



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA PRODUCCIÓN Y DE
LA SALUD ANIMAL**

**EFFECTOS DE BOLOS INTRARRUMINALES DE SULFAS Y
SELENIO PARA EL CONTROL DE LA COCCIDIOSIS
CAPRINA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

M A E S T R O E N C I E N C I A S

P R E S E N T A

VÍCTOR MANUEL DÍAZ SÁNCHEZ

**TUTOR: DR. JORGE LUÍS TÓRTORA PÉREZ
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN**

COMITÉ TUTORAL

**DRA. RAQUEL LÓPEZ ARELLANO
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN**

**DRA. IRMA EUGENIA CANDANOSA ARANDA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
CENTRO DE ENSEÑANZA, INVESTIGACIÓN Y EXTENSIÓN EN
PRODUCCIÓN ANIMAL EN ALTIPLANO**

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO. NOVIEMBRE, 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatorias

Principalmente mi familia, a mi papá Víctor Manuel Díaz Navarrete, a mi mamá Josefina Sánchez Esparza y por último pero no menos importante a mi hermano Carlos Alberto Díaz Sánchez. Pienso que, por lo menos para mí son unas personas extraordinarias, se siente muy bien teniéndolos a ustedes como familia, cada uno de ustedes son un ejemplo para mí, todos tienen una enseñanza para mí todos los días, un consejo o apoyo siempre que lo he necesitado sin importar cualquier cosa, siempre serán importantes para mí en mi vida.

**Este es el camino final
Hasta aquí pude llegar yo
A veces, no siempre
Hasta aquí pudiste llegar conmigo
Cuanto más avanzamos más fácil se hizo volver a la senda
Y más hermoso se volvió el paisaje
El camino elegido resultó ser el correcto
El camino que se elige *siempre* es el correcto
Lo correcto está en la elección, no en el acierto.
Éste es el final
Éste final es el camino...**

También les dedico este trabajo a todos mis amigos, nombrarlos sería una tarea muy grande, pero a todas esas personas con las que he tenido la oportunidad de compartir, con las que he creado una conexión, a las que me aceptan y acepto como son, a todas esas personas le dedico este trabajo esperando que les sirva de algún modo.

“Todo el mundo quiere tener un amigo espléndido e incondicional, pero pocos se toman la molestia de ser uno”

Agradecimientos

Al Dr. Jorge Luís Tórtora Pérez por todo su apoyo, paciencia y ejemplo tanto en esta etapa de maestría como en el tiempo que lo conozco como persona.

A la Dra. Raquel López Arellano por la ayuda que me brindo tantas veces, tanto académicas como personales, por abrirme las puertas de su laboratorio y por todos sus consejos.

A la Dra. Irma Eugenia Candanosa Aranda por su tiempo, paciencia y observaciones dadas en las evaluaciones.

A la M. V. Z. Rocio Silva Mendoza profesora de asignatura y profesora del laboratorio de parasitología por el apoyo en el trabajo de laboratorio, por su paciencia y amistad brindadas.

A la M. V. Z. Yolanda Romero Sánchez técnico académico titular "A", responsable del laboratorio de histopatología por su apoyo en el procesamiento de las muestras tomadas para histología y por su amistad sincera.

Al M. en C. Cesar Cuenca Verde, técnico académico asociado "C" de la Unidad de Investigación Multidisciplinaria FES-C laboratorios 1 y 3, por el apoyo en el acondicionamiento del área animal, por sus consejos, paciencia y por su amistad.

Al Dr. Germán Isauro Garrido Fariña por su apoyo el procesamiento de algunas muestras para histología, por amistad, su tiempo y paciencia.

RESUMEN

Se utilizaron cuatro tipos de bolos intrarruminales experimentales de lenta liberación que contenían: sulfametazina sódica, selenito de sodio, una combinación de sulfametazina sódica más selenito de sodio y un placebo (como control), para ser administrados en pequeños rumiantes. Se utilizaron 25 cabritos de raza Alpina infectados de forma natural por parásitos del género *Eimeria spp.* Los animales tenían un peso promedio de 13.7 kg con una desviación estándar de 2.98 kg; se dividieron en 5 grupos de estudio, a cada grupo se le administró un tipo de bolo intrarruminal, al quinto grupo se le administró selenio parenteral (de forma subcutánea), para comparar los niveles plasmáticos de selenio con respecto a los demás grupos y su posible interacción con la eliminación de coccidias. Se midió semanalmente el consumo de alimento, ganancia de peso, cantidad de ooquistes por gramo de heces, así como los niveles plasmáticos de sulfametazina y selenio en todas las unidades experimentales. Al evaluar el consumo por grupo de estudio se observó que los grupos de selenio parenteral y el grupo con el bolo de sulfametazina sódica tuvieron más consumo con respecto a los demás grupos ($p < 0.05$). Respecto a la ganancia de peso en cada uno de los grupos de estudio se observó que no hubo diferencias significativas por semana entre los grupos durante el desarrollo del experimento ($p < 0.05$). De acuerdo a la determinación semanal de ooquistes por gramo de heces en cada uno de los grupos, se observó que entre la tercera y la cuarta semana, los grupos a los cuales se les administró los bolos que

contenían sulfametazina (bolos de sulfametazina y bolos de selenio más sulfametazina) disminuyó su carga parasitaria significativamente con respecto a los demás grupos ($p < 0.05$). Se observó también que el grupo al cual se le administró selenio parenteral tuvo una carga parasitaria muy grande a diferencia de los demás grupos ($p < 0.05$). Los resultados sobre los niveles plasmáticos de sulfametazina en los dos grupos de estudio que recibieron tratamiento con los bolos intra-ruminales de liberación de sulfametazina y sulfametazina más selenio indican que este último grupo liberó más cantidad de sulfametazina por más tiempo que el grupo con el bolo intra-ruminal con solo sulfametazina sódica ($p < 0.05$). En el nivel plasmático, el grupo tratado con los bolos que contenían en su formulación selenio, aumento el nivel de selenio ($p < 0.05$), esta observación no ocurrió en el grupo que recibió selenio parenteral. En la identificación de especies de *Eimeria spp.*; en contraste con las especies encontradas al inicio del experimento, se observó que al grupo al cual se le administró el bolo con la combinación de sulfametazina sódica más selenito de sodio, tuvo menor cantidad de especies de *Eimeria spp.*, en comparación con los demás al final del experimento. Por último se tomaron muestras del tracto gastrointestinal y se observaron algunas alteraciones histológicas atribuibles a la presencia del parásito en el epitelio intestinal, las cuales fueron: infiltración celular, pérdida del epitelio intestinal moderada, atrofia de las vellosidades y a consecuencia de la respuesta inflamatoria se observó una infiltración de neutrófilos, eosinófilos, linfocitos y macrófagos. Por los resultados obtenidos en este trabajo, se podría concluir que el bolo intrarruminal de liberación prolongada de sulfametazina más

selenio fue eficaz para controlar la coccidiosis en los cabritos evaluados, así como para mantener niveles plasmáticos adecuados de sulfametazina y selenio por más tiempo contra los demás tratamientos.

