquierdo).

Donde los valores de las medias de fre-

(Cuadro 1). Grado de Analgesia Intraoperatoria

Puntaje	Calificación	Definición
0	Nula reacción	El animal no presenta signos de dolor frente al estímulo (no hay aumento de frecuencias)
1	Baja reacción	El animal presenta signos vitales que varían al momento del estímulo, como lo son el aumento de la frecuencia respiratoria, presión arterial y/o frecuencia cardiaca
2	Moderada reacción	El animal presenta signos vitales que varían al momento del estímulo, como el aumento de la frecuencia respiratoria, presión arterial y/o frecuencia cardiaca, más un leve movimiento corporal como contracciones musculares aisladas de los miembros, cuello o incluso el cuerpo entero.
3	Severa reacción	Aumento de frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial, signos evidentes de dolor con movimientos corporales tales como intentos de incorporarse. Quejidos con vocalizaciones fuertes.

Cuadro 2. Tabla de matriz de datos.

Unidad de Análisis	Dipirona Dosis	Variables														
		FC M.0	FC M.1	FC M.2	FC M.3	FC M.4	FR M.0	FR M.1	FR M.2	FR M.3	FR M.4	PAM M.0	PAM M.1	PAM M.2	PAM M.3	PAM M.4
Paciente 1	-	100	100	120	180	120	20	16	20	30	20	94,5	95,8	95,8	98,3	98
Paciente 2	-	100	100	150	200	180	20	16	24	35	30	95	95,6	97,3	98,8	98
Paciente 3	-	110	130	180	200	185	20	20	18	30	25	106,6	106,8	108	108,8	106
Paciente 4	-	100	130	180	200	180	18	16	20	35	25	113,3	113,5	113,5	114,9	113
Paciente 5	-	120	120	180	180	180	16	16	18	38	36	104	104,8	106	108	107
Paciente 6	-	110	130	160	190	180	18	20	20	25	20	104	106	106	106,9	106
Paciente 7	-	95	100	150	200	170	16	18	20	23	20	94,5	94,5	96	98	98
Paciente 8	-	100	120	160	190	180	18	18	20	25	20	106	106	108,5	108,9	108
Paciente 9	25 mg/kg	90	100	110	110	100	17	20	30	35	30	95	96,7	96,8	96,8	96
Paciente 10	25 mg/kg	100	100	140	150	140	18	18	20	38	25	101,3	101,3	101,5	101,5	101
Paciente 11	25 mg/kg	95	100	120	125	120	16	18	20	30	20	100	101,2	101,5	102	102
Paciente 12	25 mg/kg	105	120	130	130	120	18	20	20	25	20	113,2	113,2	113,2	113,5	113
Paciente 13	25 mg/kg	100	110	140	150	130	20	20	20	30	20	107	107	108	108	108
Paciente 14	25 mg/kg	110	120	130	140	120	20	18	20	35	25	114,5	114,5	114,8	114,8	114
Paciente 15	25 mg/kg	100	100	130	130	120	16	20	20	25	20	96,7	96,7	97	97,5	97
Paciente 16	25 mg/kg	110	120	140	140	120	20	18	20	35	20	105,1	105	105,5	105,8	105

cuencia cardiaca (FC) correspondiente a los 4 momentos se registran en la (figura 1 y 2)

Frecuencia Respiratoria (FR)

No existieron diferencias significativas ($P>0,05$) dentro de los grupos en ningún momento.

Desde el momento "2" al "4" en los grupos 1 y 2 la frecuencia respiratoria aumento no significativamente ($P>0,05$).

Los valores de las medias de frecuencia respiratoria (FR) correspondiente a los 4 momentos se registran en la (figura 3 y 4)

Presión Arterial Media (PAM)

No presento diferencia significativa ($P>0,05$) dentro de los grupos.

Desde el tiempo "1" al "4" la presión arterial media (PAM) aumento no significativamente ($P>0,05$) siendo el momento "3" el de mayor aumento.

Los valores de las medias de la presión arterial media (PAM) correspondiente a los 4 momentos se registran en la (figura 5 y 6)

Grado de Analgesia Intraoperatoria

En dos momento durante la cirugía se midió el grado de analgesia intraoperatoria mediante una escala de puntuación otorgando un 0 (nula reacción), 1 (baja reacción), 2 (mode-

rada reacción) o 3 (severa reacción) puntos de acuerdo a la respuesta al estímulo quirúrgico (Anexo 4).

Durante la tracción del pedículo ovárico derecho, hubo solo un animal del grupo "2" con 0 punto, dos y siete animales del grupo "1" y "2" con 1 punto respectivamente y seis animales del grupo "1" con 2 puntos.

En la tracción del pedículo ovárico izquierdo, hubo solo un animal del grupo "2" con 0 punto, dos y siete animales del grupo "1" y "2" con 1 punto respectivamente y seis animales del grupo "1" con 2 puntos.

Ningún animal del grupo "1" y "2" obtuvo 3 puntos.

Discusión

Variables fisiológicas

Con relación a los valores de Frecuencia Cardiaca (FC):

La ketamina estimula la actividad del sistema nervioso simpático y así indirectamente estimula la actividad cardiaca, con el efecto global de un ligero aumento del gasto cardiaco, frecuencia cardiaca y la presión arterial (4).

Este aumento de la frecuencia cardiaca, se manifestó en el ensayo clínico en ambos grupos, entre el momento "2" de la inducción con ketamina hasta el momento "4" (final de la cirugía).

(Figura 1)

Frecuencia Cardiaca	Grupo 1 Control	Grupo 2 Experimental
M.0	104,38	99,75
M.1	122,5	108,75
M.2	160	130
M.3	192,5	134,38
M.4	171,88	121,25

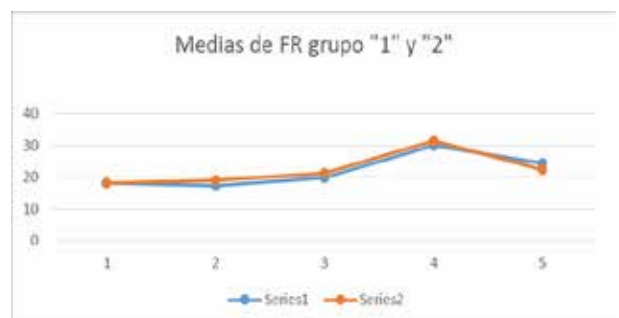
(Figura 2)



(Figura 3)

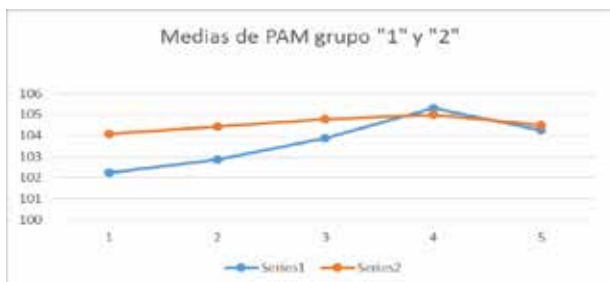
Frecuencia Respiratoria	Grupo 1 Control	Grupo 2 Experimental
M.0	18,25	18,13
M.1	17,5	19
M.2	20	21,25
M.3	30,13	31,63
M.4	24,5	22,5

(Figura 4)



(Figura 5)

Presion Arterial Media PAM	Grupo 1 Control	Grupo 2 Experimental
M.0	102,24	104,1
M.1	102,88	104,45
M.2	103,89	104,79
M.3	105,33	104,99
M.4	104,25	104,5



(Figura 6)

Sin embargo ese aumento de la frecuencia cardiaca fue mayor en el grupo 1 (control) con respecto al grupo 2 (experimental).

Fue en esta variable, que existieron diferencias estadísticamente significativas ($P < 0,05$), valor obtenido mediante análisis de Excel y software estadístico SPSS, entre los grupos, no solo durante el momento "2" (inducción), sino también durante el momento "3" correspondiente al de mayor estímulo doloroso (tracción de pedículos ováricos derechos e izquierdos).

En cuanto a las evaluaciones de Frecuencia Respiratoria (FR):

Ketamina causa mínima depresión respiratoria, de vez en cuando se observan patrones de respiración irregular o periódica y la respiración apneustica también puede ocurrir en

(Cuadro 2). Número de animales de acuerdo a la puntuación de la escala del dolor (0-3) durante la tracción de los pedículos ováricos derecho e izquierdo en hembras caninas sometidas a ovariectomía bajo dos protocolos de TIVA en base a Ketamina.

Momento quirurgico	Grupos	Nº de animales según puntuacion			
		0	1	2	3
Traccion Pediculo	1	0	2	6	0
Ovarico derecho	2	1	7	0	0
Traccion Pediculo	1	0	2	6	0
Ovarico Izquierdo	2	1	7	0	0

algunos casos (4).

En el ensayo clínico se observaron aumentos de la frecuencia respiratoria en ambos grupos desde el momento "0" al "4".

A diferencia de la variable frecuencia cardiaca, en las frecuencias respiratorias, no hubo aumentos significativos entre los grupos ($P > 0,05$) valor de $P = 0,58$

En el momento "3" el de mayor estimulación dolorosa (tracción de pedículos ováricos derechos e izquierdos) la frecuencia respiratoria aumento pero no significativamente entre los grupos 1 (control) y 2 (experimental).

Con respecto a la Presión Arterial Media (PAM):

La ketamina estimula la actividad del sistema nervioso simpático y así indirectamente estimula la actividad cardiaca, con el efecto global de un ligero aumento del gasto cardiaco, frecuencia cardiaca y la presión arterial (4).

Al igual que en la variable frecuencia respiratoria en este ensayo, hubo aumentos de la PAM desde el momento "0" al "4" pero no existieron aumentos con diferencias significativas ($P > 0,05$) y valor de $P = 0,83$; entre los grupos en ningún momento.

Finalmente con el Grado de Analgesia Intraoperatoria:

Todos los puntajes en el grupo 2 (experimental) fueron "1" o "0" (leve aumento o no existen aumentos de las constantes fisiológicas) durante la evaluación del momento de mayor estímulo doloroso (tracción de pedículos ováricos derecho e izquierdo) en comparación al grupo 1 (control), donde sí se obtuvieron puntajes de "2" y "1" (moderado aumento o leve aumento de las constantes fisiológicas) durante ese mismo momento.

En este estudio la menor puntuación obtenida en los pacientes del grupo 2 (experimental) pudo deberse a que la dipirona por un mecanismo de acción central, actúa en las fibras nerviosas aferentes, y la materia gris de la médula espinal periacueductal, interfiriendo con la formación de prostaglandinas, capaz de inhibir una sola isoenzima ciclooxigenasa de tipo 3 (COX-3), el mecanismo central por el cual el fármaco ejerce su acción analgésica y antipirética (7).

Cualquier incremento de la frecuencia cardiaca (FC), frecuencia respiratoria (FR) o presión arterial media (PAM) en la estimulación quirúrgica requiere de un aumento en la profundidad anestésica (elevando la concentración de mantención del fármaco) y/o un aumento de la cantidad de analgesia provista (14).

La dipirona puede ser útil para controlar el dolor moderado, y tiene buenos resultados cuando se usa junto a tramadol con una dosis de 1-1,5 mg/kg de tramadol y 25-50 mg/kg de dipirona sódica como pre medicación por vía IM o IV, o bien tramadol en infusión continua y dipirona en bolo único IM o IV para el control del dolor pos operatorio, en estudios realizados en mujeres y perras sometidas a histerectomía y ovariectomía y/u ovariohisterectomía, lo que conduce a un efecto analgésico más potente (1).

La discusión del ensayo clínico se basa teniendo en cuenta que algunos signos fisiológicos de dolor agudo en la estimulación quirúrgica son: aumento de la presión arterial media (PAM), frecuencia cardiaca (FC) y frecuencia respiratoria (FR) (14).

Entonces comparamos y analizamos dichas variables y el grado de analgesia intraoperatoria obtenidos en nuestro ensayo clínico para determinar la eficacia analgésica de dipirona.

Esto nos brinda las condiciones para deliberar acerca de nuestra hipótesis, la cual nos indica que, "la adición de dipirona a un protocolo de anestesia total endovenosa en base a ketamina, mejora las condiciones analgésicas al momento de la tracción del pedículo ovárico, en hembras caninas sometidas a ovariectomía".

Aseveramos de acuerdo a lo analizado que las variables frecuencia respiratoria (FR) y presión arterial media (PAM) fueron en aumento durante la estimulación quirúrgica sin diferencias significativas entre los grupos control y experimental.

Tan solo, en la frecuencia cardiaca (FC) se presentó una diferencia significativa entre

los grupos al adicionar dipirona a una infusión continua asociada con ketamina, en comparación a una infusión continua de ketamina única.

Por lo tanto estaríamos en condiciones de refutar la hipótesis expuesta.

Sin embargo debatimos, que en la evaluación de la eficacia analgésica de dipirona debemos considerar el número de animales que fueron sometidos en nuestro ensayo clínico.

El tamaño muestral se calculó en un programa de Excel, mediante estudio para contraste de hipótesis, donde el valor mínimo de la diferencia que se deseó detectar fue de 7, obteniéndose un tamaño muestral de 16 animales.

Tal vez esa diferencia que se deseó detectar de 7, fue un cálculo correcto para la variable frecuencia cardiaca (FC) pero no así para las otras dos variables donde quizás, con un valor de diferencia menor, hubiésemos encontrado diferencias significativas como se presentaron en la frecuencia cardiaca.

No obstante tomamos ese valor mínimo de diferencia de 7, porque si al elegir un valor mínimo de diferencia menor a 3 el tamaño muestral hubiera sido mayor a 180 animales.

Por lo cual el ensayo clínico, por el volumen elevado requerido de animales, hubiese resultado inviable llevarlo a cabo por cuestiones de índole económica, temporal y de logística.

Conclusión

Bajo las condiciones en que fue realizado el trabajo y los resultados obtenidos establecemos que:

*La Dipirona aplicada al grupo 2 (experimental) a una dosis de 25 mg/kg en la pre medicación logro diferencias significativas en la frecuencia cardiaca (FC) con respecto al grupo 1 (control) que no recibieron dipirona.

*No se observaron efectos adversos inmediatos tras la administración de dipirona.

En conclusión:

No encontramos diferencias significativas, en dos de las tres variables evaluadas, ante la adición de dipirona a un protocolo de anestesia total endovenosa en base a ketamina, por lo tanto dipirona no mejoraría las condiciones analgésicas, en hembras caninas sometidas a ovariectomía.

Siendo las dos técnicas anestésicas con y sin adición de dipirona confiables. Para tener en cuenta:

Como ya hemos mencionado anteriormente la dipirona es un medicamento de bajo costo, fácil acceso y administración, además es eficaz y seguro, pudiendo ser interesante el empleo de la misma en estudios futuros:

*Considerando la combinación con otros analgésicos para potenciar su efecto.

*Como así también el protocolo anestésico a cual se le adiciona dipirona, teniendo en cuenta las ventajas y desventajas de las anestias inyectable e inhalatoria.

Bibliografía

1. ARGOS, Informativo Veterinario; Anestesia y Analgesia. Empresa editora Asis Veterinaria, ISSN 1699-7875.

2. Cornick-Seahorn Janyce L. Veterinary Anesthesia. ISBN: 0-7506-7227-7 Ed. Butterworth-Heinemann, 2001.

3. Cunningham.C. Fisiología veterinaria 3ra edición ISBN: 84-817465-92 Ed. Elsevier, 2003.

4. Dugdale Alex. Veterinary Anaesthesia, principles to practice. ISBN: 978-1-4051-9247-7 Ed. Wiley-Blackwell, 2010.

5. Esjaita Eduardo Ignacio Médico Veterinario. Memorias del X Congreso Nacional de AVEACA-Congreso del Bicentenario-Bs.As; 8,9 y10 de septiembre de 2010. Asociación de Veterinarios Especializados en Animales de Compañía de Argentina. Protocolos anestésicos en ovariectomía.

6. Hall L.H; K.W.Clarke; C.M.Trim. Veterinary Anaesthesia. ISBN: 0-7020-2035-4 Ed. W.B.Saunders, 2001.

7. Imagawa Vivianne Higuchi. Evaluación de la eficacia analgésica de tres dosis diferentes de dipirona sódica en caninos sometidos a ovariectomía (tesis) presentada a la facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad de Sao Paulo, Brasil, 2006.

8. Flecknell Paul and Avril Waterman-Pearson. Pain management in animals. ISBN: 07-0201-7671/978070.Ed. W.B.Saunders, 2000.

9. Lascelles Duncan; J.M.Dobson. Manual of canine and feline oncology 2da edición ISBN: 9-7809-0521-4696 Ed. 2003.

10. Morey Tomas Campos y Marta Amat Graw. Cambios de comportamiento asociados al dolor en animales de compañía. ISBN: 978-84-94-1014-1-0. Ed. 2013.

11. Novak Will. Anesthesia for the Pet Practitioner. ISBN: 0-9743262-0-8 Ed. Banfield, 2003.

12. Otero Pablo. Dolor, evaluación y tratamiento en pequeños animales. ISBN: 97-8950-5552740 Ed. Intermedica, 2006.

13. Sumano Hector.S López-Luis Ocampo Camberos. Farmacología veterinaria. ISBN: 13-978-970-1056-96-7 Ed. McGraw-Hill Interamericana, 2006.

14. Tranquilli W.J y col. Tratamiento del dolor en pequeños animales ISBN: 978-84-923427-49 Ed. 2001.

15. Woolf CJ. Wind-up and central sensitization are not equivalent. Pain, 66:105-108 (1996).

Anexos

Anexo 1

Escala de Riesgo Anestésico ASA (American Society of Anesthesiology).