INDICE

Resumen	III
Índice de Cuadros	XI
Índice de Figuras	XIII
Símbolos y abreviaturas	XIV
I.- Introducción	1
1.1.- Planteamiento del problema	1
1.2.- Generalidades de la enfermedad	2
1.3.- Características generales de <i>Eimeria spp.</i>	3
1.4.- Etiología	5
1.4.1- Taxonomía de <i>Eimeria spp.</i>	5
1.4.1.1.- Descripción del ooquiste maduro e inmaduro	6
1.4.1.2.- Especies de <i>Eimeria</i> más comunes en el ganado caprino	9
1.4.2.- Ciclo de vida de <i>Eimeria spp.</i>	12
1.4.2.1.- Reproducción asexual o esquizogonia	13
1.4.2.2.- Reproducción sexual o gametogonia	15
1.4.2.3.- Esporogonia	15
1.4.3.- Epidemiología de la enfermedad	17
1.4.3.1.- Factores determinantes de la presentación de la coccidiosis	19
1.4.3.2.- Factores asociados a la presentación de la coccidiosis	20

1.4.4.- Patogenia de la coccidiosis	23
1.4.5.- Cuadro clínico	26
1.4.5.1.- Lesiones causadas por el parásito	28
1.4.6.- Diagnóstico de la enfermedad	30
1.4.6.1.- Diagnósticos diferenciales	31
1.4.7.- Respuesta Inmune hacia <i>Eimeria</i>	32
1.4.7.1.- Generalidades	32
1.4.7.2.- Papel de los neutrófilos polimorfonucleares (PMN) en infecciones por <i>Eimeria spp.</i>	33
1.4.7.3.-Papel de los monocitos/macrófagos en la infecciones por <i>Eimeria spp.</i>	37
1.4.7.4.- Interacción de la célula hospedadora con <i>Eimeria</i> <i>spp.</i>	39
1.4.7.5.- Respuesta de la célula a la infección por <i>Eimeria</i> <i>spp.</i>	41
1.4.7.6.- Respuesta inmune de tipo celular contra <i>Eimeria</i> <i>spp.</i>	44
1.4.8.- Control de la enfermedad	48
1.4.8.1.- Tratamiento	50
1.5.- Sulfonamidas	51
1.5.1.- Clasificación	51
1.5.1.1.- Sulfametazina	52
1.5.2.- Propiedades de las sulfonamidas	53

5.1.- Objetivo principal	81
5.2.- Objetivos particulares	81
VI.- Materiales y métodos	82
6.1.- Localización del lugar donde se desarrolló el experimento	82
6.2.- Unidades experimentales	82
6.2.1.- Determinación del peso	83
6.2.2.- Alimentación	85
6.2.3.- Evaluación del consumo de alimento	85
6.3.- Tratamientos	86
6.3.1.- Bolos intrarruminales	86
6.3.2.- Selenio inyectable	87
6.4.- Distribución de las unidades experimentales de acuerdo a los tratamientos asignados	88
6.5.- Alojamiento de las unidades experimentales	90
6.6.- Muestreo de heces	92
6.6.1.- Identificación de las especies de <i>Eimeria</i>	93
6.7.- Muestras de sangre	94
6.7.1.- Evaluación del perfil plasmático de sulfametazina sódica y selenito de sodio	95
6.8.- Estudio de rayos X	95
6.9.- Sacrificio de las unidades experimentales y toma de muestras para evaluación histológica	96
VII.- Diseño experimental	97

7.1 Factores	97
7.2.- Diseño estadístico	98
VIII.- Resultados	100
8.1.- Localización del bolo por medio de placas radiográficas	100
8.2.-Evaluación del consumo de alimento en las unidades experimentales	102
8.3.- Evaluación del peso en las unidades experimentales de los diferentes grupos del estudio	104
8.4.- Evaluación de ooquistes por gramo de heces (OPGH) de todos las unidades experimentales incluidas en este estudio	107
8.5.- Evaluación de la concentración plasmática de sulfametazina sódica en las unidades experimentales	110
8.6.- Evaluación de la concentración plasmática de selenito de sodio en las unidades experimentales	113
8.7.- Especies de <i>Eimeria</i> encontradas en los diferentes grupos de estudio al inicio del experimento y al finalizar este	117
8.8.- Principales hallazgos histopatológicos encontrados en las muestras tomadas a los animales	118
IX.- Discusión	121
X.- Conclusiones	131
XI.- Bibliografía	132
XII.- Anexos	151

INDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Especies de <i>Eimeria</i> de caprinos más comunes	9
Cuadro 2. Especies de <i>Eimeria</i> de caprinos más comunes (continuación)	10
Cuadro 3. Clasificación de las sulfonamidas basado en su perfil de concentración plasmática-tiempo	52
Cuadro 4. Identificación y peso de los animales previo al experimento	84
Cuadro 5. Características de los diferentes bolos utilizados en el experimento	86
Cuadro 6. Diferentes grupos de estudio	89
Cuadro 7. Intervalos de toma de muestras (en horas) para la determinación de sulfametazina sódica y selenito de sodio en plasma	94
Cuadro 8. Medias y errores estándar del consumo de alimento semanal (expresado en gramos) de cada uno de los grupos de estudio	102
Cuadro 9. Medias y errores estándar del peso semanal (expresado en kilogramos) de cada uno de los grupos experimentales en cada una de las semanas de estudio	105
Cuadro 10. Medias y errores estándar de la carga parasitaria (ooquistes por gramo de heces (opgh)) de cada uno de los grupos experimentales por semana de estudio	108
Cuadro 11. Medias y errores estándar sobre las concentraciones plasmáticas de sulfametazina sódica (microgramos por mililitro de muestra) en los grupos experimentales por semana de estudio	111
Cuadro 12. Medias y errores estándar sobre las concentraciones	114

plasmáticas de selenio (microgramos por gramo de muestra) en cada uno de los grupos experimentales por semana de estudio

Cuadro 13. Comparación de especies de *Eimeria* encontradas (expresado en porcentaje) al inicio del experimento en contraste con las encontradas al termino del estudio en cada uno de los grupos de estudio 117

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Ooquiste inmaduro y ooquiste maduro	8
Figura 2. Especies de <i>Eimeria</i> en caprinos	11
Figura 3. Ciclo de vida de <i>Eimeria spp.</i>	16
Figura 4. Patogenia de la coccidiosis	24
Figura 5. Neutrófilos fagocitando esporozoitos de <i>Eimeria bovis</i>	36
Figura 6. Aspecto de los bolos intrarruminales utilizados en el experimento	87
Figura 7. Jaula metabólica utilizada durante el desarrollo del experimento	90
Figura 8. Corral de piso de concreto utilizada durante el desarrollo del experimento	91
Figura 9. Imágenes radiográficas de cabras de cada uno de los grupos a los que se les administró el bolo como tratamiento seleccionadas para este estudio	101
Figura 10. Medias sobre el consumo de alimento semanal por grupo de estudio	103
Figura 11. Medias del peso semanal por grupo de estudio	106
Figura 12. Medias de ooquistes por gramo de heces semanales por grupo de estudio	109
Figura 13. Medias de las concentraciones plasmáticas semanales de sulfametazina en cada uno de los grupos experimentales	112
Figura 14. Medias de las concentraciones plasmáticas semanales de	115

selenio en cada uno de los grupos experimentales

Figura 16. Hallazgos histopatológicos en las muestras de tejido

120

intestinal caprino

Símbolos y abreviaturas

IL.- Interleucina

TNF α .- Factor de necrosis tumoral alfa

MCP-1.- Proteína-1 quimioatrayente de monocitos

MIP-1 α .- Proteína de macrófagos inflamatoria alfa

VCAM-1.- Molécula de adhesión celular vascular

ICAM-1.- Molécula de adhesión intracelular

RANTES.- *Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed, and Secreted*

GRO α .- Oncogen regulador del crecimiento

iNOS.- Radicales oxidativos

IP-10.- Proteína inductora de interferon gamma

NETs.- Extracelulares de los neutrófilos

INF- γ .- Interferón gamma

NK.- *Natural killer*

c-IAP1.- Proteína de inhibición de apoptosis celular 1

c-FLIP.- Factor antiapoptótico proteína inhibitoria Flice

BUVEC.- células endoteliales de la vena del cordón umbilical de becerro

GM-CSF.- Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos

NRC.- *National Research Council*

CLAR.- Cromatografía Líquida de Alta Resolución

EAAGH.- Espectroscopia de Absorción Atómica con Generador de Hidruros

LEDEFAR.- Laboratorio de Ensayos de Desarrollo Farmacéutico

EDTA.- Etilen-Diamino-Tetra-Acetato

OPGH.- Ooquiste por gramo de heces

SMZ.- Sulfametazina

Se.- Selenio

Se_P.- Selenio parenteral

I.- Introducción

1.1.- Planteamiento del problema

Los caprinos tienen ventajas sobre otros animales en varios aspectos, como son: menores requerimientos alimenticios, producen leche, carne y piel de excelente calidad; algunas razas son productoras de pelo y son más resistentes a los cambios desfavorables del clima, con buena tolerancia al clima seco y semidesértico (Balicka-Ramisz, 1999).

La coccidiosis es una enfermedad parasitaria en los caprinos, influida por la intensificación de la producción, los caprinos adultos se consideran portadores asintomáticos de la coccidiosis y son la principal fuente de infección para los cabritos (Balicka-Ramisz, 1999; Chartier y Paraud, 2012).

En México la coccidiosis tiene un impacto económico ya que ocasiona índices de morbilidad y mortalidad en el ganado, en buena parte por el manejo de pastoreo diurno y encierro nocturno que condiciona fuertemente la presentación de la enfermedad (Gómez, 1998; Chávez, 2000; Reeg *et. al.*, 2005; García, 2011).

Estudios con infecciones tanto experimentales como naturales en pequeños rumiantes en producción intensiva, estiman que el impacto económico anual, alrededor del mundo, es de aproximadamente 140 millones de dólares (Fitzgerald, 1980; Gregory *et. al.*, 1980; Reeg *et. al.*, 2005).

1.2.- Generalidades de la enfermedad

La coccidiosis es una enfermedad infecciosa parasitaria causada por la presencia de protozoarios del genero *Eimeria spp.*, tiene distribución mundial. En el ganado ovino y caprino, es una de las principales enfermedades limitantes de la producción en sistemas con estabulación permanente, o con pastoreo diurno y encierro nocturno, que se agrava cuando los corrales están mal ventilados, húmedos y con elevado hacinamiento, lo que favorece la acumulación de heces y facilitan la transmisión y el desarrollo de gran cantidad de ooquistes (Fayer, 1980; De la Fuente y Alunda, 1992; Berriatua *et. al.*, 1994; Dewes, 1983 mencionado por Chávez, 2000; Gaulty *et. al.*, 2004; Gutiérrez *et al.*, 2006; Ruiz *et. al.*, 2010; Chartier y Paraud, 2012).

La coccidiosis se presenta en animales jóvenes al destete, entre 7 a 16 semanas de edad, en los animales jóvenes puede presentarse de forma aguda, mientras que los adultos pueden presentar una forma crónica (De la Fuente y Alunda, 1992; Varela, 1994; Colditz *et. al.*, 1996; García, 2011; Chartier y Paraud, 2012).

Aunque esta enfermedad es típicamente sub-clínica, provoca pérdidas económicas relacionadas con sus efectos directos sobre la producción animal: diarrea, menor consumo de alimento, pérdida de peso, retraso en el crecimiento y muertes; así como gastos indirectos para combatir la enfermedad, drogas, desinfectantes, reparación de corrales y recursos humanos (Gómez, 1998; Chávez, 2000; Gutiérrez *et al.*, 2006; Chartier y Paraud, 2012).

1.3.- Características generales de *Eimeria spp.*

Todas las especies de *Eimeria spp.*, afectan a un solo hospedador, son de ciclo directo y son específicas de especie. La mayoría de las especies se localizan en el epitelio intestinal, aunque algunas se encuentran en nódulos linfáticos, en hígado y otras de forma rara en riñón. La transmisión se realiza principalmente por medio de agua y/o alimento contaminado con heces (Fayer, 1978; Kanyari, 1990; Yabin *et al.*, 1991; Quiroz, 1999; Jolley y Bardsley, 2006; Ruiz *et al.*, 2010).

Algunas de las especies de *Eimeria* se encuentran en células epiteliales de la punta de las vellosidades, en las criptas y otras en el interior de las vellosidades dentro de las mismas células epiteliales. En general se menciona que cada especie tiene un sitio específico dentro del tracto digestivo; algunas se encuentran en el duodeno, otras en el ciego, yeyuno y colon. La localización dentro de la misma célula varía; algunas especies se localizan laterales al núcleo de la célula, otras de bajo o sobre este (Kanyari, 1990; Mahmoud *et al.*, 1993; Quiroz, 1999).