Clase I	Paciente normal sin enfermedad organica.
Clase II	Paciente con enfermedad sistémica leve.
Clase III	Paciente con enfermedad sistémica grave que limita su actividad pero no lo imposibilita.
Clase IV	Paciente cuya enfermedad sistémica lo incapacita y supone una amenaza para la vida.
Clase V	Paciente moribundo cuya expectativa de vida con o sin intervencion quirurgica no supera las 24 horas

Ficha clínica del paciente.

FICHA CLINICA

Paciente N°

Fecha

RESEÑA.			
Especie		Peso	
Raza		Edad	
Sexo			

FRECUENCIAS Y CONSTANTES PRE ANESTESICAS.			
FC		MM	
FR		TLLC	
PAM		T ²	

ASA	I	II	III	IV	V

PROTOCOLO ANESTESICO

PREMEDICACION				
Farmaco	Dosis / Vía	Dosis total	Hora	Variables
Acepromacina	0,2 mg/kg EV			FC
Diazepam	0,5 mg/kg EV			FR
Dipirona	25 mg/kg EV			PAM
INDUCCION				
Ketamina	5 mg/kg EV			FC
Diazepam	0,25 mg/kg EV			FR
MANTENIMIENTO				
Ketamina	2,5 mg/kg EV			PAM

EVALUACION DEL DOLOR

TRACCION DEL PEDICULO OVARICO	
DERECHO	IZQUIERDO
FR	FR
FC	FC
PAM	PAM

POS QUIRURGICO
FC
FR
PAM

Anexo 3. Ficha de variables fisiológicas para cada perra durante la cirugía.

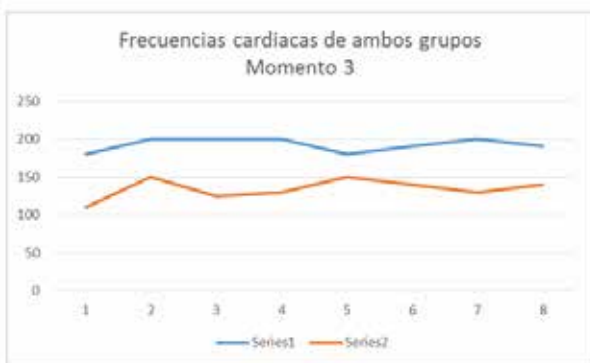
MOMENTOS Y VARIABLES FISIOLÓGICAS DURANTE CIRUGIA - PACIENTE _____			
MOMENTOS	FC	FR	PAM
0			
1			
2			
3			
4			

Anexo 4. Ficha del grado de analgesia intraoperatoria para cada perra.

TRACCION DEL PEDICULO OVARICO	
DERECHO	IZQUIERDO
FR	FR
FC	FC
PAM	PAM
Puntuacion (0-3)	Puntuacion (0-3)

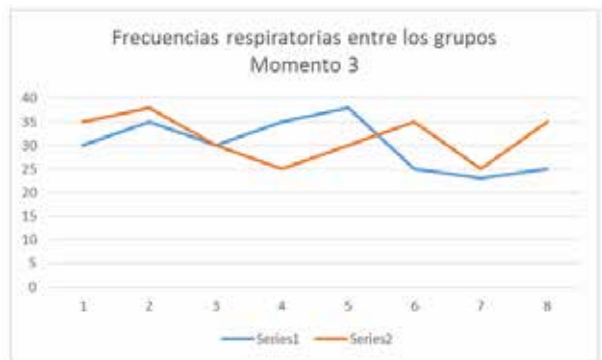
Anexo 5. Valores de frecuencia cardiaca del grupo 1 (control) y el grupo 2 (experimental) durante el momento "3" el de mayor estímulo doloroso. Nótese las diferencias significativas entre los grupos.

Frecuencia Cardiaca M.3	Grupo Control	Grupo Experimental
FC	180	110
FC	200	150
FC	200	125
FC	200	130
FC	180	150
FC	190	140
FC	200	130
FC	190	140



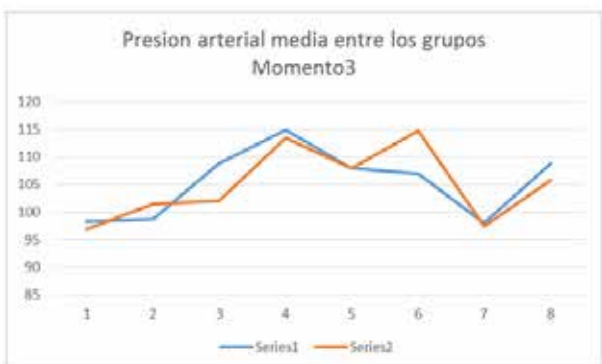
Anexo 6. Valores de frecuencia respiratoria del grupo 1 (control) y 2 (experimental) durante el momento "3" el de mayor estímulo doloroso. Nótese que en esta variable no hubo diferencias significativas entre los grupos

Frecuencia Respiratoria M.3	Grupo Control	Grupo Experimental
FR	30	35
FR	35	38
FR	30	30
FR	35	25
FR	38	30
FR	25	35
FR	23	25
FR	25	35



Anexo 7. Valores de presión arterial media entre los grupos 1 (control) y 2 (experimental) durante el momento "3" el de mayor estímulo doloroso. En esta variable tampoco hubo diferencias significativas entre los grupos.

Presion Arterial Media M.3	Grupo Control	Grupo Experimental
PAM	98,3	96,8
PAM	98,8	101,5
PAM	108,8	102
PAM	114,9	113,5
PAM	108	108
PAM	106,9	114,8
PAM	98	97,5
PAM	108,9	105,8



REPRODUCCIÓN EXPERIMENTAL DE LA CALCINOSIS ENZOÓTICA CAPRINA ANTE PRESUNTA INTOXICACIÓN POR “*Solanum stuckertii* BITTER” EN CONEJOS EN CAUTIVERIO

Parnisari EP

Resumen: La calcinosis enzoótica (CE) es una patología caracterizada por la deposición de sales de calcio en tejidos blandos, que afecta a los animales en pastoreo, en su mayoría bovinos que se ven expuestos a la ingestión crónica de plantas con propiedades calcinogénicas. Estas plantas se componen de vitamina D y sus metabolitos (1,25-dihidroxivitamina D3 (1,25 (OH)₂ D3) o calcitriol, que aumenta la absorción intestinal de calcio. Existen diferentes variedades de plantas calcinogénicas y se encuentran distribuidas a nivel mundial. En bovinos de Argentina la intoxicación se la conoce comúnmente como “enteque seco”, producida por la intoxicación de *Solanum glaucophyllum*, siendo considerado como el único agente etiológico de CE en el país. Esta planta es autóctona de la Cuenca del Plata pero ausente en la región semiárido central de nuestro país. Sin embargo ésta enfermedad ha sido diagnosticada con baja morbilidad pero alta letalidad, en varios casos en cabras de San Luis afectando a animales en pastoreo de zonas serranas ubicadas al norte de la provincia. En todos estos casos los animales manifestaron problemas articulares y severo deterioro físico. A la necropsia se observaba deposiciones de sales de calcio en pulmones, tendones y ligamentos de la articulación femorotibial y en el endotelio de grandes vasos, principalmente en aorta ascendente y descendente torácica-abdominal y carótidas. La recolección de plantas sospechosas de producir esta intoxicación permitió identificar ejemplares del género *Solanum stuckertii* Bitter (Ss). Ante la sospecha y la hipótesis que el Ss podría ser el causante de la Calcinosis en las cabras sanluiseñas, se llevó a cabo la reproducción experimental de la enfermedad sobre el modelo conejo. El ensayo tuvo como objetivo determinar los efectos del Ss, mediante la administración de diferentes dosis de soluciones acuosas de hojas del Ss recolectadas en el establecimiento problema. Se utilizaron tres grupos de conejos adultos formados e identificados al azar: Grupo A: 3 conejos intoxicados con solución acuosa de 250 mg/kg/día de Ss; Grupo B: 3 conejos intoxicados con 500 mg/kg/día de Ss y Grupo C control o testigo de 2 conejos sin la dosis de la planta tóxica. El periodo de intoxicación se desarrolló por un periodo de 21 días, durante los cuales todos los animales recibieron la misma alimentación y manejo. Posteriormente a este periodo, los animales que sobrevivieron fueron sacrificados mediante la inhalación de éter. Los animales intoxicados mostraron pérdida de apetito, diarrea y decaimiento a partir de las 24 horas post- primera intoxicación y la mayoría murieron debido al mal estado generalizado producto de los signos clínicos mencionados. La calcemia de los grupos intoxicados aumentó luego de recibir la primera dosis del extracto acuoso, manteniéndose alto hasta el final del ensayo. Los valores fueron similares entre los grupos intoxicados pero estadísticamente diferente al grupo testigo o control. Los hallazgos macroscópicos e histológicos post-mortem de los animales intoxicados al finalizar el estudio mostraron calcificación en las grandes arterias (principalmente aorta), pulmones, riñones, y piel. Las imágenes de rayos x no evidenciaron lesiones articulares, lo que pudo deberse a que la intoxicación fue de corto plazo. En los animales del Grupo control no se observaron signos y lesiones por lo que se pudo establecer la comparación con los hallazgos de los conejos intoxicados. Luego del análisis de los resultados obtenidos en esta reproducción experimental se concluyó que el *Solanum stuckertii* Bitter es una nueva planta tóxica para la flora de San Luis, Argentina y América, ya que no hay reportes en la bibliografía y que estos resultados son los primeros reportes de que ésta maleza induce a la calcinosis enzoótica en cabras y animales experimentales. La hipótesis es comprobada debido a que los individuos intoxicados con *Solanum stuckertii* Bitter presentaron signología característica de la calcinosis enzoótica y tanto los hallazgos post-mortem como los de laboratorio coinciden con los observados en los caprinos del relato.

Palabras claves: Calcinosis enzoótica, ganado caprino, *Solanum glaucophyllum*, *Solanum stuckertii* Bitter, reproducción experimental.

Introducción

Entre las enfermedades causadas por plantas tóxicas se destaca la calcinosis enzoótica, enfermedad que ocurre a nivel mundial y que se asocia a la ingesta de hojas de plantas calcinogénicas (Santos et al., 2011).

La calcinosis enzoótica (CE) afecta principalmente ruminantes, ocurriendo menos frecuentemente en especies monogástricas, con pocos casos relatados en suínos y equinos (Odrizola et al., 2017).

Esta enfermedad, bien conocida en Argentina, Brasil, Paraguay y Uruguay, ha recibido distintas denominaciones: “enteque ossificans”, “bichoquera”, “guata-í” (del guaraní: caminar corto), “espichamento”, “espichação”, y más corrientemente “enteque seco”. Hasta el momento se han encontrado seis plantas que inducen calcinosis sistémica por intoxicación crónica: *Solanum glaucophyllum* (Sg) (synonym: *S. malacoxylon*) (vulgarmente llamado “duraznillo blanco”), *Cestrum diurnum*, *Solanum torvum*, *Trisetum flavescens*, *Nierembergia veitchii* y *Stenotaphrum secundatum* (Gimeno 2001).

El consumo de estas plantas promueve una mayor absorción de calcio y fósforo de la mucosa intestinal, resultando en hipercalcemia e hiperfosfatemia crónica y mineralización de los tejidos blandos (Rosol y Gröne, 2016).

La deposición de sales de calcio en los tejidos, se acompaña de un severo deterioro físico con depreciación de las reses (Gimeno 2001).

La importancia económica de esta enfermedad es significativa. Para algunos autores, las pérdidas anuales directas e indirectas producidas en la ganadería argentina por estas intoxicaciones ascienden a los U\$S 50.000.000. Para otros, las pérdidas ascienden a los U\$S 300.000.000, aunque sólo considerando las ocasionadas por el Sg (Puche y Bingley, 1995).

Los primeros antecedentes de calcinosis enzoótica en el ganado caprino de San Luis fueron reportadas por Iglesias et al. (2008) en el establecimiento “El Cortijo” en el Departamento Chacabuco, en proximidades del faldeo de Los Comechingones con una morbilidad de cabras adultas aproximada del 12 % y con una letalidad del 100 % de un total de 830 animales. Las cabras enfermas se encontraban deprimidas, flacas, con taquipnea hasta severa disnea y muerte súbita. Todas presentaban deformaciones duras en las articulaciones, se movían poco, con pasos cortos y rígidos. A la necropsia los animales presentaban calcificaciones extensas

en corazón y grandes vasos, especialmente en aurícula y ventrículo izquierdos y en la aorta, pulmón y riñón.

Años más tarde Rodríguez et al., (2013) comunican la presentación de otro caso de CE en el otoño/invierno del 2012 en el paraje “Quebrada San Vicente”, Departamento San Martín, en donde sobre un total de 160 animales, murieron 60 y 5 se encuentran con signología clínica.

A partir de este último caso es que el grupo de Salud Animal de la EEA INTA San Luis toma participación concurrendo al mismo establecimiento del señor Lorenzo Rosales, denominado Algarrobo de las Sierras, ubicado en la Quebrada de San Vicente a 7 km al norte de San Martín sobre la ruta provincial 2, en la primavera del 2016 (Rossanigo et al., 2017). En la visita al establecimiento se detectó una cabra clínicamente afectada con dificultades en la locomoción con pasos rígidos y cortos en distancias muy cortas, con un avanzado estado de caquexia, pobre condición corporal, con deformaciones duras y depilación de la articulación femorotibial derecha y atrofia muscular del miembro (Foto 2). A la necropsia se observó calcificaciones extensas de los lóbulos apicales y cardíacos de ambos pulmones, en los tendones y ligamentos de la articulación femorotibial y en grandes vasos (aorta ascendente y arco aórtico, aorta descendente torácica y abdominal, carótidas, arterias mesentéricas e ilíacas) (Foto 3-4-5). La superficie endotelial de todas estas arterias se presentaba rugosa y áspera. Los demás órganos sin lesiones aparentes. Se extrajo sangre del animal enfermo y se tomaron muestras de tejidos afectados para la realización de cortes histológicos. Las lesiones histológicas de las arterias afectadas mostraban calcificaciones en la capa media y proliferación conjuntiva subendotelial. En pulmones se hallaron depósitos de calcio en forma de pequeños gránulos sobre las fibras elásticas y tabiques interalveolares (Foto 6). La determinación del Ca sérico reveló un valor de 18,4 mg/% (rango de referencia 8 a 11,5 mg/%). La recolección de plantas presentes al costado de arroyos y vertientes permitió identificar ejemplares del género *Solanum stuckertii* Bitter como posible agente etiológico de esta enfermedad.

La identificación taxonómica de los especímenes fue realizada por el Biol. Marcelo Arana (2017), docente e investigador en el Departamento de Ciencias Naturales de la Universidad Nacional de Río Cuarto.

La clínica, las lesiones, la hipercalcemia y los hallazgos de laboratorio permitieron concluir que se trata de un caso de CE. Este nuevo reporte se suma a otras comunicaciones ya descritas en la provincia, que demuestran que la enfermedad está presente en los sistemas a pastoreo de la ganadería caprina del bosque serrano del norte de la provincia, donde en zonas inundables a la orilla de arroyos es común encontrar plantas de *Solanum stuckertii* Berti (Foto 1). (Rossanigo et al., 2017).

El propósito del presente trabajo es el de asociar, mediante un modelo experimental en conejos, al *Solanum stuckertii* Bitter como posible agente etiológico de esta patología. Basándose en la comparación de los resultados obtenidos del ensayo, con los observados en la descripción del relato del hecho anterior y aquellos que son característicos de la calcinosis enzoótica.



Foto 1: *Solanum stuckertii* Bitter.



Foto 2: (A) Calcificación de articulación de la rodilla (Art. femorotibiorotuliana). (B) Rayos X con osteoesclerosis.

CAPÍTULO I

1. Calcinosis enzoótica

1.1. Generalidades

Definición

La calcinosis enzoótica es una patología causada por el consumo prolongado de plantas calcinogénicas, produciendo un acumulo de calcio (Ca) en tejidos blandos. Esta enfermedad toma un curso crónico, manifestando una presentación clínica, histopatológica similar en todos los casos que pueden ocurrir en diferentes lugares del planeta debido a que el principio activo causante de la calcinosis se hace presente en diferentes tipos de plantas, por eso así denominadas “calcinogénicas”. Afecta naturalmente y fundamentalmente al ganado bovino (Eckell et al., 1960 – Masselim et al., 1965) y ovino (Camberos et al., 1970). Se han registrado



Foto 3: Calcificación del lóbulo apical y cardíaco de pulmón.



Foto 4: Calcificaciones en la superficie endotelial de los grandes vasos (flechas).



Foto 5: Calcificaciones en la superficie.

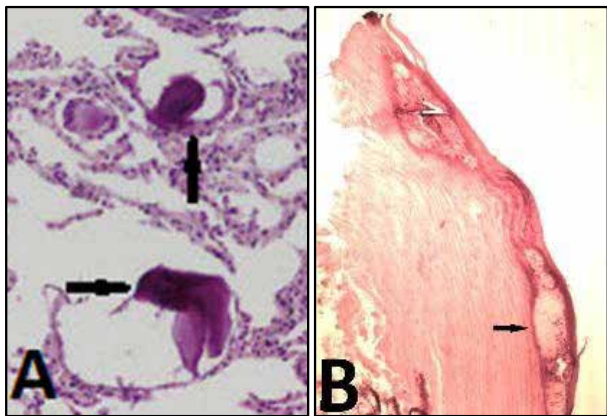


Foto 6: (A) Depósitos de calcio en pulmón y endotelial de los grandes vasos. (B) Arterias (flechas).

intoxicaciones en porcinos (Campero y Odriozola, 1990), equinos y caprinos (Odriozola et al., 2017; Iglesias et al., 2008; Ribeiro de Castro M. et al., 2018) pero no son tan frecuentes, dado que estas especies son menos susceptibles. Experimentalmente, se ha reproducido la enfermedad en bovinos, cerdos, ovinos, ratas, cobayos y conejos (Ruager y Gimeno 1977).