Por tener este parásito un ciclo de vida intracelular resulta en la destrucción de las células dentro de las cuales se multiplica. Muchas de las especies que infectan a los rumiantes no causan signos, aunque se encuentren ooquistes en grandes cantidades en el examen coprológico (Quiroz, 1999; Moreno, 2002; Gutiérrez *et al.*, 2006; Jolley y Bardsley, 2006).

Es por esto que los productores, veterinarios y biólogos, que se dedican a la producción, salud o manejo de los rumiantes, usualmente reconocen a la diarrea sanguinolenta como un indicador común de la coccidiosis, aunque esto ocurre solo cuando el animal es infectado por las especies más virulentas de *Eimeria*, esto quiere decir que puede haber diarrea sin sangre, o incluso no ocurrir la diarrea en una infección por *Eimeria spp.* (Levine, 1978; Varela, 1994; Chávez, 2000; Gutiérrez *et al.*, 2006; Jolley y Bardsley, 2006).

1.4.- Etiología

1.4.1- **Taxonomía de *Eimeria* spp.** (Quiroz, 1984 mencionado por Chávez, 2000).

- **Phylum Apicomplexa.** Sus miembros presentan un complejo apical con anillo polar, micronemas, roptrias, túmulos subpeliculares y conoide en alguna fase de su ciclo de vida.
- Clase **Esporozoa.** Tiene reproducción sexual, por fisión binaria o múltiple (esquizogonia) o sexual (gametogonia). Presencia de ooquistes (a veces llamados esporas). Locomoción por flexión del cuerpo, deslizamiento u ondulación.
- Subclase **Coccidia.** Típicamente intracelulares; endodiogenia presente o ausente. Parásitos principalmente de vertebrados y algunos invertebrados.
- Orden **Eucoccidia.** Esquizogonia presente. Endodiogenia presente o ausente.
- Suborden **Eimeriina.** Macro y microgametos se desarrollan independientemente. Cigoto no móvil. Esporozoitos en el interior de los esporoquistes.
- Familia **Eimeriidae.** Desarrollo en células epiteliales del intestino. Microgametos con dos flagelos. Ooquistes con ninguno, uno, dos, cuatro o muchos esporoquistes, cada uno con uno o más esporozoitos. Esporogonia fuera del hospedador.
- Género **Eimeria.** Cuatro esporoquistes con dos esporozoitos cada uno.

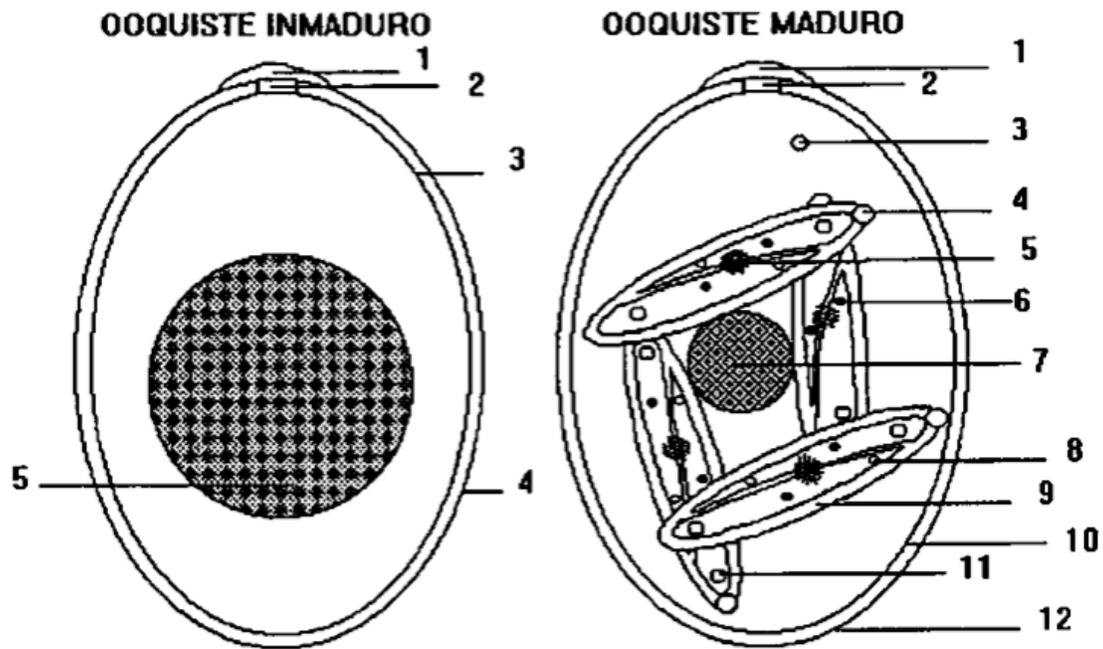
1.4.1.1.- Descripción del ooquiste maduro e inmaduro

El parásito presenta varias fases evolutivas dentro de su ciclo de vida. La fase de ooquistes resulta la más importante para el diagnóstico de laboratorio, estos son relativamente pequeños y resistentes a factores ambientales. Existen dos tipos de ooquistes, los llamados **inmaduros** que son eliminados en la materia fecal y los **esporulados** o **maduros** que representan la fase infectante y que se originan por la esporulación de los primeros (Pérez y Covarrubias, 1983).

El ooquiste inmaduro presenta una forma esférica u ovalada, con tamaño variable de 13 a 40 micrómetros en promedio, según la especie de *Eimeria*. La pared del ooquiste está compuesta por dos capas que generalmente son transparentes y de contorno bien definido. Dentro de estas dos cubiertas se encuentra una masa indiferenciada de citoplasma llamada **cuerpo plasmático** o **núcleo de ooquiste** que es de tamaño variado y está en posición central. En uno de sus polos presenta una abertura llamada **micropilo**, en algunas especies de este género el micropilo se encuentra cubierto por una estructura en forma de “domo”, llamada **tapón del micrópilo, capa o casquete polar** (Pérez y Covarrubias, 1983; Soulsby, 1988).

El ooquiste esporulado es similar a un ooquiste inmaduro; las diferencias se encuentran en el interior de éste. Dentro del ooquiste esporulado se encuentran cuatro estructuras ovoides denominadas **esporoquistes** y dentro de cada esporoquiste dos estructuras en forma de “coma” llamadas **esporozoitos** (Fayer, 1978; Pérez y Covarrubias, 1983; Soulsby, 1988).

Figura 1. Ooquiste inmaduro (izquierda) y ooquiste maduro (derecha)



(Chávez, 2000)

OOQUISTE INMADURO: 1. Capa polar; 2. Micropilo; 3. Membrana interna; 4. Membrana externa; 5. Núcleo del ooquiste.

OOQUISTE MADURO: 1. Capa polar; 2. Micropilo; 3. Granulo polar; 4. Cuerpo de Stidae; 5. Residuo del esporoblasto; 6. Núcleo del esporozoito; 7. Residuo del ooquiste; 8. Pequeño glóbulo retractil del esporozoito; 9. Esporoblasto; 10. Membrana interna del ooquiste; 11. Gran glóbulo retractil del esporozoito; 12. Membrana externa del ooquiste.

1.4.1.2.- Especies de *Eimeria* más comunes en el ganado caprino

Las infecciones naturales generalmente son múltiples, es decir, que en un mismo hospedador pueden encontrarse varias especies de *Eimeria*, si dos o más especies de estas intervienen simultáneamente, pueden actuar sinérgicamente y causar daños más graves que los que hubieran causado aisladamente y de igual forma la duración del cuadro se extiende (Hidalgo y Cordero del Campillo, 1996 mencionados por Chávez, 2000).

Cuadro 1. Especies de *Eimeria* de caprinos más comunes (Chávez, 2000)

ESPECIES CAPRINAS	CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS DEL OOQUISTE						
	Capa polar	Micropilo	Membrana del ooquiste	Cpo. Res. Ooquiste	Cpo. Res. Esporoquiste	Cpo. Stidae	Granulo polar
<i>E. arloingi</i>	+	+	Externa incolora. Interna parda.	-	+	-	+
<i>E. christenseni</i>	+	+	Parda	-	+	-	+
<i>E. hirci</i>	+	+	Amarillenta	-	+	+/-	+
<i>E. jolchijevi</i>	+	+	Externa incolora a pardo-amarillenta. Interna pardo-oscuro a marrón-amarillenta	-	+	+ Tenue	+/-
<i>E. alijeivi</i>	-	-	Parda-amarillenta	-	+	-/1 Pequeño	+
<i>E. apsheronica</i>	-	+	Verde a parda-amarillenta	-	+	+/-	+
<i>E. ninakohlyakimovae</i>	-	+/-	Verde-grisácea a rosa-grisácea	-	+	+/-	+
<i>E. caprina</i>	-	+	Parda oscura	-	+	-	+/-
<i>E. caprovina</i>	-	+	Externa incolora. Interna pardo-amarillenta	-	+	+	+
<i>E. kocharli</i>	+	+	Parda	+/-	+	-/Fino	+/-
<i>E. pallida</i>	-	-	Verde-amarillento	-	-	+	+
<i>E. punctata</i>	+/-	+	Verdoso	+	+	Poco perceptible	+
<i>E. gilruthi</i>	¿?	¿?	Solo han sido descritos esquizontes y merozoitos	¿?	¿?	¿?	¿?

Interpretación de signos: (+) Presente; (-) Ausente; (+/-) Ausente o presente;

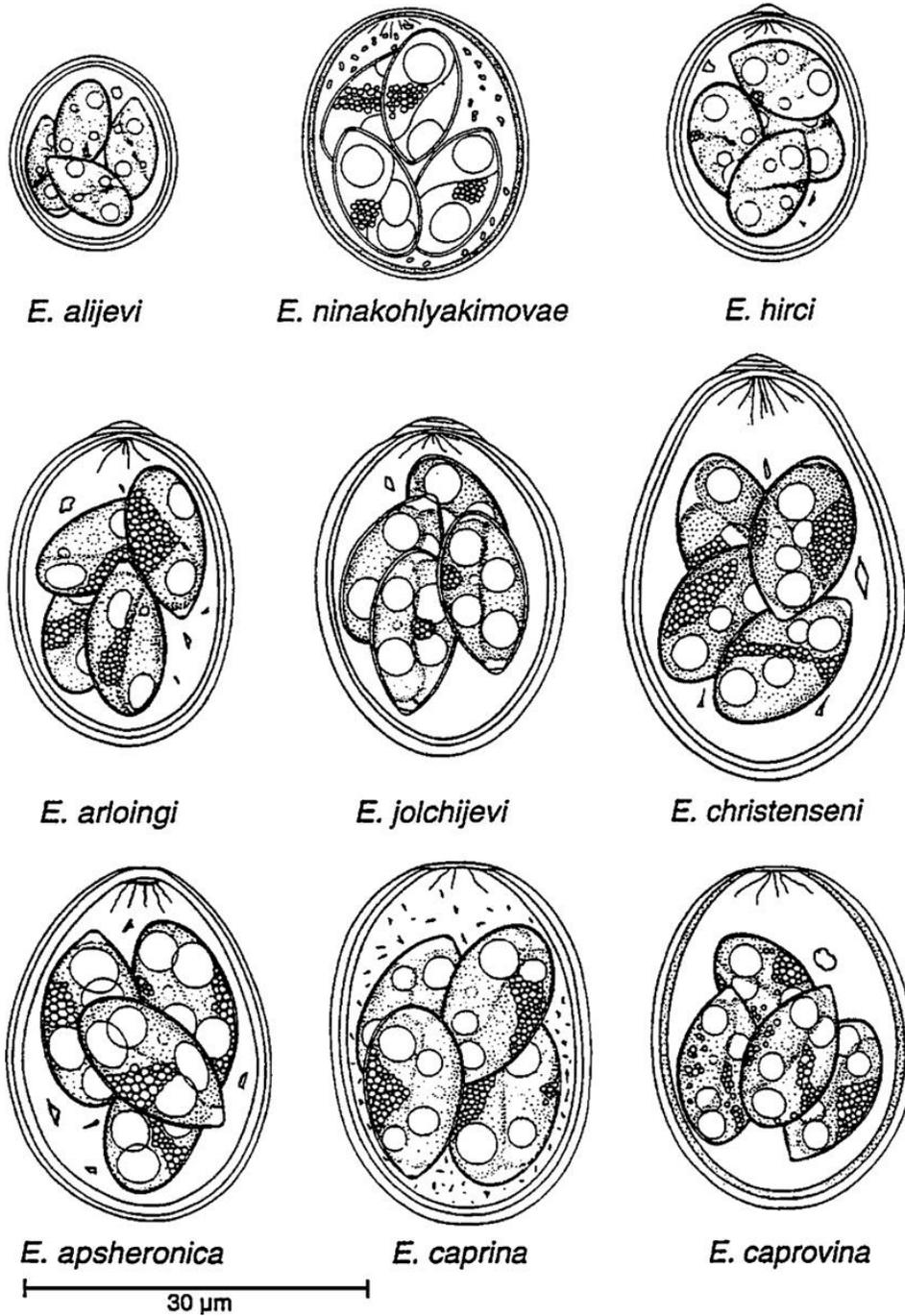
(¿?) Desconocido.