Calcificación

La calcificación es el depósito de minerales de calcio y fósforo, cristalinos e insolubles en forma de hidroxapatita. La calcificación patológica es aquella que ocurre en tejidos donde normalmente no sucede, es decir fuera del óseo y dientes (calcificación heterotrófica). Clásicamente, las calcificaciones heterotróficas pueden ser clasificadas en distrófica y metastásica.

La calcificación distrófica es la que se produce en células y tejidos previamente alterados, sobre sustancias anormales, productos patológicos o cuerpos extraños. (ej.: *Trichinella*

spiralis enquistada en músculo con presencia de depósitos de calcio). En estos casos no existen, necesariamente, niveles elevados de calcio y fósforo en sangre. La calcificación metastásica se produce en relación con hipercalcemia, es decir, la elevación del tenor cálcico de la sangre, el cual se ve incrementado por diferentes factores: aumento de ingesta y/o absorción de calcio (ej.: calcinosis enzoótica), por un desequilibrio en la relación calcio-fósforo plasmáticos, por excesiva liberación de parathormona que libera calcio de los huesos, o por estimulación de la actividad osteoclástica, entre otros. En la calcificación metastásica, los depósitos de calcio no se limitan a un sitio sino que pueden estar distribuidos en todo el organismo, aunque con mayor frecuencia se observan en: riñones, pulmones, venas pulmonares, endotelio y capa muscular de las arterias, y tendones flexores de las extremidades, mucosas del estómago, córneas, válvulas cardíacas (Trigo Travera et al., 2004).

Homeostasis del calcio

La regulación del calcio es crítica para el normal funcionamiento celular, la transmisión neural, la estabilidad de la membrana celular, la estructura ósea, la coagulación de la sangre y el procesamiento de señales intracelulares.

Las concentraciones de calcio circulante son mantenidas dentro de límites normales a través de los efectos combinados del calcio por sí mismo, a través de un receptor propio descrito en 1993, y de la hormona paratiroidea (PTH) y de la vitamina D. Otras hormonas: calcitonina, hormona tiroidea, catecolaminas, corticoides, afectan las concentraciones de calcio, aunque no son reguladoras mayores de la homeostasis del catión.

La PTH estimula la reabsorción de calcio desde el hueso y la reabsorción desde los túbulos renales, y la conversión de la 25-hidroxivitamina D a calcitriol en el riñón, además de la absorción intestinal de calcio y fosfatos. La secreción de PTH es estimulada por la hipocalcemia y por la hipomagnesemia. En conjunto, estos procesos aumentan la concentración sérica de calcio (Figura 1) (Lovesio 2001).

Vitamina D

La Vit D3 o colecalciferol se forma por irradiación ultravioleta a partir del precursor 7-dehidrocolesterol presente en la piel. Es una prohormona y, por lo tanto, necesita modificarse

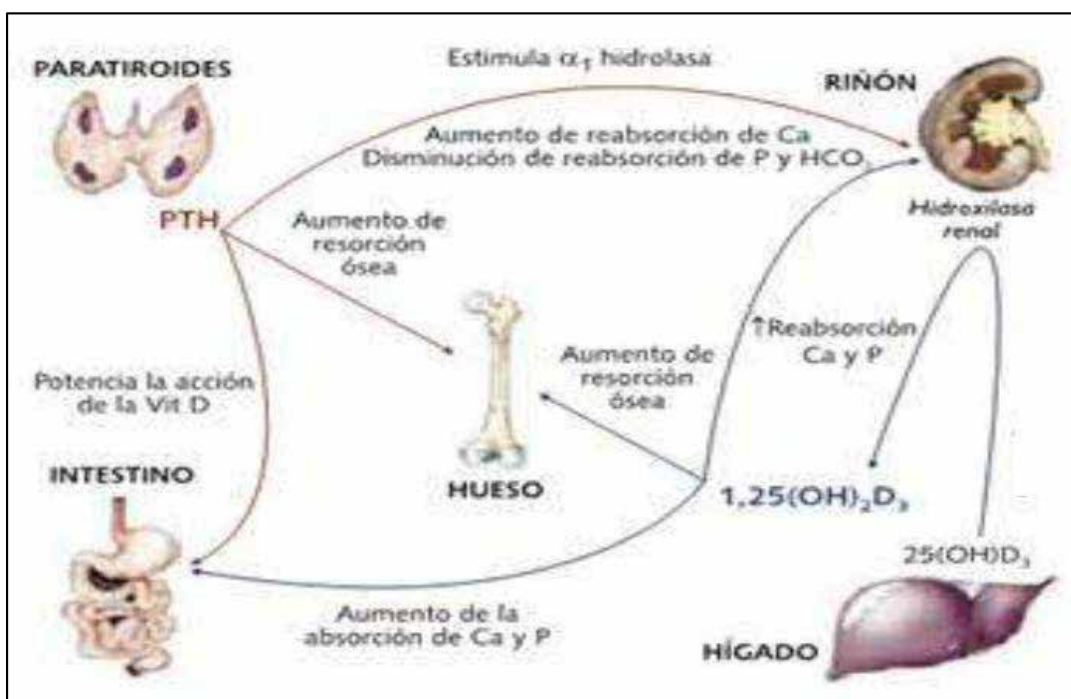


Figura 1: Regulación del calcio sérico.

para ser una hormona activa. Esta modificación consiste en una hidroxilación en el hígado que da como resultado la $25(\text{OH})\text{D}_3$, forma principal de circulación de la vitamina. Posteriormente sufre una hidroxilación en el riñón que da como producto la forma activa: el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ o calcitriol (Gomar 2006).

El intestino es el principal órgano efector para el calcitriol. Su efecto neto es un aumento en la absorción intestinal de calcio y fósforo. El hueso es el segundo efector principal. La Vit D aporta el calcio y fósforo necesarios para iniciar el proceso de cristalización a nivel de las superficies óseas (Boris et al., 1978). El calcitriol, y su formación está directamente relacionada con las necesidades de calcio del animal. Cuando el organismo recibe una dieta pobre en calcio, aumenta la cantidad de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ producido en el riñón el que va a determinar una mayor absorción intestinal de calcio. Lo contrario ocurre si la alimentación es rica en calcio y fósforo, la producción de calcitriol disminuye (Esparza et al., 1982).

1.2. Agentes etiológicos

Sustancias tóxicas

Se considera que una sustancia es tóxica cuando afecta la salud al ser inhalada, ingerida o absorbida en función de sus propiedades

específicas (Garner 1970). Dependiendo de la dosis, cualquier sustancia puede ser tóxica (Goodman Gilman et al., 1991). Toxicidad, por su parte, es la capacidad de un tóxico para inducir daño. Una planta es tóxica y de interés pecuario cuando es ingerida por los animales domésticos, en condiciones naturales, causando daño a su salud y hasta su muerte (Tokarnia et al., 2000).

Plantas tóxicas

La denominación de planta tóxica se le da a toda especie que consumida espontáneamente causa daño en la salud del ganado. Estos daños pueden ocasionar desde enfermedades leves hasta mortandades, con las consecuentes pérdidas productivas y económicas.

En diferentes regiones del país, como por ejemplo en la región semiárida central Argentina (La Pampa - San Luis) existen intoxicaciones bien conocidas desde hace años como es el caso de las mortandades causadas por "sunchillo" (*Wedelia glauca*), "duraznillo negro" (*Cestrum parqui*), "romerillo" (*Baccharis coridifolia*) entre las principales. No están descriptas en nuestra región los problemas de "enteque" por "duraznillo blanco" (*Solanum glaucophyllum*) muy frecuentes en bovinos de la Cuenca del Salado provincia de Buenos Aires (Rossanigo

2019). Sin embargo, debido a la gran variedad y amplitud en la distribución de especies tóxicas se presume que existen muchos casos que no son diagnosticados. Es probable que la falta de diagnóstico se deba a varios factores como el desconocimiento de las plantas tóxicas, a la similitud de sus cuadros clínicos con otras patologías, a intoxicaciones subclínicas que pasan desapercibidas o a la falta de concordancia entre los signos clínicos y la presencia de la planta.

La mayoría de las plantas tóxicas no son consumidas voluntariamente debido a su baja palatabilidad, siendo ingeridas solo cuando se dan ciertas condiciones: manejos con alta carga, baja disponibilidad forrajera, encierres prolongados que incrementan el hambre en los animales, falta de adaptación ante los cambios de alimentación, pastoreos de limpieza, desconocimiento de especies vegetales por animales provenientes de otras zonas, utilización de rastrojos provenientes de otras zonas, utilización de rastrojos invadidos por malezas tóxicas, presencia de plantas tóxicas en fardos o rollos y condiciones ambientales que alteran las especies vegetales (Quiroz Garcia et al., 2011).

Para provocar efectos nocivos, las plantas tóxicas deben ser ingeridas en cantidades suficientes y relacionadas con el peso del animal. Existen varios criterios de clasificación de estas plantas. Uno de ellos se basa en su acción directa o remota. La gran mayoría tienen acción remota, es decir que el principio tóxico no afecta el tubo digestivo. Las de acción directa, que ejercen efecto directo sobre el tubo digestivo, constituyen la minoría. Su gran importancia no solo radica en sus efectos nocivos sino que, por el contrario, pueden ser beneficiosas. Algunas plantas tóxicas como las calcinogénicas tienen propiedades que podrían ser utilizadas terapéuticamente como, por ejemplo, su efecto antirraquítico demostrado experimentalmente en ratas; su poder estimulante de la absorción intestinal de calcio en ratas diabéticas, y su capacidad para aumentar el grosor de la cáscara de huevos, al ser incluida en la dieta de gallinas ponedoras. Podría también ser utilizada en el tratamiento de pacientes humanos urémicos y anéfricos en sustitución de su principio activo para aumentar la absorción intestinal de calcio (Gomar 2006).

Plantas calcinogénicas

La ingestión repetida de hojas de 6 variedades de plantas: *Solanum glaucophyllum*,

Cestrum diurnum, *Solanum torvum*, *Trisetum flavescens* y *Nierembergia veitchii* *Stenotaphrum secundatum* (Fotos 7, 8, 9, 10, 11 y 12,) ocasiona en rumiantes esta enfermedad crónica caracterizada por una calcificación del tipo metastásica (Gomar 2006).

***Solanum glaucophyllum* (Sg) (synonym: *S. malacoxylon*)**

Es el principal vegetal con características calcinogénicas, reconocido por el momento en Sud América, es el vulgarmente llamado “duraznillo blanco”, también conocido en ciertas áreas como “i -byra-né”, “palo -né”, “yuyo hediondo del agua” o “palo hediondo”. El “duraznillo blanco” fue descrito por primera vez en 1829 por Desfontaines bajo la denominación de *Solanum glaucophyllum* (Sg); posteriormente se lo ha descrito con otras denominaciones: *Solanum malacoxylon* Sendtner, *Solanum glaucum* Dunal, *Solanum glaucescens* Baile y *Solanum*



Foto 7: *Cestrum diurnum*.



Foto 8: *Solanum glaucophyllum*.



Foto 9: *Nierembergia veitchii*.



Foto 10: *Solanum torvum*.



Foto 11: *Trisetum flavescens*.

glaucofrutescens Larrañaga (Gimeno 1977). El nombre correcto es, en consecuencia, *Solanum glaucophyllum*.

El Sg es una planta rizomatosa, con tallos simples cilíndricos, poco ramificados, de 1 a 2 metros de altura o más, con flores azul-violetáceas y sus frutos son bayas globosas de hasta



Foto 12: *Stenotaphrum secundatum*.

2 cm de diámetro y color azul negruzco (Foto 13). El “duraznillo blanco” se propaga vegetativamente por raíces gemíferas de alta capacidad de regeneración en suelos no saturados de agua, esto es, en los bordes de las lagunas expandiendo de esa manera el área donde forman colonias llamadas duraznillares. En periodos de sequía se puede propagar de la misma manera en el fondo de la laguna, de allí su nombre de la enfermedad “enteque seco” (Gimeno 2001).

Habita en lugares anegadizos, su distribución geográfica está dada a lo largo de Provincia de Buenos Aires, Cuenca del Salado, extendiéndose hacia el sur de la provincia de Entre Ríos y al Norte (en zonas lagunosas) de Chaco, Corrientes, Formosa y Misiones. El Sg no se encuentra en las provincias del semiárido central Argentino (La Pampa y San Luis). También ampliamente distribuido en el Sur de Brasil, Paraguay y Uruguay (Figura 2). La incidencia de esta enfermedad es muy difícil de



Foto 13: *Solanum glaucophyllum*. Planta en flor.

estimar debido a la existencia de numerosos casos subclínicos; se ha estimado en un 10 % en la Provincia de Buenos Aires y en 8,2 % en Santa Fe (Gomar 2006).

La presentación de la calcinosis enzoótica en Sud América, coincide con el área de distribución del “duraznillo blanco” ya descripta. Resulta un problema muy serio en la Cuenca del Río Salado en la Provincia de Buenos Aires, pero está presente en toda la Cuenca del Plata. La presentación es de gravedad variable en las distintas explotaciones ganaderas e incluso existen grandes diferencias entre un potrero y otro. Surge así el concepto de “suelos entecadores” o “potreros entecadores” que distintos autores trataron infructuosamente de relacionar, durante décadas, con carencias o desbalances minerales.

El Sg es muy poco apetitoso y los animales usualmente no lo ingieren. No obstante, en períodos de sequía, los animales ingieren especialmente brotes tiernos u hojas caídas y mezcladas con la pastura. Tan sólo 12 gramos semanales de hojas de duraznillo durante 4 meses, alcanzan para reproducir la enfermedad en un bovino de 300 Kg; un vacuno que ingiera 50 hojas por día se presentará clínicamente enfermo en 8 a 10 semanas (Gimeno et al., 2004).



Figura 2: Mapa de distribución geográfica del duraznillo blanco.

En la década del 60, las investigaciones sistemáticas de Bernardo J. Carrillo y un nutrido grupo de investigadores en la EERA del INTA de Balcarce, con el apoyo de FAO, brindaron avances altamente significativos en los aspectos clínicos, bioquímicos, fisiológicos y patológicos de la enfermedad en los bovinos, demostrando fehacientemente su etiología (Carrillo, 1971; Carrillo y Worker, 1967). Sus publicaciones marcaron el rumbo para los investigadores de otras latitudes que, a partir de ese momento, comenzaron a identificar plantas con efectos similares.

Cestrum diurnum*, *Solanum torvum*, *Trisetum flavescens*, *Nierembergia veitchii* y *Stenotaphrum secundatum

Por otro lado, el resto de las plantas mencionadas se hallan en diferentes partes del mundo (Tabla 1) (Gimeno, 2001): en el estado de Mato Grosso de Brasil, el Sg causa la enfermedad en bovinos, denominándose la “espichamento”. También en Brasil, pero en el estado de Rio Grande do Sul, se observa la afección en ovinos, pero la planta responsable es la *Nierembergia veitchii*. En Alemania se demostró que el *Trisetum flavescens* afecta a bovinos. En Austria y en Suiza, se observó que la ingesta de esa misma planta también produce la enfermedad en bovinos, denominándose “Weidekrankheit”. Una enfermedad con características similares afecta a bovinos y equinos en Estados Unidos y en Cuba, y es causada por la ingestión de *Cestrum diurnum*. En Nueva Guinea, la ingesta de *Solanum torvum* intoxica bovinos. Además se describieron en bovinos en Hawai, con el nombre de “Naalehu disease” y en Jamaica, con el nombre de “Manchester Wasting Disease”. Enfermedades semejantes, pero de etiología aun no esclarecida, en ovinos en África y en India, y finalmente en caprinos y ovinos en Israel (Gomar 2006).

El *Stenotaphrum secundatum*, una gramínea muy palatable, ha sido incriminada recientemente como la etiología de la calcinosis enzoótica en Jamaica (Foto 17). La presencia del mencionado vegetal en la Cuenca del Río Salado obliga a replantear el problema y a considerar la altamente probable existencia de otra planta calcinogénica, hasta ahora no identificada.

Tanto el *Cestrum diurnum*, el *Solanum torvum*, el Sg y la *Nierembergia veitchii* son consumidos accidentalmente o cuando esca-

Tabla 1: Calcinosis descriptas en animales a pastoreo (Gimeno, 2001).

Enfermedad	Región	País	Etiología	Especies afectadas
Enteque seco	Prov. Bs. As., Litoral, Corrientes	Argentina	Comprobada: Solanum glaucophyllum Supuesta: Stenotaphrum secundatum	Bovinos, ovinos, caprinos, equinos
	Canelones, Rocha, Colonia, Tacuarembó	Uruguay/Paraguay	Comprobada: Solanum glaucophyllum	Bovinos, ovinos
Espichamento o Espichação	Mato Grosso, Rio Grande del Sur	Brasil	Comprobada: Solanum glaucophyllum	Bovinos Ovinos
Calcificação sistémica enzootica	Rio Grande del Sur	Brasil	Comprobada: Nierembergia veitchii	Bovinos
Enzootische Kalzinose des Rindes	Sur de Baviera	Alemania	Comprobada: Trisetum flavescens	Bovinos
Weidekrankheit	Región Alpina	Austria, Suiza	Comprobada: Trisetum flavescens	Bovinos
Enzootic calcinosis of cattle	Bulolo Valley	Nueva Guinea	Comprobada: Solanum torvum	Bovinos,
Cestrum diurnum Poisoning	Cuba Florida	Cuba	Comprobada: Cestrum diurnum	equinos
Naalehu disease	Hawaii	EEUU	Supuesta: Cestrum diurnum	Bovinos
Manchester wasting Disease	Tierras altas	EEUU	Comprobada: Stenotaphrum secundatum	Bovinos
Calcinosis in goats	Israel	Jamaica	Desconocida	Caprinos
Enzootic calcinosis of sheep	Estado de Orange	Sud Africa	Desconocida	Ovinos
Enzootic calcinosis of sheep	Mattewara, Punjab	India	Desconocida	Ovinos

sean otras pasturas, mientras que *Trisetum flavescens* y *Stenotaphrum secundatum* son utilizada como pastura (Gimeno 2001).

Por diferentes métodos se ha demostrado que el principio tóxico contenido en estas plantas está constituido por vitamina D (Vit D) y sus metabolitos. Pero no todas tienen la misma cantidad de este principio, expresado en Unidades Internacionales (UI) por kg de materia seca. Es así que en el Sg se han registrado valores de 82.800 a 130.000 UI, en *Cestrum diurnum* de 3.000 a 63.200 UI, en *Trisetum flavescens* de 800 a 12.000 UI y en *Nierembergia veitchii* aproximadamente de 16.400 UI. Se debe considerar que las diferencias en la concentración de vitamina están altamente influenciadas por el método utilizado en determinarla, por las diferencias en la recolección y preparación de la planta y por las condiciones climáticas regionales. Aún no han podido ser identificados químicamente los esteroides de Vit D que contienen el *Solanum torvum* y la *Nierembergia veitchii* (Mello 2003).

Solanum Stuckertii Bitter (Ss)

Debido a que el *Solanum Stuckertii Bitter* se ha establecido recientemente a través de los sucesos relatados anteriormente como supuesto agente etiológico de la calcinosis enzoótica en caprinos, no fue investigado de una manera extendida y solo se posee información básica de esta maleza.

El Ing. Agr. David Lee Anderson lo herborizó en el año 1971 (Herbario de la EEA San Luis, Villa Mercedes) (Foto 14), recolectándola al norte de la localidad de San Martín entre el Hornito y las minas de Piquillines muy cerca de los ejemplares recolectados por Rossanigo et al. (2017) en un caso de Calcinosis caprina.



Foto 14: *Solanum stuckertii Bitter*. Ejemplar herborizado en la EEA INTA San Luis.

Características botánicas del Ss

Es un arbusto de 0,3-3 m de alto, con tallos moderadamente a densamente pubescentes, con pelos eglandulares no ramificados. Sus hojas son simples con 6 o más por unidad simpodial. Inflorescencia simple o bifurcada con corola estrellada blanca (más raro violácea) y anteras generalmente amarillas elipsoides. Los frutos tienen 1-3 cm de largo, 1-3 cm de diámetro, globosos, obtuso en el ápice, glabro, de color naranja a rojizo cuando está maduro. Las semillas tienen de

3-5 mm de largo, 34 mm de ancho, anguladas, rugosas y pubescentes. Fenológicamente se colectan en flor desde octubre hasta mayo y con frutos en octubre hasta agosto. También es conocido como *Cyphomandra stuckertii* (Bitter) (Alaria y Barboza, 2013).

En la Figura 3 se observa la distribución en Sudamérica (Bohs L. 2001). Se encuentra en los Andes del sur de Argentina (Catamarca, Córdoba, Jujuy, La Rioja, Salta, San Luis, Santiago del Estero y Tucumán) en forma aislada o en matorrales en claros del monte o bosques abiertos a menudo en las orillas de arroyos, en áreas relativamente secas de aproximadamente 250-2000 m. de altura. También se han recolectado especímenes en Bolivia en áreas bajas al este de las laderas andinas y en el bosque del

Chaco. Según Cabrera (1976), esta especie se encuentra en las provincias fitogeográficas de los bosques del Chaco y en la zona de transición entre las provincias de Chaco y Yungas.

Vulgarmente en Argentina se lo conoce con “Bolillos del perro”, “Comida de víbora”, “Duraznillo” o como “Hediondillo negro”. En Bolivia los nombres locales “Malva” y “Pereremi grande” (Bohs L. (2001).

1.3. Patogenia

Por diferentes métodos se ha demostrado que los solanum tóxicos, especialmente el Sg, tienen como principio tóxico al calcitriol También contiene Vit D y las enzimas y metabolitos intermediarios en la conversión desde ésta, hasta el calcitriol.

El principio activo se encuentra en las hojas, tallos, raíces y bayas de la planta aunque, aparentemente, su concentración varía en las diferentes estructuras. En cuanto a la actividad de este, presenta variaciones que dependen de factores geográficos, climáticos y desarrollo de la planta, encontrándose en mayor cantidad en estado vegetativo que en estado reproductivo. La actividad en hojas desecadas se mantiene estable hasta 4 años. La intoxicación de los animales se produce, de manera natural, por vía digestiva. En los casos experimentales se

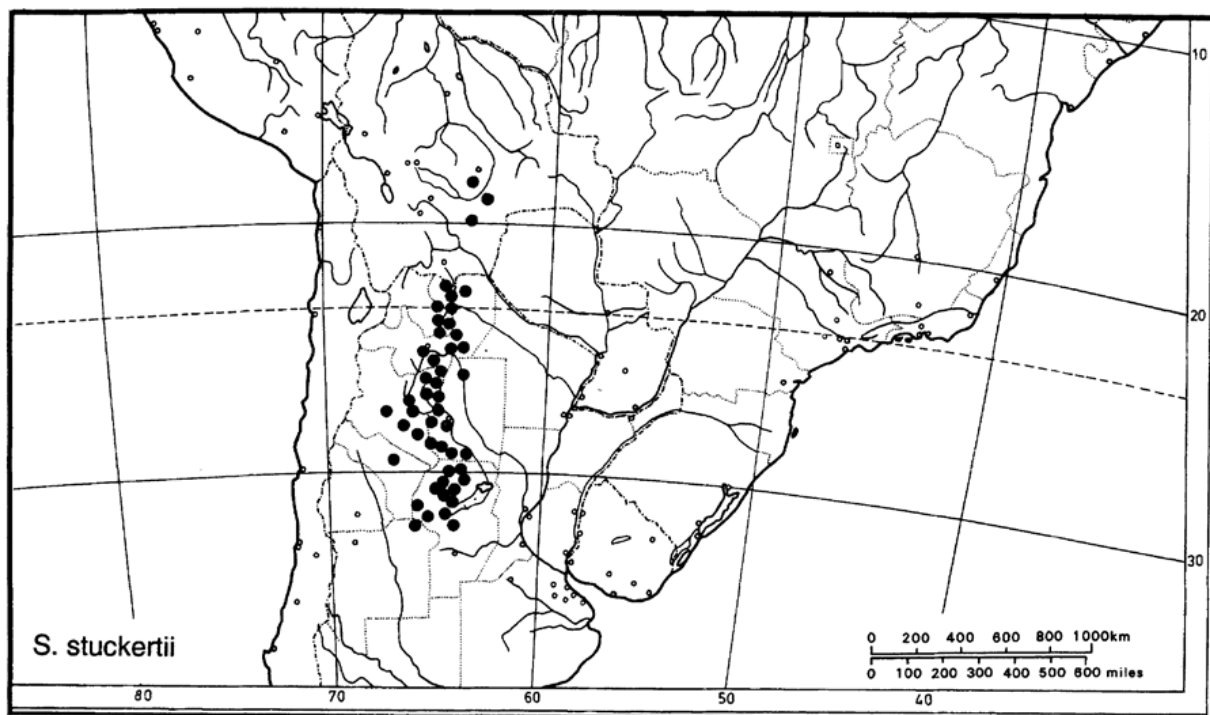


Figura 3: Distribución de *Solanum stuckertii* según Bohs Lynn (2001).

han podido evidenciar efectos calciotrópicos (actividades biológicas propias de la Vit D) y calcinóticos (lesiones calcinóticas) por las vías oral, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular y endovenosa. Han variado los resultados obtenidos de acuerdo con las dosis administradas y con las especies utilizadas. La técnica más simple de extracción del principio activo de Sg es la mezcla de hojas molidas sumergidas en agua (Gomar 2006).

Efectos biológicos de los Solanum

Las hojas ingeridas son digeridas por hidrólisis enzimática en el rumen. En el aparato digestivo, la Vit D actúa directamente en las células intestinales, aumentando la absorción de calcio y fósforo. En el hueso, los efectos varían según la dosis, especie afectada y duración de exposición al tóxico, por lo que se encuentran discrepancias entre los diferentes autores. En algunos casos se ha visto aumentada la acreción ósea (crecimiento o agregación ósea) con mayor densidad de los huesos y engrosamiento del hueso, (osteoesclerosis) y en otros la resorción ósea.

En el riñón se registra un aumento en la excreción urinaria de calcio, magnesio y fósforo. La calcificación del epitelio de los túbulos renales implica una resorción y filtración de calcio aumentado. La hipercalcemia afecta principalmente a dos hormonas: la PTH y la calcitonina (C). Las glándulas paratiroideas se atrofian y su secreción es suprimida. Los solanum también tienen efectos nocivos en los fetos, lo que demuestra que el principio tóxico atraviesa la placenta durante la gestación y también pasa a la leche durante la lactancia. En relación a parámetros productivos, decrecen la fertilidad y la producción láctea. Además, existen alteraciones generalizadas luego de la ingestión, tales como se observa en corazón, arterias de gran calibre, riñón, pulmones y tendones, entre otros (Gomar, 2006).

Estudios recientes indican que la calcificación de los tejidos blandos es el resultado de la acción directa de la Vit D sobre determinadas células como las de las paredes arteriales, del miocardio y de las células musculares lisas de las paredes del estómago e intestino. Como consecuencia de esto las células sufren alteraciones morfológicas y funcionales (Aguirre et al., 2005).

Con la administración de bajas dosis los pulmones permanecen inalterados y la aorta sufre calcificaciones evidentes. La aorta es uno

de los primeros tejidos en sufrir los efectos de la intoxicación. En principio, se produce un cambio de las células musculares lisas que modifican sus características, tendiendo a parecer fibroblastos. La pérdida de una disposición normal de la lámina elástica previa a la calcificación podría atribuirse al mencionado cambio en las células musculares, que pierden las miofibrillas y consecuentemente su poder de contracción. Por el depósito de un cristal con alto contenido cálcico (Gomar 2006).

1.4. Signología Signos Clínicos

La calcinosis enzoótica presenta un curso de duración variable según la dosis ingerida por el animal. Por ejemplo una dosis de 0,8 g/kg de planta desecada de Sg por semana, pueden causar la muerte del bovino en un mes, en un estado de emaciación extrema. Dosis menores (0,16 g/kg/semana) pueden inducir una evolución de hasta un año. Una única administración de la planta en dosis elevada (10 g/kilo) causa alteraciones de la misma naturaleza que los que recibieron varias dosis.

Altas dosis tienen un efecto anorexígeno (Tokarnia et al., 1974); también se puede observar pica y disminución del peso vivo. Los bovinos pueden presentar dificultades para el desplazamiento, tener un andar rígido, apoyar en la punta de las pezuñas de los miembros torácicos, permanecer durante un tiempo prolongado en decúbito esternal o presentar dificultad para levantarse. Muchos animales también presentan una postura encorvada (xifosis) y con el “vientre agalgado” o hundido, lo que sería consecuencia del escaso contenido ruminal (Fotos 15 y 16). Pueden observarse deposiciones diarreicas o, por el contrario, observar signos de constipación.

Al principio de la intoxicación, los animales presentan un estado de hiperexcitabilidad o agresividad, aunque en estados avanzados de la enfermedad se fatigan fácilmente. El pelo se observa áspero y decolorado. También se han descrito soplos y arritmias cardíacas, primer tono cardíaco desdoblado aún en reposo, pulso arterial duro y aumento del espesor de la pared y rigidez de las arterias. También puede detectarse disnea y reducción de la fertilidad (Gimeno 2001).

Según la casuística del Laboratorio de diagnóstico en Sanidad Animal de la EEA INTA San Luis (Rossanigo, 2019) esporádicamente se

observan cabras con ese aspecto de “entecado” en el norte de la provincia, quizás como consecuencia de una calcinosis enzoótica (Fotos 17).

La calcemia responde en forma irregular. Es así que hay estudios con datos contradictorios: si bien la mayoría de los autores señala un efecto hipercalcemiante precoz y transitorio del Sg asociado con el aumento de la absorción de calcio intestinal, otros autores observaron una hipocalcemia en intoxicaciones agudas y crónicas con la planta. También se han registrado casos de animales en los cuales aumentó la fosfatemia (Gomar 2006).

Hallazgos macroscópicos

En general, hay una calcificación diseminada del aparato circulatorio y de otros tejidos blandos (Gimeno 2001, Gomar 2006, Ribeiro de Castro et al., 2018). La inspección del sistema circulatorio revela calcificaciones extensas en corazón y grandes vasos, especialmente en aurícula y ventrículo izquierdos, y en la aorta (Fotos 18). La superficie endotelial se presenta rugosa y áspera debido a las placas de mineralización que hacen relieve hacia la luz. A menudo se reconoce también a simple vista, o por palpación, la calcificación de arterias de mediano calibre. Los pulmones resultan afectados con frecuencia, las calcificaciones se palpan primero en los lóbulos diafragmáticos, pero pueden llegar a abarcar grandes áreas de parénquima pulmonar (Foto 19). En casos avanzados se presentan lesiones de desgaste y ulceración en los cartílagos articulares, así como también mineralización en serosas, tendones y ligamentos.

En el tejido óseo se produce una osteoesclerosis, es decir, el engrosamiento del hueso, aumento de su densidad, con posible disminución del espacio medular y la consiguiente atrofia de la médula ósea, que se caracteriza por la presencia de huesos compactos y pesados. En algunas ocasiones, el útero presenta calcificación y los ovarios degeneración microquística y consistencia dura.

En el riñón se observan estriaciones radiadas en la superficie de corte, tanto en la corteza como en la médula. Como hallazgo frecuente se describe una reducción del tejido adiposo subcutáneo.

Hallazgos microscópicos

Se destacan los depósitos de calcio en grandes arterias (aorta) (Gomar 2006, Ribeiro de Castro M. et al., 2018), inicialmente obser-

vados en las fibras elásticas, y las alteraciones en el tejido conjuntivo. Las lesiones iniciales aparecen en las fibras elásticas las que se tornan tumefactas, fragmentadas y finalmente se calcifican. Se observa edema, degeneración y ruptura de las fibras elásticas, degeneración de las células musculares, presencia de células condroides y osteoides, con depósito de calcio sobre esa matriz, y proliferación de macrófagos y células gigantes de cuerpo extraño fagocitando el material calcificado. La íntima de las aortas afectadas presenta modificaciones endoteliales ocasionales correspondientes a focos calcificados subyacentes (Fotos 20).

En el pulmón los depósitos de calcio se observan dispersos en el intersticio interalveolar, ocasionando una fibrosis focal. Además de la calcificación en las arterias, se observan edema, degeneración y calcificación de cartílagos bronquiales. Hay enfisema alveolar. Los septos alveolares están engrosados por depósitos de calcio.

Los tendones y ligamentos pueden presentar una calcificación relacionada con las fibras colágenas. Aparecen nidos de células mesenquimáticas que a veces tienen aspecto de condrocitos.

Los depósitos de calcio en el riñón se hallan principalmente en los túbulos uriníferos del área paracortical de la médula, con destrucción parcial del epitelio (Carrillo y Woeker, 1967). También se calcifican el epitelio tubular y la membrana basal.

En el tejido óseo se presenta una hiperostosis endóstitica y alteraciones en la formación de la matriz ósea por los osteoblastos y los fibroblastos.



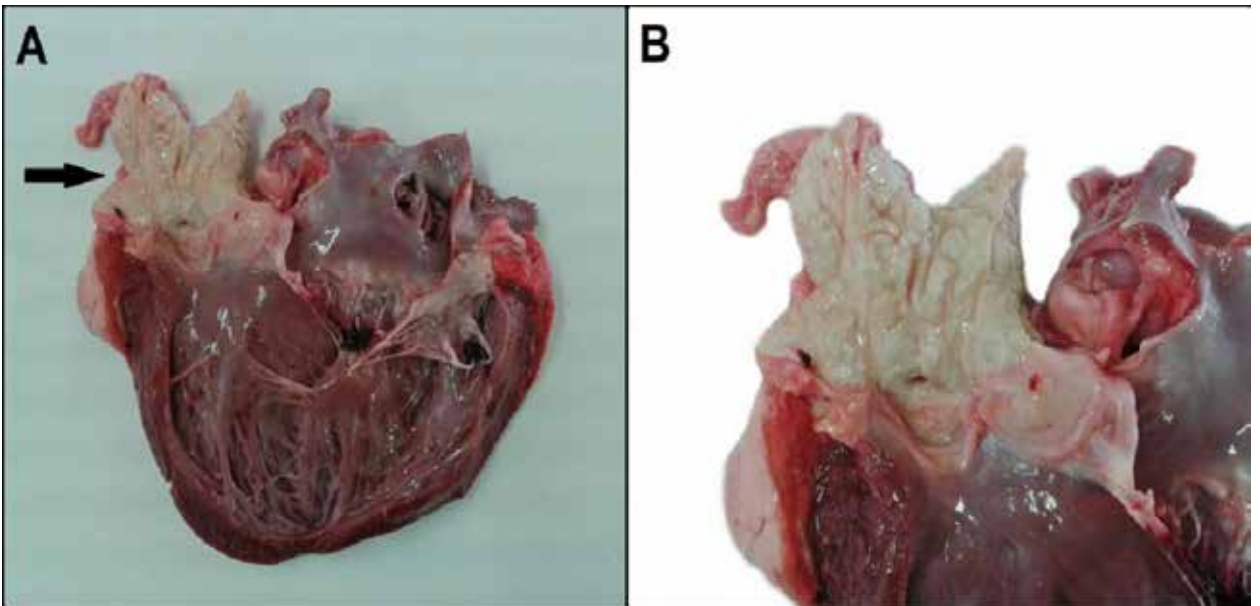
Foto 15: Bovino “entecado” de baja condición corporal, postura encorvada, vientre hundido, apoyando la pezuña de uno de sus miembros torácicos.