Cuadro 2. Especies de *Eimeria* de caprinos más comunes (continuación)

(Chávez, 2000)

ESPECIES CAPRINAS	VIRULENCIA	PERIODO DE PREPATENCIA (DÍAS)	LOCALIZACIÓN
<i>E. arloingi</i>	Moderada a severa	Desconocido	Int. Delgado
<i>E. christenseni</i>	Moderada a severa	17 o 18-21	Porción media int. Delgado
<i>E. hirci</i>	No patógena	Desconocido	Int. Delgado
<i>E. jolchijevi</i>	Desconocida	Desconocido	Desconocido
<i>E. alijevi</i>	Ligera	16-17	Int. Delgado, ciego y colon
<i>E. apsheronica</i>	Ligera	20-40	Int. Delgado (duodeno)
<i>E. ninakohlyakimovae</i>	Muy severa	15-17	Int. Delgado, ciego y colon
<i>E. caprina</i>	Moderada a severa	Desconocido	Int. Delgado
<i>E. caprovina</i>	Moderada	14-20	Int. Delgado
<i>E. kocharli</i>	Ligera	20-27	Parte posterior int. Delgado, ciego y recto
<i>E. pallida</i>	No patógena	Desconocido	Desconocido
<i>E. punctata</i>	No patógena	Desconocido	Interior abomaso
<i>E. gilruthi</i>	¿?	¿?	Abomaso

Figura 2. Especies de *Eimeria* en caprinos



(Chartier y Paraud 2012)

1.4.2.- Ciclo de vida de *Eimeria spp.*

Eimeria es un parásito intracelular, del epitelio intestinal, de un solo hospedador. Dentro de su ciclo de vida experimenta una multiplicación asexual, **esquizogonia** y una sexual, **gametogonia**. Fuera del animal, en el piso, se produce la **esporogonia** y se forman los ooquistes esporulados que son la fase infestante; el ooquiste protege los esporozoitos infectivos de las condiciones del medio ambiente que podrían ser letales para el parásito (Fayer, 1978; Soulsby, 1988; Jolley y Bardsley, 2006; Chartier y Paraud, 2012).

El ciclo de vida parasitario de *Eimeria spp.* inicia cuando el **ooquiste infectante**, que se encuentra en el agua o el alimento contaminado, es ingerido por el hospedador, esta se considera la **fase infestante**. Las enzimas digestivas digieren el ooquiste y activan los **esporozoitos**, estos invaden el epitelio del intestino e inicia la fase asexual del desarrollo (Soulsby, 1988; Varela, 1994; Jolley y Bardsley, 2006).

1.4.2.1.- Reproducción asexual o esquizogonia

Los esporozoitos empiezan a redondearse, a esta fase o estado se lo conoce como **trofozoito**, el cual es un estado de desarrollo o crecimiento, llegando a ocupar la mayor parte de la célula hospedadora, estos trofozoitos se dividen asexualmente, **esquizogonia**, se divide el núcleo y da origen a los **esquizontes**. Generalmente se forman dos tipos de esquizontes: Los de primera generación, **macroesquizontes o esquizontes gigantes**, donde cada porción nuclear se rodea de citoplasma para formar un nuevo individuo, que es denominado **merozoito de primera generación**. Cuando el esquizonte madura, se liberan los merozoitos, los cuales pasan a la luz del intestino e invaden nuevas células epiteliales, que en la mayoría de las especies originan una **segunda generación de esquizontes**, de menor tamaño y con escasos merozoitos, que se denominan ahora **merozoitos de segunda generación**. Los merozoitos de segunda generación originan las formas sexuales, **los gametocitos o gamontes** (Fayer, 1978; Soulsby, 1988; Quiroz, 1999; Jolley y Bradsley, 2006).

Entre la segunda esquizogonia y la gametogonia, se intercala una fase denominada **progamonte**, en la cual los merozoitos que se encuentran dentro de las células epiteliales son envueltos por el núcleo de las células hospedadoras, se dividen por fisión binaria, estimulan la división de la célula infectada y se divide sincrónicamente con ella, originando un número

indeterminado de generaciones. El parásito cesa de dividirse cuando ha empezado a diferenciarse en **gamonte**, aunque la célula hospedadora continúe haciéndolo, lo que sugiere que el número de divisiones del progamonte puede estar determinado por el parásito (Fayer, 1978; Hidalgo y Cordero del Campillo, 1996).

La última generación del parásito ahora denominada gamonte, aumenta de tamaño y se diferencia en **macrogametocitos**, análogos al ovocito de los mamíferos, son grandes, redondeados u ovoides y con gránulo o formadores de la pared y **microgametocitos**, análogo en cierto sentido, a un espermatozoide de mamífero pero biflagelados (Fayer, 1978; Hidalgo y Cordero del Campillo, 1996).

1.4.2.2.- Reproducción sexual o gametogonia

Las células con los microgametocitos en su interior se rompen al crecer estos y no poder contenerlos, se liberan y van en busca de los macrogametos para fecundarlos y formar un huevo o cigoto, del cual forma un nuevo ooquiste dentro de la célula epitelial, que al madurar rompe la célula liberando al **ooquiste no esporulado o inmaduro** hacia el lumen intestinal y después al exterior en la materia fecal. Si las condiciones ambientales de temperatura, 12° C a 32° C, humedad mayor al 75% y oxígeno son favorables, el ooquiste inmaduro sufre un desarrollo interno, el cual da como resultado un **ooquiste esporulado, fase de esporogonia** (Fayer, 1978; Soulsby, 1988; Jolley y Bardsley, 2006).

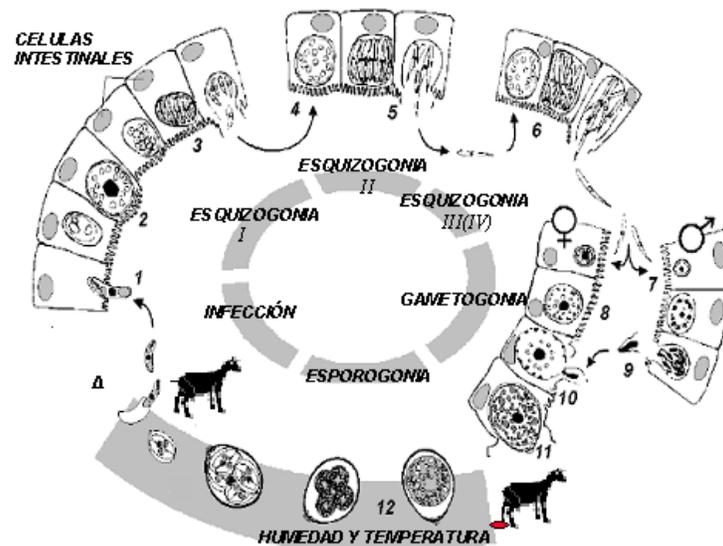
1.4.2.3.- Esporogonia

La esporogonia es la maduración o el desarrollo de infectividad del ooquiste. En general, los ooquistes esporulados son más resistentes a la desecación y al frío, pudiendo sobrevivir durante meses o incluso hasta un año a temperaturas de -30° C a 63° C, esta supervivencia se ve afectada por la humedad y la temperatura (Fayer, 1978; Soulsby, 1988; Varela, 1994, Jolley y Bardsley, 2006; Chartier y Paraud, 2012).