Fotos 16: Los animales afectados se levantan con dificultad y permanecen apoyados sobre las articulaciones carpianas por varios segundos (Fotos extraídas de Gimeno 2001).



Fotos 17: Cabra “entecada” con dificultad de trasladarse por presuntiva calcinosis enzoótica.



Fotos 18: Corte longitudinal de corazón caprino. (A) Arteria aorta con superficie luminal irregular, con rugosidades y engrosamiento de las paredes. (B) Presencia de placas irregulares, blanquecinas y elevadas en la superficie luminal de la aorta. Fotos extraídas de Ribeiro de Castro M. et al., 2018).

En el aparato digestivo se presenta calcificación en las capas musculares del estómago y de las paredes arteriales, edema de la lámina propia y submucosa y hemorragias capilares en la mucosa.

Se ha descrito en la piel la atrofia de la epidermis con involución de los folículos pilosos y de las glándulas sebáceas y sudoríparas. El diafragma presenta las fibras musculares hialinizadas con depósitos cálcicos.

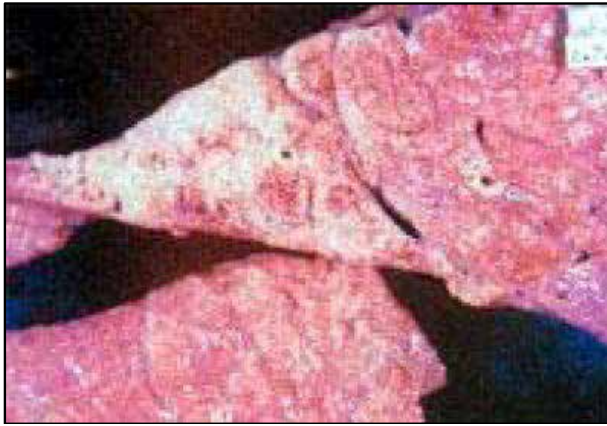
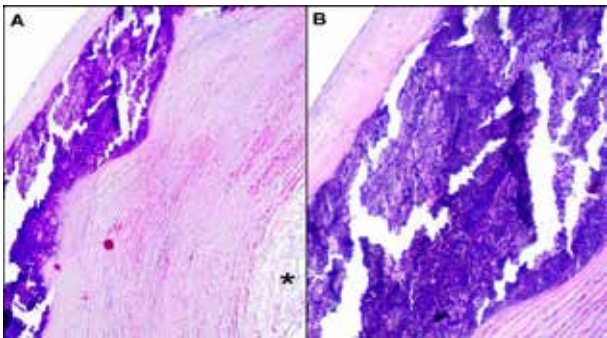


Foto 19: Pulmón de bovino con focos de mineralización. Foto extraída de Gimeno (2001).



Fotos 20: Arteria aorta de caprino. (A) Sección transversal de arteria aorta con material basófilo, amorfo, granular ocupando parte de la túnica media del vaso (mineralización). Lumen vascular (*). (B) Deposición de material amorfo, granular y basófilo en túnica media. Fotos extraídas de Ribeiro de Castro M. et al., (2018).

1.5. Reproducción experimental realizada con conejos

En una intoxicación experimental realizada con conejos se hallaron lesiones como las descritas para los rumiantes: miocárdicas y vasculares ya a las 24 horas de la administración de tres dosis tóxicas correspondientes a 750 mg de hoja seca de Sg. En las aortas la lesión inicial se localiza en la capa media y ocasionalmente en la íntima, consistente en hipertrofia, basofilia y posterior desprendimiento de las células endoteliales. En el corazón la mineralización es seguida por reacciones mesenquimáticas proliferativas. Asimismo, se encontraron lesiones en riñón, pulmón, ovarios, estómago, bazo y linfonodos (Gomar, 2006).

Calcemia de los conejos

La mayoría de los mamíferos mantienen los niveles de calcio en la sangre dentro de un

rango estrecho mediante el control de la absorción de calcio en la dieta de acuerdo con sus necesidades. Los conejos poseen un metabolismo del calcio único y generalmente poseen una hipercalcemia relativa. Los niveles de calcio en la sangre varían sustancialmente con el contenido de calcio en la dieta. Los conejos absorben casi todo el calcio ingerido y excretan el exceso por medio de los riñones. El calcio se precipita en la orina alcalina del conejo y se excreta en forma de sales cristalinas insolubles en una orina espesa de color blanco turbio también conocido como el “lodo de la vejiga” (Redrobe, 2010). Las concentraciones de calcio total son normalmente elevadas con una gran variabilidad de la calcemia en los valores observados. El valor normal (VN) es variable según el estado de salud de los animales: de 2,66 a 4,66 mmol/L en animales sanos (10,6 a 18,6 % mg/ %) y de 3,15 a 5,22 mM/I (12,6 a 20,9 mg/ %) en animales afectados con calcificación de la aorta (Nouaille et al., 1994).

1.6. Diagnóstico

Se basa principalmente en los hallazgos de necropsia y en los signos clínicos de los animales afectados. Los casos subclínicos son difíciles de diagnosticar, ya que no hay un método de diagnóstico preciso. En estos casos, la determinación de valores séricos de fósforo y calcio podría resultar de utilidad (Gomar, 2006).

1.7 Diagnóstico diferencial

Debe diferenciarse de otras afecciones consuntivas de curso crónico, como la paratuberculosis y de la gastroenteritis parasitaria (el así llamado “enteque parasitario”). Convendría resaltar al respecto que la intoxicación con Sg no produce diarrea, que por el contrario las parasitarias sí la producen.

Dentro de las enfermedades carenciales, deberían considerarse en primer lugar las carencias de fósforo y de cobre. En ambas hay anorexia, emaciación, hirsutismo y dificultades en la locomoción, por nombrar solamente algunos signos similares (Gimeno, 2001).

1.8. Tratamiento y Profilaxis

Aún no existe un tratamiento para la enfermedad. Lo que habitualmente se realiza en la Cuenca del Salado es trasladar los animales a otro potrero carente de Sg para su recupe-

ración parcial; el potrero afectado puede ser cerrado temporal o definitivamente, aunque económicamente no es conveniente. El control de la planta sería el mejor método preventivo. Para tal fin se han sugerido métodos de control del Sg con herbicidas, pero su efectividad en el control de la enfermedad no es total. El picrolan (4-amino-3,5,6-ácido tricloropícolico) y los glifosatos son los más difundidos. Se pueden implantar pasturas perennes en los potreros entecadores por la competencia que esto origina entre especies generando, en consecuencia, una disminución en la concentración de Sg en el potrero. Muchas veces la gran capacidad de rebrote del extenso y profundo sistema radicular del Sg le asegura la reaparición en la siguiente temporada (Gomar, 2006).

CAPÍTULO II

2. Trabajo de investigación

2.1. Problema de Investigación

¿Cuáles son los efectos clínicos y patológicos del *Solanum stuckertii* Bitter administrado a conejos en cautiverio como presunto vegetal calcinogénico?

¿Cuáles son las alteraciones a nivel celular, inducidos por esa planta tóxica en el conejo, en la arteria aorta, pulmón, riñón, piel e hígado?

2.2. Hipótesis de trabajo

Si el *Solanum stuckertii* Bitter produce efectos tóxicos en cabras cuyos signos clínicos son propios de la calcinosis enzoótica, entonces la administración de una solución acuosa de las hojas de esta planta en dosis de 250mg/kg/día y 500mg/kg/día durante un periodo de 21 días en dos grupos de conejos en cautiverio genera toxicidad, que se manifiesta con signología característica de la calcinosis enzoótica.

2.3. Objetivos

Objeto de investigación

Este trabajo buscará reproducir en conejos en cautiverio la calcinosis enzoótica, inducida por consumo de hojas del *Solanum stuckertii* Bitter (vulgarmente: bolillos del perro – duraznillo - hediondillo negro) recolectados al costado de arroyos y vertientes donde se presentó un caso de Calcinosis enzoótica en cabras de San Luis.

Objetivo general

Incrementar los conocimientos acerca de la patogenia y etiología de la calcinosis enzoótica.

Objetivo específico

- Determinar los efectos de *Solanum stuckertii* Bitter, mediante la administración de diferentes dosis de soluciones acuosas de sus hojas en conejos en cautiverio.

- Estudiar las alteraciones a nivel celular, inducidos por esa planta tóxica en el conejo, en la arteria aorta, pulmón, riñón, piel, hígado y articulaciones.

2.4. Estado de la cuestión

Existen trabajos referidos a la calcinosis enzoótica y a su reproducción experimental en diferentes especies animales realizado por diferentes autores:

- Alteraciones histopatológicas y ultraestructural en la aorta en el envenenamiento experimental con *Solanum glaucophyllum*.

Este trabajo realizado por Barros et al. (1981) fue el primero en postular la importancia del proceso de diferenciación celular en la patogenia de las lesiones de calcinosis inducida por Sg. Los autores describieron los cambios ultraestructurales tempranos en miocitos aórticos de conejos con intoxicación aguda por Sg.

- Aportes al conocimiento de la patogenia de la calcinosis enzoótica en rumiantes. Realizado por Gimeno (2001) que dedicó muchos años en la investigación de la patogenia de la calcinosis enzoótica. El objetivo principal del proyecto fue determinar la expresión de marcadores celulares, tisulares y sanguíneos normales y evaluar las modificaciones observadas en bovinos intoxicados intencionalmente con *Solanum glaucophyllum* y de animales normales.

- Efectos de la hipervitaminosis D vegetal en la diferenciación y proliferación de células cutáneas, aórticas y pulmonares del conejo.

Es una tesis de doctorado realizado por Gomar (2006), en la cual se investigaron diversos aspectos de la patogenia de las lesiones inducidas por la intoxicación con *Solanum glaucophyllum* en piel, aorta y pulmones en un modelo experimental en conejos.

- Antecedentes de Calcinosis enzoótica en caprino en el estado de Minas Gerais - Relato del caso.

Este trabajo realizado por Ribeiro de Castro et al. (2018) relata un caso de calcinosis enzoótica en un caprino de la zona ubicada en un municipio de Brasil y resalta la necesidad de estudios epidemiológicos, clínicos, patológicos y experimentales que ayuden a identificar plantas calcinogénicas en la región, pues hay escasez de tales estudios.

● **Calcinosis enzoótica en caprinos de San Luis (Argentina) y la presunta intoxicación con *Solanum stuckertii* Bitter.**

Los primeros antecedentes de calcinosis enzoótica en el ganado caprino de San Luis fueron reportadas por Iglesias et al. (2008) y Rodríguez et al., (2013). Fue realizado en conjunto con el INTA de Villa Mercedes y el ministerio de campo y medio ambiente de la provincia de San Luis. A partir de este último caso es cuando Rossanigo et al., (2017) sospecha que el *Solanum stuckertii* Bitter podría ser el causante de la CE en los caprinos Sanluisenses.

2.5. Materiales y métodos

Animales y hábitat

Debido a la necesidad de mantener el control de los factores sanitarios del trabajo en relación con el espacio y la ventilación del lugar donde este se llevó a cabo, se emplearon 8 conejos mestizos de ambos sexos adultos de 2 a 3 kilos de peso vivo, clínicamente sanos. Se alojaron al azar en jaulas individuales, ubicadas en el Hospital San Francisco de Asís (Facultad de Veterinaria de la Universidad Católica de Cuyo), donde recibieron alimento balanceado comercial y agua ad libitum. Anteriormente pasaron por un período de adaptación de 30 días, para luego dar lugar al período de intoxicación (Fotos 21).

Preparación del toxico

Las hojas de *Solanum stuckertii* Bitter fueron recolectadas previamente en diciembre del 2016 en el establecimiento, donde ocurrió el caso descrito por Rossanigo et al. (2017) en el establecimiento Algarrobo de las Sierras y se había observado la alta incidencia estacional de la calcinosis, ubicado en la Quebrada de San Vicente (Departamento San Martín) (latitud s 52° 23" y longitud oeste 23° 12") (Fotos 22).

Las hojas recolectadas se dejaron secar sobre papel, para facilitar la pérdida de humedad. Cuando las hojas se tornaron crocantes se molieron con la mano y la ayuda de un mortero,

para ser posteriormente envasadas en recipientes de plástico con tapa. A partir de esto se colocaron las diferentes proporciones en relación dosis-peso de cada sujeto experimental que fueron pesadas en báscula de precisión laboratorial (OHAUS, modelo YS 202) en un recipiente con agua a temperatura ambiente. Esta preparación se dejó reposar 24 horas para luego ser filtrada por un colador sobre un embudo colocado en los tubos para evitar desperdicio y extraída la preparación acuosa (Fotos 23).

Intoxicación

Se procedió de acuerdo con el método empleado por Gomar en 2006, con pocas modificaciones. Por ello se utilizaron tres grupos formados e identificados al azar (Tabla 2):

- Grupo A (GA) de 3 conejos: individuos con numeración (2, 5 y 6) intoxicados con 250 mg/kg/día de Ss.
- Grupo B (GB) de 3 conejos: individuos con numeración (4, 7 y 8) intoxicados con 500 mg/kg/día de Ss.
- Grupo C (GC) control o testigo de 2 conejos: individuos con numeración (1 y 3) sin la dosis de la planta tóxica.

Los grupos de conejos intoxicados recibieron diariamente la administración de un extracto acuoso de Ss, (hojas diluidas en agua) por vía oral. El Ss fue administrado mediante una jeringa insertada dentro de la cavidad oral de los animales. Los animales controles se manipularon de la misma manera que los experimentales, a diferencia que solo recibieron agua mediante una jeringa (Fotos 24). El periodo de intoxicación se desarrolló por un periodo de 21 días, durante los cuales los grupos A y B recibieron la dosis tóxica y todos los animales fueron manipulados de la igual forma. Posteriormente a este período, los animales que sobrevivieron fueron sacrificados mediante la inhalación de éter.

Seguimiento de la clínica de los animales

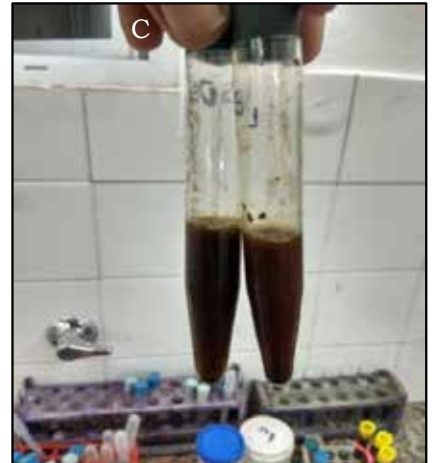
Todos los animales fueron pesados antes y durante la experiencia. Diariamente se registraba de manera individual el consumo de alimento, la presencia de diarrea, la fecha de deceso en el caso de animales muertos y cualquier otro signo que llamase la atención, especialmente en los animales intoxicados.



Fotos 21: Jaulas y conejos en cautiverio.



Fotos 22: Ejemplares de Ss recolectados en la quebrada de San Vicente.



Fotos 23: Secuencia de la preparación del tóxico. (A) Ss reposando en recipiente mezclado con agua. (B) Filtración sobre tubos. (C) Extracto acuoso de Ss.

Tabla 2: Esquema de intoxicación de *Solanum stuckertii* Bitter.

	Grupo A (250 mg)			Grupo B (500 mg)			Grupo C (control)	
Número asignado	2	5	6	4	7	8	1	3

Toma de imágenes rayos X (Rx)

Tanto previa como posteriormente al periodo de intoxicación se tomaron imágenes de rayos X a todos los grupos. Ambas tomas fueron en posición latero-lateral y dorso-ventral para todos los individuos del trabajo de investigación con el fin de realizar una comparación entre las imágenes para determinar la presencia de calcificaciones a nivel articular y óseo, como las observadas en los casos de los caprinos relatados anteriormente. La toma de imágenes se realizó mediante un equipo de rayos para animales (Phillips Practix, 220v~50-60~, modelo NR21836/00) y fueron procesadas por digitalizador (carestream Vita Flex, modelo k5803-1907) en la sala de radiología del Hospital Escuela San Francisco de Asis de la Facultad de Veterinaria de la UCCuyo sede San Luis.

2.6. Toma de muestras y procesamiento

Sangre

Se tomaron muestras de sangre con la finalidad de observar los diferentes niveles de calcemia durante el procedimiento de intoxicación. Se realizaron 4 extracciones a todos los grupos con un lapso de tiempo de 7 días para cada una (día: 0, 7, 14, 21). Los conejos fueron inmovilizados por sujeción manual y la extracción de sangre se realizó de la vena safena lateral (rama craneal) de los miembros posteriores de cada uno, que luego se depositaron en un tubo identificado para cada individuo (Foto 25). Los valores individuales de calcio (Ca mg/ %), se determinaron por espectrofotometría de absorción atómica (Perkin Elmer modelo 2380) en el Laboratorio de Sanidad Animal de EEA del Instituto Nacional de Tecnología Agropecuario (INTA) San Luis. Se tomó como referencia de concentración normal de calcio en conejos sanos a los guarismo aportados por Nouaille et al., (1994): 10,6 a 18,6 % mg/%.

Necropsia y procesamiento de los tejidos

De todos los animales muertos durante el ensayo y de aquellos sacrificados al finalizar

el mismo se les realizó una necropsia minuciosa haciendo mayor hincapié en las lesiones ya descritas y en las más esperables en los animales con CE. Se registraron individualmente las lesiones macroscópicas y se tomaron muestras de los tejidos dañados (corazón, aorta torácica y abdominal, pulmones, hígado, riñón y piel), los que fueron fijados en formol al 10 %, y posteriormente incluidos en parafina. Se realizaron cortes histopatológicos coloreados con hematoxilina- eosina.

Análisis estadístico

Los pesos de los animales y el consumo de alimento obtenidos en cada grupo fueron comparados estadísticamente utilizando el análisis de varianza y el test de comparación de Tukey por medio del Software estadístico Infostat/P 2013.

CAPÍTULO III

3. Resultados

Seguimiento de la clínica de los animales (Signología)

Los principales signos de los animales experimentales se muestran en la tabla 3. Animales intoxicados pertenecientes a ambos grupos mostraron signos de anorexia aproximadamente a las 12 horas del comienzo de la intoxicación. Algunos comenzaron a diarrea y astenia (decaimiento) a partir de las 24 horas post-primera intoxicación. Cabe destacar que la mayoría de los animales de los grupos intoxicados no completaron los 21 días del ensayo debido al mal estado generalizado ocasionado por los signos clínicos mencionados que le provocaron la muerte. De los tres animales del GA el N° 6 murió a la segunda semana, el N° 5 a la tercera y el N° 2 se mantuvo con vida los 21 días cuando fue eutanasiado. Del GB el conejo N° 4 murió a la primera semana, el N° 8 a la segunda semana y el N° 7 se mantuvo con vida sacrificándose el día 21 del experimento. Los animales del GC grupo control no presentaron signología durante todo el transcurso del ensayo y permanecieron con vida al cabo de los 21 días de la reproducción experimental.



Fotos 24: Período de intoxicación. (A) Conejo intoxicado con *Solanum stueckertii* Bitter. (B) Los conejos del grupo control tuvieron el mismo manejo pero se les administró agua.



Foto 25: Extracción de sangre en vena safena.

Todos los individuos experimentales sufrieron pérdida de peso y condición corporal notoria. En gráfico 1 se observa la evolución del peso vivo promedio de cada grupo durante el transcurso del ensayo. El análisis estadístico del peso vivo demostró que el grupo control testigo ganó significativamente más peso ($p < 0,05$) a partir de la 2da semana que los grupos GA y GB intoxicados con diferentes dosis de Ss.

El consumo de alimento de los tres gru-

pos experimentales se observa en el gráfico 2. Al cabo de los 21 días el grupo GC Testigo consumió significativamente más alimento ($p < 0,05$) que los grupos GA y GB intoxicados con Ss. Cabe aclarar en el consumo de los últimos cuatro días del grupo GB corresponde a la medición de un solo sobreviviente.

Toma de imágenes rayos X (Rx)

En el análisis de las imágenes radiográficas de uno de los conejos del Grupo A y dos del Grupo B, se observaron en ambos planos varios puntos amorfos de diferentes tamaños distribuidos en abdomen y tórax que podrían corresponder a calcificaciones de piel (Fotos 26), ya que coinciden con las palpaciones. Otras alteraciones se pueden observar en la imagen tomada en dorso-ventral de uno de los animales del Grupo B en la parte de la articulación tibio-femoral, donde se observa el aumento de la radiopacidad acompañado de la desaparición de la fisis tibial, comparado con la imagen de la derecha tomada previo al periodo de intoxicación (Fotos 27). Los conejos del Grupo control no manifestaron cambios.

Calcemia

En el gráfico 3 y la tabla 4 se observa la evolución de la calcemia de cada grupo estudiado. La calcemia de los grupos intoxicados aumentó luego de recibir la primera dosis del

Tabla 3: Manifestaciones clínicas de la intoxicación y muerte de animales por semana.

Grupo	N° Conejo	Diarrea			Anorexia			Astenia		
		1era semana	2da semana	3ra semana	1era semana	2da semana	3ra semana	1era semana	2da semana	3ra semana
A	2	-	X	X	X	X	X	X	X	X
	5	X	X	X†	X	X	X†	X	X	X†
	6	-	X†	-	X	X†	-	X	X†	-
B	4	-†	-	-	X†	-	-	X†	-	-
	7	-	X	-	X	X	-	X	X	-
	8	-	X†	-	X	X†	-	X	X†	-
C	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-

La "X" representa la manifestación del sintoma y el símbolo "-" representa la ausencia del sintoma. "†" representa la muerte del animal.

extracto acuoso de Ss, manteniéndose alto hasta el final del ensayo. Los valores fueron similares entre los grupos intoxicados pero estadísticamente diferente ($p < 0,05$) al grupo testigo o control.

Letras en minúscula diferentes determinan diferencias significativas en las medias de las variables

bajo estudio ($p < 0,05$). 3era semana: no hay datos disponibles para anova (datos individuales de animales sobrevivientes).

Hallazgos macroscópicos post-mortem

A simple vista se pudo detectar, en un principio de la necropsia, la escasa grasa corporal presente en los sujetos expuestos a la administración de Ss.

En uno de los conejos del Grupo A (250 mg/kg/día) se detectaron al tacto de la superficie corporal engrosamientos duros en la piel de diferentes tamaños que se desplazaban con el pelaje sobre el cuerpo del animal, compatibles a una calcificación de la misma.

Durante la necropsia de los conejos de este grupo (GA) se observaron a lo largo del recorrido de la aorta de los tres individuos, manchas blanquecinas de tamaño y distribución variables, compatibles con depósitos de calcio, estas manchas se observan a simple vista en la adventicia del vaso (Fotos 28). En la inspección de la superficie interna de las aortas se las encontró con sus paredes rugosas al tacto, engrosadas, con presencia de focos de asperezas y relieves a lo largo del vaso durante la palpación (Fotos 29).

En todos los conejos de este grupo se observaron depósitos blanco-grisáceos a lo largo de la profundidad de la corteza renal y en la zona limítrofe entre corteza y medula, los cuales al tacto se notaban ásperos (Fotos 30).

En el Grupo B (500 mg/kg/día) uno de los individuos (N° 4) murió a los 5 días de iniciado el periodo de intoxicación y en su necropsia solo se detectó leves calcificaciones en la aorta. En los otros dos conejos al igual que el grupo anterior se observaron focos blanquecinos en la aorta, de tamaño y distribución variables, correspon-

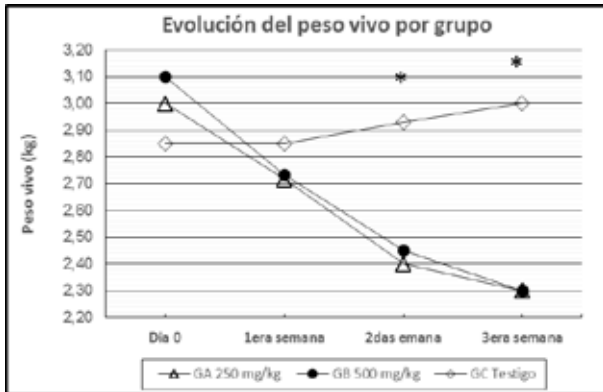


Gráfico 1: Evolución media del peso vivo de cada grupo. * Diferencias significativas en las medias de las variables bajo estudio ($p < 0,05$).

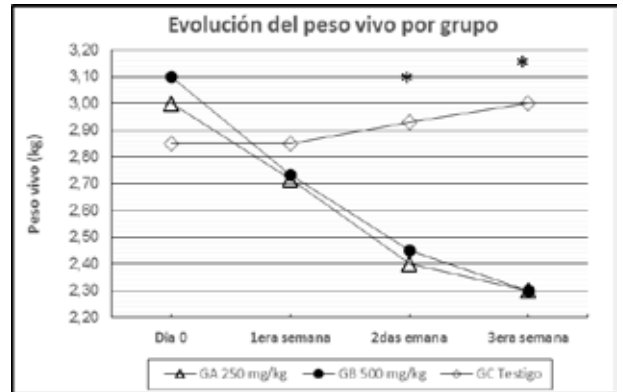
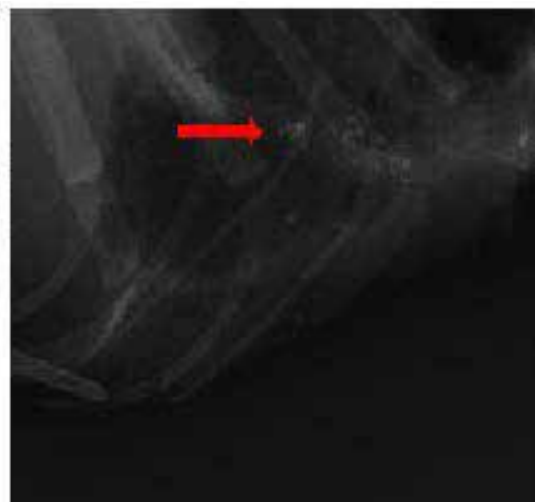


Gráfico 2: Evolución media del consumo de alimento de los grupos experimentales.



Fotos 26: Puntos amorfos de diferentes tamaños distribuidos en abdomen y tórax que podrían corresponder a calcificaciones de piel.



Fotos 27: Aumento de la radio opacidad acompañado de la desaparición de la fisis tibial, comparado con la imagen de la derecha tomada previo al periodo de intoxicación.

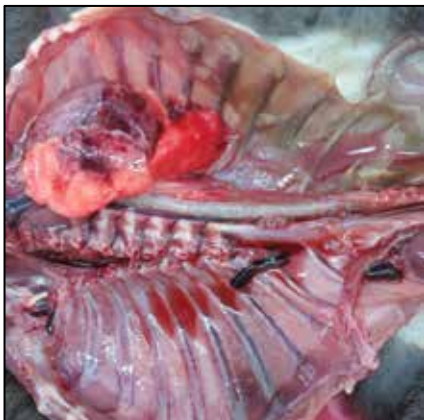
dientes a los depósitos cálcicos, los cuales se podían visualizar desde el exterior junto a un agrandamiento de los vasos que al tacto tenían una consistencia rígida. La pared interna de todos los integrantes del grupo también se observaron engrosadas, se palparon asperezas y con relieves (Foto 28). En ambos animales también se observaron depósitos blanco-grisáceos en profundidad de la corteza renal y al igual que el grupo anterior se detectaron a la palpación áreas de dureza en piel en distintos sitios del pelaje de uno de los individuos.

En dos conejos de ambos grupos fue posible detectar áreas muy pequeñas de cal-

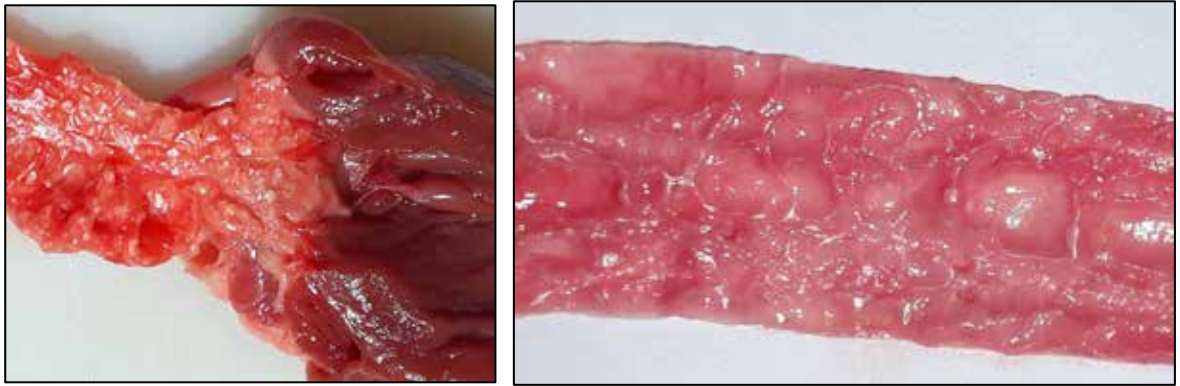
cificación del tamaño de una cabeza de alfiler en el parénquima de los pulmones, pero nunca se observaron depósitos de calcio hígados y deformaciones articulares en los animales intoxicados.

En ambos animales del Grupo C (GC) no se observaron particularidades y se pudo establecer la comparación con los hallazgos de los conejos intoxicados (Fotos 31).

La Tabla 5 muestra las alteraciones macroscópicas halladas, indicando en cada caso, la cantidad de días que fueron expuestos a la ingestión de Ss.



Fotos 28: Aorta agrandada con focos de manchas blancuecinas distribuidas en la pared del vaso.



Fotos 29: Pared interna de aorta con presencia depósitos de calcio.



Fotos 30: Riñón con depósito de calcio en el interior de su corteza y en el límite de corteza-médula.

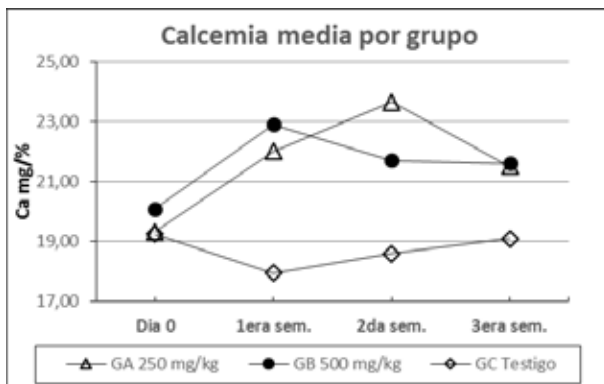


Gráfico 3: Evolución de la calcemia media de los grupos estudiados.

Hallazgos microscópicos post-mortem (Tinción con hematoxilina y eosina)

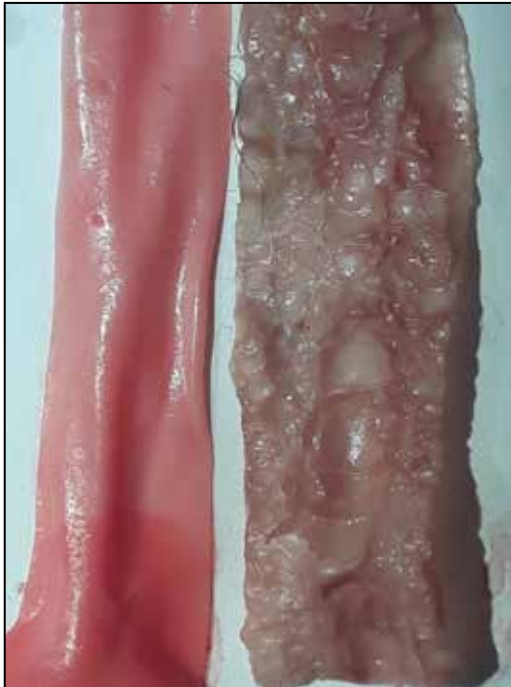
Descripción histopatológica de cortes efectuados de los tejidos de los conejos intoxicados:

Aorta: Tanto los cortes longitudinales como transversales de la aorta torácica muestran masiva mineralización (calcificaciones) con cristales amorfos en la capa media e íntima con fragmentación de fibras elásticas. No se visualiza proliferación de tejido conjuntivo ni inflamatorio (Fotos 32).

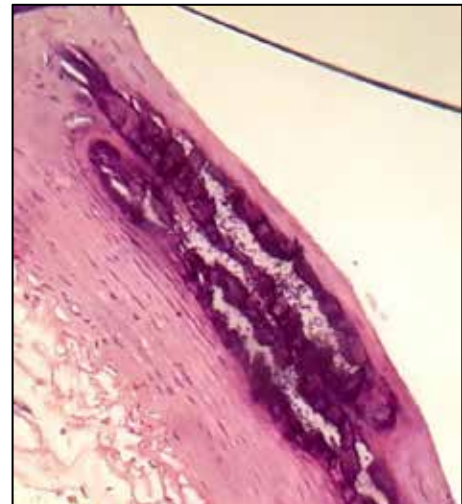
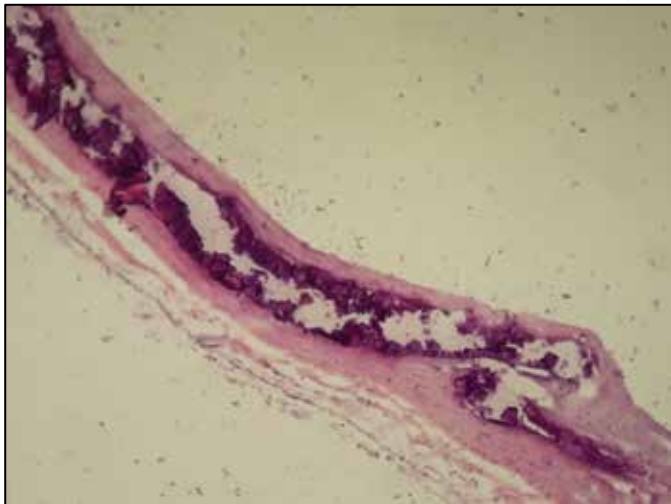
Riñón: El riñón presenta dos zonas bien marcadas de mineralización con cristales

Tabla 4: Calcemia media de los grupos experimentales.