El citoplasma granular del ooquiste inmaduro se condensa, luego se divide para dar lugar a esporoquistes, formándose cuatro de estas estructuras, cada una con dos esporozoitos dentro de ella, llegando de esta manera al estado de ooquiste esporulado. La coccidiosis clínica, usualmente ocurre durante la etapa tardía de la gametogonia, cuando los ooquistes se están formando y empiezan a salir a la luz intestinal destruyendo las células epiteliales y las vellosidades (Soulsby, 1988; Quiroz, 1999; Jolley y Bardsley, 2006).

Las diferentes especies de *Eimeria* spp. se diferencian entre sí por la estructura del ooquiste, estructura de los estadios endógenos y por su localización en el intestino (Fayer, 1978).

Figura 3. Ciclo de vida de *Eimeria* spp.



(Saxonet, 1995 mencionado por Chávez, 2000)

1.4.3.- Epidemiología de la enfermedad

Las infecciones por *Eimeria spp.* son muy frecuentes en pequeños rumiantes y constituyen una constante en individuos jóvenes (1-4 meses de edad), con relativa independencia de la localización geográfica, climatológica, sistemas de producción y manejo. Esta enfermedad se presenta como resultado del hacinamiento de los animales, lo que facilita la concentración e ingestión masiva de ooquistes maduros, pero existen otros factores que intervienen en la presentación de la enfermedad. El origen de la infección se halla en la ingestión de ooquistes de diferentes especies de *Eimeria spp.* provenientes de animales los eliminan en las heces, y que tienen una considerable resistencia al ambiente (Fayer, 1978; Cordero, 1999; Jolley y Bardsley, 2006; Chartier y Paraud, 2012).

El contagio fecal/oral lo facilita la falta de higiene, camas sucias y húmedas no renovadas que favorecen la esporulación y comederos y bebederos desprotegidos de la contaminación fecal. Influyen también en la epizootiología los sistemas de producción intensivos o extensivos, la composición del rebaño con individuos de varias edades, los alojamientos, la alimentación, las infecciones y parasitosis concomitantes y el estrés (Varela, 1994; Cordero, 1999; Jolley y Bardsley, 2006).

El contagio inicial suele producirse en las primeras semanas de vida, cuando la cría consume ooquistes adheridos al pezón de la madre, a partir de la cuarta semana pueden iniciar la eliminación de ooquistes y este es el riesgo más importante, porque podrán eliminar millones de ooquistes en un periodo en el que los animales son muy sensibles a la enfermedad (Valera 1994; Cordero, 1999, Quiroz, 1984 mencionado por Chávez, 2000).

El tipo de alimento también es importante en la aparición de la enfermedad. Los forrajes de corte o ensilados dados a los animales en comederos abiertos y no higienizados periódicamente, son una fuente de infección, ya que son alimentos húmedos y proporcionan las condiciones óptimas para la esporulación, acumulación y viabilidad de los ooquistes, cuando se contaminan con la materia fecal (Gregory *et. al.*, 1985 mencionado por Chávez, 2000).

Los animales jóvenes sensibles, son los que eliminan mayores cantidades de ooquistes (hasta 10^6 /g de heces) y contaminan intensamente el medio. Se han observado diferencias estacionales en la cuantía de la eliminación, es máxima en invierno y primavera, en el hemisferio norte más en relación con la época de partos y las práctica zootécnicas, que con factores climáticos, aunque estos pueden influir indirectamente al obligar a la estabulación con hacinamiento o a modificar las normas de aprovechamiento de los pastos (Cordero, 1999).

Para la presentación de la coccidiosis clínica en los rebaños se requiere de la presentación de factores determinantes y factores asociados (Chávez, 2000).

1.4.3.1.- Factores determinantes de la presentación de la coccidiosis

Entre los factores determinantes se menciona la humedad relativa, mala higiene con acumulo de excremento, contaminación de los alimentos y agua con ooquistes esporulados, así como la edad de los animales afectados. Estas condiciones deben presentarse al mismo tiempo para que ocurra la coccidiosis (Cuellar, 1986).

Para que madure y sobreviva el ooquiste debe existir una humedad relativa mínima del 25% en caso contrario, es casi imposible la presencia de los ooquistes infectantes. Aunque en humedades relativas del 60% pueden sobrevivir, pueden deformarse y romperse. Otras condiciones que favorecen la esporulación son la temperatura, la oxigenación, la temperatura óptima para la supervivencia y desarrollo rápido del ooquiste es de 20° C a 25° C (temperatura ambiental), temperaturas entre 35° C a 40° C producen degeneración y muerte de los ooquistes. La fermentación y la putrefacción, las soluciones saturadas de bióxido de carbono y los iones carbonato, impiden o detienen la segmentación y acaban por destruir a los ooquistes, ya que requieren oxígeno para esporular (Smith y Sherman, 1994).

Si el número de fases infectantes es bajo o son especies poco virulentas, no hay manifestación de la enfermedad (Cuellar, 1986).

La coccidiosis es una condición muy común, llegando al 100% del total de los animales del hato (morbilidad) y está presente en todos los rebaños. En los animales adultos esta enfermedad es extraordinariamente rara, pero son hospedadores, llamados portadores sanos, es decir, no padecen la enfermedad, pero contaminan el medio en donde estén los animales jóvenes (DeWees, 1983).

1.4.3.2.- Factores asociados a la presentación de la coccidiosis

Los factores asociados están relacionados con los determinantes, y son las circunstancias en que se presenta la enfermedad, como el sistema de producción, época del año, instalaciones y mezcla de animales de diferentes edades (Chávez, 2000; Chartier y Paraud, 2012).

Los factores más importantes para que se presente la coccidiosis, en cuanto a las instalaciones, son el hacinamiento, corrales muy cerrados con falta de ventilación y humedad, pisos poco permeables que permitan la acumulación de líquidos, comederos y bebederos mal diseñados que se contaminan con materia fecal y la falta de drenaje (Arbiza, 1986; Chartier y Paraud, 2012).

Otros factores que pueden determinar la presentación clínica de la enfermedad son todas aquellas situaciones que producen estrés en los cabritos como el destete, castración, vacunación, escasez o cambios de alimentación, transporte, exposición al calor, frío u otras condiciones climáticas extremas (Fayer, 1978; Chartier y Paraud, 2012).

También la enfermedad se presenta al mantener en el mismo corral a animales jóvenes y adultos. Estos factores se presentan en rebaños de tipo intensivo o con refugio nocturno (Cuellar, 1986).