	Día 0	1.ª semana	2.ª semana	3.ª semana	Media
GA 250 mg/kg	19,33 a	22,00 a	23,65 a	21,50	21,42 a
GB 500 mg/kg	20,10 a	22,90 a	21,70 a b	21,60	21,34 b
GC Testigo	19,25 a	17,95 a	18,60b	19,10	18,73 b



Fotos 31: Comparación de la superficie interna de la aorta de un animal intoxicado (derecha) con la de una del grupo control (izquierda).



Fotos 32: Sección transversal de arteria aorta con material basófilo, amorfo, granular ocupando parte de la túnica media del vaso (calcificación).

amorfos basófilos; en corteza y en la zona de transición entre corteza y médula. En corteza los cristales se depositan principalmente sobre la cápsula de Bowman, sobre la pared de los tubos contorneados proximales con un granulado fino y en la luz de los tubos como cristales amorfos grandes y acelulares. En la transición entre corteza y médula los depósitos observados son longitudinales sobre y dentro de las asas de Henle (Fotos 33). En ningún caso se observa proliferación de tejido conjuntivo ni reacción inflamatoria.

Piel: Los cortes de piel muestran la epidermis muy delgada con escasa presencia de queratina. En la dermis se observa abundante mineralización de cristales amorfos y de variable tamaño en proximidad y a mayor profundidad que los folículos pilosos y glándulas sebáceas. La mineralización se produce sobre las fibras conjuntivas sin generar encapsulamiento o reacción inflamatoria (Fotos 34).

Pulmón: En los pulmones de los animales con lesiones macroscópicas se observó depósitos minerales amorfos compatibles con

Tabla 5: Alteraciones macroscópicas encontradas en cada grupo.

Grupo	N°	Calcificación						Días de intoxicación
		Aorta	Riñón	Piel	Pulmón	Hígado	Articulaciones	
A	2	X	X	X	X	-	-	21
	5	X	X	-	X	-	-	16
	6	X	X	-	-	-	-	11
B	4	X	-	-	-	-	-	5
	7	X	X	-	X	-	-	21
	8	X	X	X	X	-	-	13
C	1	-	-	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-

La "X" representa la manifestación de calcificación y el símbolo "-" representa la ausencia.

calcio en la íntima de las grandes arterias de pulmón y sobre todo en las paredes alveolares destruyendo el epitelio y la estructura alveolar (Fotos 35). En bronquiolos se observan depósitos amorfos de mineral en su lámina propia junto con células de descamación, condrocitos mineralizados y células gigantes multinucleadas en el epitelio bronquiolar en las áreas de calcificación (Fotos 36).

Hígado: No se observaron lesiones y depósitos minerales, solo una gran congestión hepática.

CAPÍTULO IV

4.1. Discusión

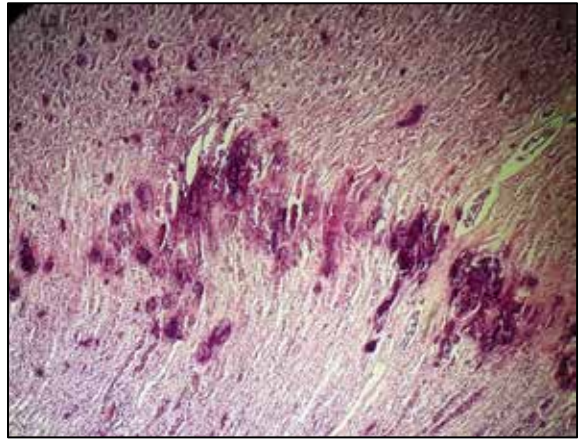
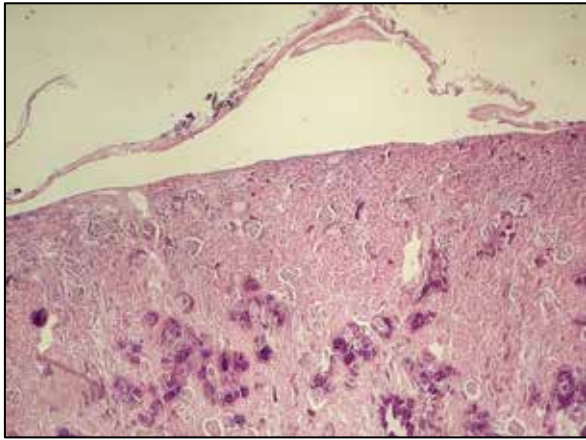
La calcinosis enzoótica se da por una hipervitaminosis D originada por el consumo de plantas calcinogénicas. En la mayoría de los trabajos son 6 las plantas con estos efectos comprobados (*Solanum glaucophyllum*, *Cestrum diurnum*, *Solanum torvum*, *Trisetum flavescens*, *Nierembergia veitchii* y *Stenotaphrum secundatum*), considerando al Sg como el único agente etiológico de esta patología presente en Argentina.

Observaciones de diferentes trabajos

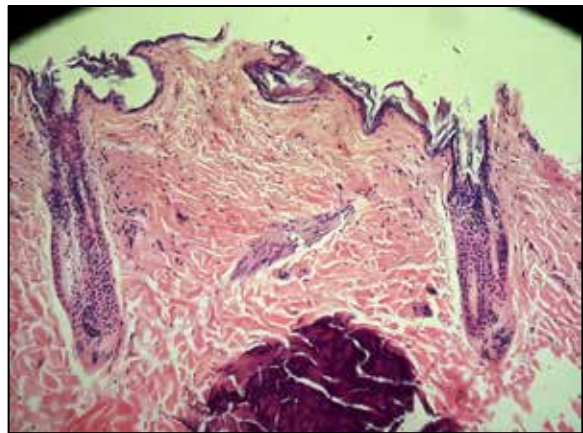
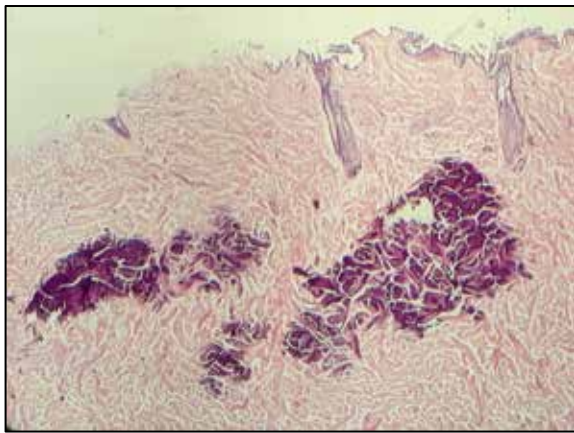
anteriores realizados por Iglesias et al. (2008), Rodríguez et al. (2013) y Rossanigo et al. (2017), detectaron ganado caprino afectado por calcinosis enzoótica en la provincia de San Luis que no se encuentra en la zona de distribución del Sg, sin embargo los animales afectados se vieron expuestos al *Solanum stuckertii* bitter (Rossanigo et al., 2017), vegetación autóctona de la zona, del que se presume como el origen calcinogénico y el cual este trabajo trato de comprobar mediante su ingestión experimental en conejos.

El modelo conejo como experimental utilizado previamente por otros autores (Gomar, 2006 y Zanuzzi, 2010) se mostró como válido y adecuado para comprobar la toxicidad del *Solanum stuckertii* bitter.

Tanto la pérdida de peso, la anorexia y la astenia son signologías nombradas por una numerosa cantidad de autores en ganados afectados de CE y también descritas en reproducciones experimentales por Dallorso (2002), Gomar (2006) y Zanuzzi (2010), destacando una marcada disminución de la condición corporal, que junto a la presencia de diarrea, coinciden con los signos clínicos observados durante esta experiencia. Según Zanuzzi (2010), los cambios



Fotos 33: Sección de riñón con material basófilo de calcificaciones en corteza (A) y en la zona de transición entre corteza y médula (B).



Fotos 34: Sección de piel: dermis con abundante mineralización de cristales amorfos de tamaño variable en proximidad de los folículos pilosos y glándulas sebáceas.

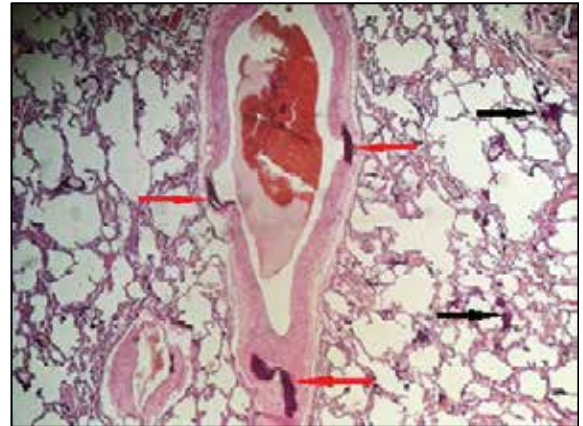
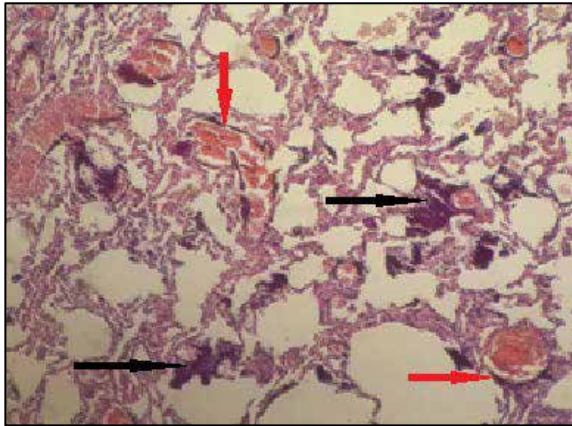
en la diferenciación, proliferación y muerte celular en el intestino podrían explicar la diarrea y adelgazamiento que manifestaron los animales intoxicados.

En los conejos intoxicados se manifestaron guarismos elevados de calcio en sangre en comparación con los del grupo control. Estos elevados valores de calcemia coinciden con los valores reportados por Nouaille et al., (1994) en animales afectados por una calcificación de la aorta, mientras que la calcemia del grupo control se mantuvo dentro del rango de los valores reportados para animales sanos.

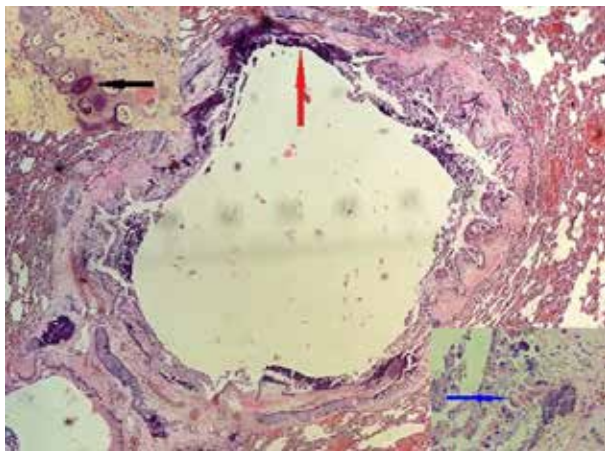
Macroscópicamente la piel de algunos de los conejos intoxicados manifestaron cambios detectables a la palpación de la superficie en los últimos periodos de la intoxicación como la presencia de engrosamientos de diversos tamaños compatibles con lo establecido a calcificaciones estas particularidades discrepan de las que se dieron en el ensayo de Gomar (2006) el cual no observó particularidades macroscópicas en piel,

sin embargo coincide el punto de vista microscópico a través de los cortes histopatológicos con tinción hematoxilina y eosina en los que tanto el grosor de la epidermis se vio delgado y una baja presencia de queratina. Los resultados de otras reproducciones (Barros et al., 1981 y Gomar, 2006), las cuales evaluaron diferentes marcadores celulares con técnicas más específicas indicaron que el espesor reducido de la epidermis es consecuencia de un aumento en la diferenciación y de la inhibición de la proliferación de los queratinocitos. En los bovinos (Gimeno, 2001), la atrofia cutánea fue interpretada, principalmente, como consecuencia de un aumento de la diferenciación celular.

La calcificación de grandes vasos como la aorta es una característica que se hace presente en los casos clínicos de CE tanto en bovinos, caprinos, como en los conejos utilizados por diferentes autores para la reproducción de la enfermedad. En el trabajo se observa la presencia de depósitos de calcio en las paredes



Fotos 35: Sección de pulmón: flechas rojas señalando depósitos minerales amorfos de en la íntima de las grandes arterias de pulmón y flechas negras en las paredes alveolares destruyendo el epitelio y la estructura alveolar.



Fotos 36: Sección de bronquiolo de pulmón: Flecha roja: depósitos de mineral en la lámina propia de los bronquiolos. Flecha negra; condrocitos mineralizados. Flecha azul: células gigantes multinucleadas en el epitelio bronquiolar en las áreas de calcificación.

internas de las aortas de conejos intoxicados lo que coincide con los hallazgos de Gimeno (2001), Gomar (2006) y Ribeiro de Castro, et al. (2018), al igual que las observaciones microscópicas en tinción de hematoxilina y eosina que en ambos mostraron acumulación de cristales amorfos en las capas de la media e íntima junto a alteraciones en las fibras elásticas.

En riñones, se encontraron depósitos de color blanquecino en la corteza y en la zona de transición entre corteza y médula similares a los que se describieron en los riñones de bovinos y conejos de otros trabajos bajo el efecto de Sg, que al microscopio presento zonas de acumulación de cristales (Carrillo y Woeker,

1967 y Gomar 2006), al igual que los conejos intoxicados con Ss.

Las lesiones microscópicas encontradas en los pulmones coinciden con las observaciones realizadas por Gomar (2004) en sus trabajos con conejos intoxicados con Sg, tanto por las calcificaciones de vasos, paredes alveolares, bronquiolos, condrocitos mineralizados, sino también por la presentación de macrófagos y células gigantes multinucleadas en el epitelio bronquiolar en las áreas de calcificación.

No se encontraron reportes bibliográficos que describan depósitos de Ca en el hígado de los animales intoxicados como sucedió en el presente estudio.

En este trabajo no se hallaron particularidades macroscópicas que indiquen calcificación en articulaciones al igual que los otros trabajos experimentales con intoxicación de corto plazo (Gomar 2006), a diferencia con intoxicación naturales a largo plazo donde la osteoesclerosis y la calcificación de articulaciones, especialmente de la rodilla (articulación femorotibiorotuliana), es siempre descripta (Iglesias et al., 2008; Rodríguez et al., 2013 y Rossanigo et al., 2017).

La técnica histopatológica utilizada en los diferentes tejidos permitió probar la presencia de depósitos de cristales sin forma definida compatible con calcificaciones al igual que otros autores (Gimeno, 2001; Gomar, 2006 y Ribeiro de Castro, et al., 2018), sin embargo no se encontraron células involucradas en procesos inflamatorios. Barros et al. (1981) fueron los primeros en comunicar la existencia de células gigantes multinucleadas en la aortas y en los pulmones de animales intoxicados con plantas

calcinogénicas. Estudios in vitro han demostrado que el 1,25(OH)2D3 induce la diferenciación de monocitos a macrófagos y su posterior fusión para formar células gigantes similares a osteoclastos. En el estudio de Gomar (2006) se observaron macrófagos y células gigantes multinucleadas, principalmente en los pulmones. La presencia de células multinucleadas, similares a los osteoclastos, obedecería a la acción de 1,25(OH)2D3 presente en las hojas de Sg.

4.2 Conclusiones

Luego del análisis de los resultados obtenidos en esta reproducción experimental se concluyó que:

- *Solanum stuckertii* Bitter es nueva planta tóxica para la flora de San Luis, Argentina y América. Primer reporte que induce la calcinosis enzoótica en cabras y animales experimentales.

- La hipótesis es comprobada debido a que los individuos intoxicados con *Solanum stuckertii* Bitter presentaron signología característica de la calcinosis enzoótica y tanto los hallazgos post-mortem como los de laboratorio coinciden con los observados en los caprinos del relato.

- La ingestión de Ss provoca trastornos gastroentéricos y efectos patógenos en piel, aorta, riñones y pulmones.

- La intoxicación con Ss causa anorexia, astenia, pérdida de peso y condición corporal.

- El Ss tiene un efecto hipercalcemiante, esto podría ser consecuencia a que contiene entre sus componentes Vitamina D y/o sus metabolitos.

- El Ss genera depósitos minerales en diferentes tejidos como aorta, riñones, piel y pulmones compatibles con calcificación metastásica.

4.3. Bibliografía

1. Aguirre J. I., Gomar M. S., Igal S., Quiroga M. A., Portiansky E. L., Gimeno E. J. (2005). Bone tissue and growth plate abnormalities after a subacute intoxication with *Solanum glaucophyllum* in rabbits. *Pesq. Vet. Bras.* 25: 34-38.

2. Alaria A. y Barboza G. E. (2013). Flora vascular Argentina. Solanaceae. Vol 13: 231 pp.

3. Barros D., Tabone E., Santos M., Andujar M., Grimaud J. A. (1981). Histopathological and ultrastructural alterations in the aorta in experimental *Solanum malacoxylon* poisoning. *Virchows Arch.* 35:169-175.

4. Bohs L. (2001). Revision of *Solanum* Section *Cyphomandropsis* (Solanaceae). Source: *Systematic Botany Monographs*, Vol. 61, Revision of *Solanum* Section *Cyphomandropsis* (Solanaceae): pp. 1-85 Disponible en: <http://www.jstor.org/stable/25027891>.

5. Boris A., Hurley J. F., Trmal T., Mallon J. P., Matuszewski D. (1978). Evidence for the promotion of bone mineralization by 1 α ,25- dihydroxycholecalciferol in the rat unrelated to the correction of deficiencies in serum calcium and phosphorus. *J. Nutr.* 108: 1899-1890.

6. Cabrera A. L. (1976). "Regiones fitogeográficas argentinas". *Enciclopedia Argentina de Agricultura y Jardinería*. Fascículo 1, tomo II, segunda Edición. Editorial ACME S.A.C. T.

7. Camberos H. R., Davis G. K., Djafar M. I., Simpson C. F. (1970). Soft tissue calcification in Guinea pigs fed the poisonous plant *Solanum malacoxylon*. *Am. J. Vet. Res.* 31: 685-696.

8. Campero C. M., Odriozola E. (1990). A case of *Solanum malacoxylon* toxicity in pigs. *Vet. Human. Toxicol.* 32: 238-239.

9. Carrillo B. J y Worker N. A. (1967). Enteque Seco: arteriosclerosis y calcificación metastásica de origen tóxico en animales a pastoreo. *Revista de Investigaciones Agropecuarias INTA, S4, PA 4:* 9-30.

10. Carrillo B. J. (1971). The pathology of Enteque Seco and Experimental *Solanum malacoxylon* Toxicity. PhD Thesis, Davis, University of California.

11. Dallorso M. E. (2002). Evaluación de la toxicidad del *Solanum glaucophyllum* sobre un modelo experimental in vivo. Trabajo de tesis de la Carrera del Doctorado en Ciencias Veterinarias. FCV. UBA.

12. Eckell O. A., Gallo G. G., Martín A. A., Portela R. A. (1960). Observaciones sobre el enteque seco de los bovinos. *Rev. Fac. Cs. Vet. UNLP,* 2: 193-211.

13. Esparza M. S., Vega M., Boland R. I. (1982). Synthesis and composition o vitamin D3 metabolites in *Solanum malacoxylon*. *biochem. Bioph. Acta* 719: 633-664.

14. Garner R. J. (1970) *Toxicología Veterinaria*, Acribia, (España), Barcelona pp. 10-11.

15. Gimeno E. J. (2001). Calcinosis enzoótica en rumiantes: Un problema vigente de la ganadería nacional. *Anales de la Academia Nacional de Agronomía y Veterinaria LIV*, 202-234. Disponible en: http://www.anav.org.ar/trabajos_publicados/8/gimeno.pdf.

16. Gimeno E. J., Portiansky E. L., Gomar M. S., Costa E, F., Massone A. R., Alonso C. R., Dallorso M. E., Barros S. S. (2004). Calcinosis in ruminants due to plant poisoning: contributions on the pathogenesis. En: *Poisonous plants and related toxins*. Edit. Commonwealth Agricultural Bureau. USA.

17. Gimeno E.J. (1977). Estudio histopatológico del enteque seco experimental en ratas y revisión bibliográfica de las calcinosis. Tesis, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLP. Resumen en: *Analecta Veterinaria* 10, 55-93, 1978.
18. Gomar M. S. (2006). Efectos de la hipervitaminosis D vegetal en la diferenciación y proliferación celulares cutáneas, aórticas y pulmonares del conejo. trabajo de tesis de la carrera del doctorado en ciencias veterinarias. Fcv. UNLP: 90 pag.
19. Goodman Gilman, A., Rall T. W., Nies A. S., Taylor P. (1991). *Las bases farmacológicas de la Terapéutica*, Editorial Panamericana. México (México):64-65.
20. Iglesias V. J., Costa E. F., Gimeno E. J. (2008). Calcinosis enzoótica en caprinos de la Provincia de San Luis. *Revista Argentina de Producción. Animal* 28, Supl., 333-334.
21. Lovesio C. (2001). Libro virtual *Intramed*. Medicina intensiva, Editorial El Ateneo, Buenos Aires.
22. Masselin J. N. y Chiaravalle A. M. (1965). Frecuencia de la esclerosis aórtica en el bovino. *Rev. Inv. Agrop.* 10: 117-147.
23. Mello, J.R.B. (2003). Calcinosis-calcinogenic plants. *Toxicon*. 41: 1-12.
24. Nouaille L., Lebas F. , Mercier p. (1994). La calcificación de la aorta: una lesión relativamente frecuente. *Cuniculture* 21 (6): 274-276.
25. Odriozola E. R., Rodríguez A. M., Micheloud J. F., Cantón G. J., Caffarena R. D. (2017). *Enzootic Calcinosis In Horses Grazing Solanum glaucophyllum In Argentina*. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*: 1-4.
26. Puche R. C. y Bingley J. B. (1995). *Calcinosis of cattle in Argentina*. Editora Universidad Nacional de Rosario, Argentina. ISBN No. 950-673-112-8.
27. Quiroz Garcia J. L., Laplace L. V., Rodriguez A. M., Laplace S. A. (2011). *Plantas toxicas para el ganado en la cuenca del salado INTA EEA Cuenca del Salado*: 76 pp.
28. Redrobe, S. (2010), *La Homeostasis del Calcio en el Conejo*. Disponible en: <https://lafeber.com/vet/es/la-homeostasis-del-calcio-en-el-conejo/>
29. Ribeiro de Castro M., Almeida Gouveia B., Bezerra da Silva M. C., Medeiros-Ronchi A. A. (2018). *Calcinose enzoótica em caprino no estado de Minas Gerais. Relato de caso*. *Enciclopedia Biosfera (Centro Científico Conhecer Goiania)*, v. 15, n. 27: 228- 235.
30. Rodríguez M., Rey J. P., Iglesias V., Costa E. F.; Gimeno E. J. (2013). Nuevos aportes referidos a la Calcinosis Enzoótica en caprinos en la provincia de San Luis. *Memorias Primer Congreso Argentino de Producción Caprina*. La Rioja (Arg.): 387-391.
31. Rosol T. J., Gröne A. (2016). *Endocrine Glands*, Ed. Jubb, Kennedy, And Palmer's Pathology of Domestic Animals. 6 ed. Philadelphia, PA: Saunders, p. 269-357.
32. Rossanigo C. E., Rey J. P., Page W., Celi Preti J. M., Rodriguez C., Lartigue E.C. (2017). *Enzootic calcinosis in Argentine goats due to presumptive intoxication with Solanum stuckertii Bitter*. Abstract book. 18th WAVLD International Symposium of the World Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians (WAVL). Sorrento (Italia). Resumen 091: pag 227.
33. Rossanigo E; E: (2019). Comunicación personal.
34. Ruager J., Gimeno E. J. (1977). Enteque seco en ovinos, caprinos y equinos. *Gac. Vet.* 39: 597-599.
35. Santos C. E. P., Pescador C. A., Ubiali D. G., Colodel E. M., Souza, M.A. (2011). *Intoxicação natural por Solanum glaucophyllum (Solanaceae) em búfalos no Pantanal Matogrossense*. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 31, n. 12, p. 1053-1058.
36. Tokarnia C.H., Döbereiner, J., Peixoto P.V. (2000). *Plantas tóxicas do Brasil*. Ed. Helianthus, Rio de Janeiro: 311 pp.
37. Trigo Travera F. J., Valero Elizondo G. (2004). *Patología general veterinaria*. Ed Uni v. Nac. Autónoma de México. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, 4ª edición: 437 pp.
38. Zanuzzi CN. (2010). Efectos de la intoxicación con *Solanum glaucophyllum* (duraznillo blanco) sobre la proliferación, diferenciación y muerte celular en el intestino de conejos. Trabajo de tesis realizado como requisito para optar al título de Doctor en Ciencias Veterinarias. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata.

INSTRUCCIONES DE REDACCIÓN A LOS AUTORES DE Veterinaria Cuyana

Veterinaria Cuyana es una publicación semestral de la Universidad Católica de Cuyo, San Luis, Argentina. Está destinada a la difusión de trabajos en el campo de las Ciencias Veterinarias. El idioma oficial es el español aunque se aceptan trabajos en inglés y portugués.

Veterinaria Cuyana seguirá los “Requerimientos uniformes” para la presentación de manuscritos en revistas biomédicas según la quinta edición de 1997 (*International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirement for manuscript submitted to biomedical Journals*. N Engl J Med 1997; 336:309-15). Puede obtener el original en Inglés en: <http://www.icmje.org/index.html> con modificaciones menores.

La revista consta de las siguientes secciones: I Trabajos de investigación, II Artículos de revisión, III Comunicaciones breves IV Información institucional y V Tesinas de graduación.

Normas generales de redacción

Los manuscritos deberán ser enviados para su publicación al Comité editorial en idioma español. Deberán enviarse por correo electrónico pudiendo el comité editorial solicitar el envío en copia papel. Deberá estar redactado en hoja tamaño A4 (210 x 297 mm), numeradas correlativamente y escritas a doble espacio, simple faz, con un margen de 4 cm a la izquierda y no menor de 2 cm en el derecho. Los autores deben retener una copia de todo el material enviado inclusive fotografías ya que no se aceptará responsabilidad por daño o pérdida de trabajos.

Las fotografías podrán ser incluidas sin límite. El material enviado estará listo para su reproducción, podrán enviarse fotografías o gráficos en formato TIF o JPG.

Las unidades de medida se expresarán siguiendo las normas del Sistema Internacional de Unidades. El material enviado será analizado para su publicación por el Comité Editorial, el que lo someterá a consideraciones del referato externo. El Comité Editorial informará al autor del trabajo de las correcciones y/o recomendaciones sugeridas por el evaluador y determinará en función de ello la aceptación o rechazo del mismo. Si hubiere correcciones, las mismas deberán ser efectuadas por los autores en un

plazo máximo de 2 meses, caso contrario se considerará el trabajo como “rechazado”. Se deja constancia que el hecho de recibir un trabajo no conlleva la obligación de su publicación por parte de **Veterinaria Cuyana**. Una vez aceptado el trabajo se enviará a los autores la “prueba de galera” para su corrección, la que deberá ser devuelta en un plazo no mayor de 10 días. La falta de respuesta luego del plazo estipulado se entenderá como una aceptación de la misma. El envío de un trabajo a Veterinaria Cuyana deberá realizarse con el consentimiento de todos los autores siendo responsabilidad del primer autor el contar con dicha autorización, Veterinaria Cuyana asume que el trabajo enviado cuenta con tal autorización.

El envío de un trabajo a la revista conlleva la aceptación de ceder los derechos de publicación con exclusividad a Veterinaria Cuyana. Los artículos se pondrán a disposición del público para que haga de ellos un uso justo y respetuoso de los derechos de autor, cumpliendo las condiciones de la licencia de uso Creative Commons CC-BY-NC-ND.

En todos los casos se tomará como fecha de remisión la del timbre postal o fecha de envío del mail correspondiente.

La falta de cumplimiento de cualquiera de las normas implica la devolución del trabajo para su adecuación. La Universidad Católica de Cuyo no se hace solidaria con las opiniones vertidas en los trabajos, siendo los autores los únicos responsables. Tampoco se hace responsable ni respalda la publicidad incluida en la revista.

En el caso del uso de animales de laboratorio deberá realizarse la aclaración del uso de acuerdo a las normas internacionales.

Normas particulares de redacción I. Trabajos de investigación

Tendrán preferencia los trabajos de investigación aplicada. No deberán exceder de 30 páginas, incluyendo 25 citas bibliográficas. Deberán ser inéditos y estarán organizados de la siguiente manera:

a) *Título*: será breve, preciso y reflejará

el contenido del trabajo. A renglón seguido se indicará el Apellido y la iniciales del nombre del autor, separando los autores por una coma. A renglón seguido se señalará el nombre de la institución, cátedra o laboratorio a la que pertenece, así como su dirección postal y dirección electrónica que aparecerán en la publicación. Cuando haya más de un autor que pertenezca a diferentes instituciones, cátedras o laboratorios, las mismas serán identificadas con un número arábigo superíndice, después de la inicial del nombre. Agregar un título resumido de un máximo de 40 caracteres (considerar espacios y símbolos como caracteres).

b) *Resumen*: será redactado en castellano y en inglés (abstract) incluyendo además en este último caso el título en idioma inglés. El resumen deberá sintetizar los objetivos principales del trabajo, la metodología empleada, los resultados más sobresalientes y las conclusiones que se hayan obtenido. No superará tanto en español como en inglés las 200 palabras.

c) *Palabras clave*: al finalizar el resumen y el "abstract" en renglón aparte, deberán consignarse palabras clave, cinco como máximo, colocándolas bajo el título Palabras clave o "Key Words" según corresponda.

d) *Introducción*: se señalarán los antecedentes sobre el tema, citando la bibliografía más relevante y especificando claramente los objetivos y el fundamento del trabajo.

e) *Materiales y Métodos*: toda técnica nueva deberá detallarse para facilitar su comprensión. Se evitará pormenorizar sobre métodos ya experimentados, citándose los materiales utilizados en la realización del trabajo. En los casos en que el diseño experimental requiera una evaluación estadística, se indicará el método empleado.

f) *Resultados*: se presentarán en forma clara, ordenada y breve.

g) *Discusión*: incluirá la evaluación y la comparación de los resultados obtenidos con los de otros autores, indicando las referencias bibliográficas correspondientes. Las conclusiones deberán sustentarse en los resultados hallados, evitando todo concepto vago o condicional.

h) *Agradecimientos*: colaboraciones, ayuda técnica, apoyo financiero, etc. deberán especificarse en agradecimientos. Estas personas debe-

rán conceder su permiso para ser nombradas.

i) *Conflictos de intereses*: todos los autores declaran que no existen conflictos de intereses, incluyendo las relaciones financieras, personales o de otro tipo con otras personas u organizaciones que pudieran influir de manera inapropiada en el trabajo.

i) *Bibliografía*: deberá escribirse en hoja aparte ordenada alfabéticamente y numerada correlativamente con números arábigos, contendrá todas las citas mencionadas en el texto teniendo en cuenta el siguiente formato:

Autores: Apellido, seguido por las iniciales del/los autor/res separados del siguiente autor por coma. Título: completo del trabajo en el idioma en que fue publicado. Nombre de la revista o publicación donde aparece el artículo abreviada de acuerdo al "US National Library of Medicine (NLM)" que usa el *Index Medicus* (<http://www.nlm.nih.gov>). En forma seguida el año de publicación; en forma continuada el número de volumen de la revista, seguido de coma y el número de la revista (si lo posee), dos puntos, seguido del número de páginas de inicio y terminación del trabajo. Ej.

1. Rodríguez-Vivas RI, Domínguez-Alpizar JL. Grupos entomológicos de importancia veterinaria en Yucatán, México. *Rev Biomed* 1998; 9 (1):26-37

En el texto del trabajo hacer referencia mediante números arábigos entre paréntesis.

Si se tratase de trabajos publicados en libros:

Apellido y nombres en forma similar al indicado para revistas periódicas. A continuación el nombre del libro, edición, editorial, ciudad, país entre paréntesis, seguidas del año de publicación y páginas consultadas. Ej.

1. Plonat H. Elementos de Análisis Clínico Veterinario, Ed. Acribia. Zaragoza (España), 1984; p.45-75

Las tablas se presentarán en hojas separadas y con títulos completos ubicados sobre

el margen superior y numerados con números arábigos, deberá incluirse además el título en inglés. Los gráficos se presentarán también en hojas separadas pero con títulos explicativos ubicados al pie de los mismos y numerados consecutivamente con números romanos debiéndose incluir además el título en inglés. Las tablas, gráficos o fotos se adjuntarán al final del manuscrito debiéndose indicar en el texto la posición correspondiente “insertar” tabla N° o gráfico N° o foto N°. Las fotografías deberán remitirse con la numeración en el reverso escrito con lápiz (o pegar una etiqueta de papel) de acuerdo a su secuencia en el texto, así como también indicarse el título y el autor del trabajo y cuál es la parte superior de la misma. El tamaño deberá ser de 10 por 15 cm, pudiendo reducirse en la publicación por lo que se sugiere la buena calidad del detalle que se quiera resaltar. Cada foto deberá ser acompañada de una breve reseña explicativa de la misma.

Importante: las fotos incrustadas en archivos de texto suelen ser de muy baja resolución, por lo que se sugiere que se envíen por separado a efectos de evitar el rechazo de las mismas.

II. Artículos de revisión

Versarán sobre temas relevantes incluyendo una revisión bibliográfica adecuada y sus autores deberán tener idoneidad en los mismos. Estos artículos incluirán las siguientes secciones: título, título en inglés, resumen, “abstract”, texto, agradecimientos y bibliografía. La extensión de estos trabajos no excederán las cincuenta páginas y sesenta citas bibliográficas.

El autor no deberá solamente realizar una recopilación bibliográfica exhaustiva, sino que además deberá hacer una discusión crítica sobre el tema considerado, destacando la trascendencia actual y futura y los puntos sobre los que existan diferencias de opinión.

III. Comunicaciones breves

Esta sección estará destinada a la comunicación de hallazgos preliminares en trabajos de investigación en marcha y a la descripción de nuevas técnicas (de laboratorio, quirúrgicas, de

producción), hallazgos clínicos exóticos o poco frecuentes, etc. Su organización deberá seguir el lineamiento general indicado en el Ítem I. No deberán exceder las dos páginas incluyendo no más de 10 citas bibliográficas.

Correspondencia

Toda correspondencia dirigida a esta revista deberá realizarse a la siguiente dirección:

Sr. Editor Veterinaria Cuyana
Felipe Velázquez 471
(D5702GZI) San Luis, Argentina
TEL/FAX: 0266-4460017
Desde el exterior: +54-266-4460017
E-mail: nestor.stanchi@uccuyosl.edu.ar