Para algunos autores, la intensidad de la infección por *Eimeria spp.* presenta cierta estacionalidad (variable por región) y constituiría el reflejo del efecto de los factores bioclimáticos sobre la supervivencia y la capacidad de esporulación de los ooquistes en el pasto o en los corrales. Sin embargo, si los animales están estabulados constantemente, la coccidiosis se puede presentar en cualquier época del año. En vista de que la coccidiosis se asocia con alta humedad, ocurre una mayor presentación durante los meses de lluvia o en corrales mal ventilados (Cuellar, 1986).

Uno de los factores más importantes en la aparición de la coccidiosis es el sistema de producción en el que se mantiene a los animales. En régimen de pastoreo extensivo, los animales disponen de amplios espacios para atender a sus demandas alimenticias, en consecuencia, la materia fecal se dispersa

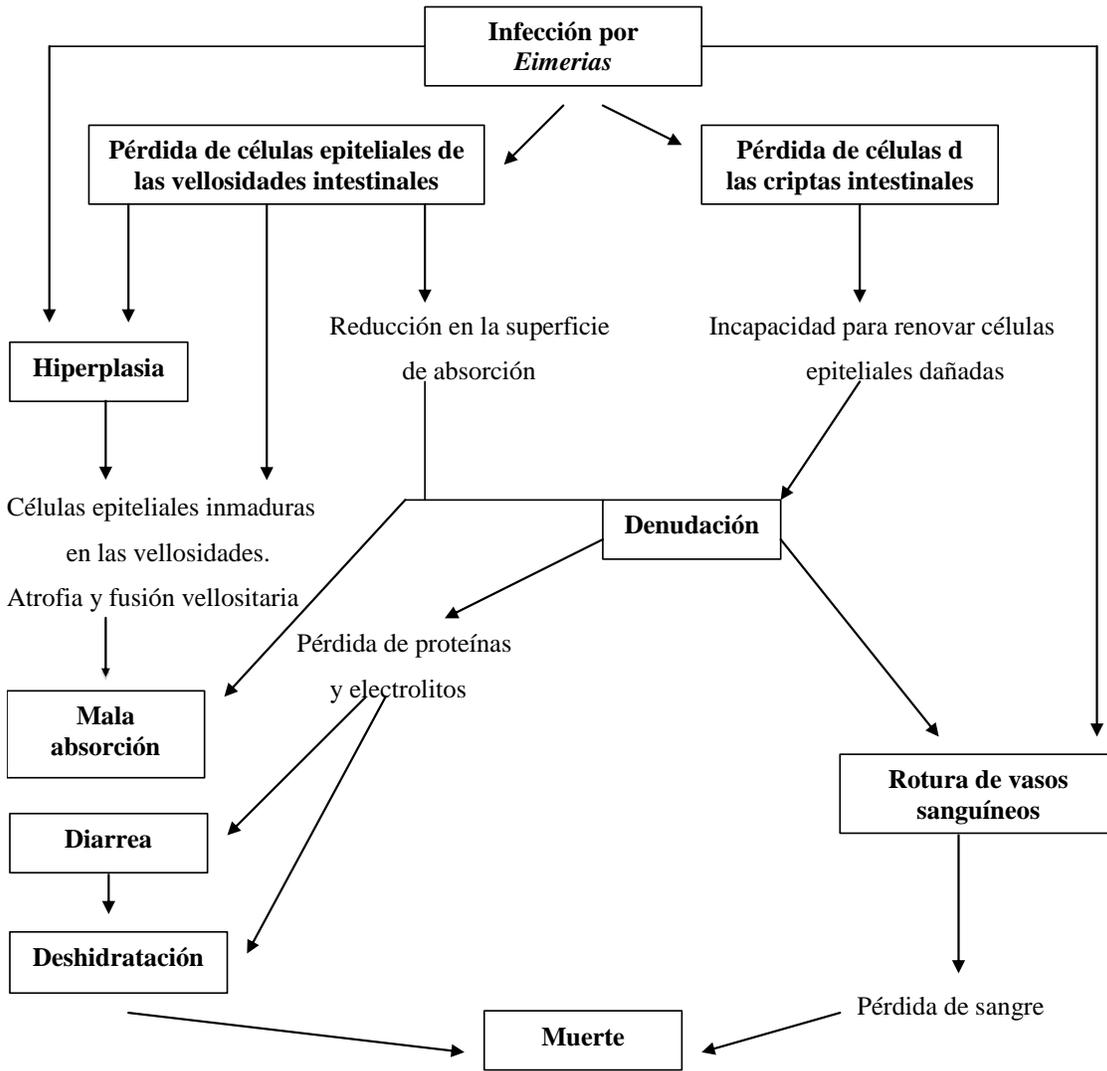
considerablemente y la probabilidad de volver a comer al mismo lugar es muy baja. Sin embargo, es posible una fuerte infección en estos animales, cuando comparten las zonas de abrevaderos, sombras, albergues y áreas de reposo en las que pueden existir grandes cantidades de ooquistes infectantes. En el pastoreo permanente, los riesgos derivan de la carga parasitaria de las madres, la carga animal de pastoreo y de la insuficiente alimentación a las crías, que al no recibir la cantidad necesaria de leche, se ven obligadas a consumir tempranamente forrajes contaminados. La cama de los corrales, principalmente cuando es paja, el hacinamiento y en suma las malas condiciones higiénicas del corral, constituye una de las fuentes principales de infección para los animales jóvenes (Smith y Sherman 1994).

Entre los factores que determinan pérdidas económicas en la producción animal, se consideran los materiales requeridos para combatir la enfermedad, drogas y desinfectantes, corrales, equipo especial y recursos humanos (médicos veterinarios y encargados) así como también los factores observables clínicamente como la diarrea, pérdida de peso, disminución del consumo de alimento y muertes (Cuellar, 1986).

1.4.4.- Patogenia de la coccidiosis

La enfermedad y el grado del daño, dependen de las lesiones en la mucosa intestinal por la especie de *Eimeria spp.* de la cual se trate, la dosis de ooquistes infectantes, estrés y varios factores relacionados con el hospedador, incluyendo edad, condición física, susceptibilidad genética y grado de inmunidad que ha desarrollado con infecciones previas de bajo nivel. Los signos clínicos son siempre causados por el gamonte y el desarrollo de ooquistes (Jolley y Bardsley, 2006).

Figura 4. Patogenia de la coccidiosis



(Chávez, 2000)

Los esquizontes destruyen el revestimiento epitelial, a veces en amplias superficies dejando al descubierto la lámina propia de la mucosa. Mayores daños produce en el intestino grueso la segunda generación de esquizontes y sobre todo los estados gamogónicos en esta localización, a los que se atribuye la explosión clínica de la mayor parte de los brotes de campo (Cordero, 1999).

La destrucción celular con atrofia y fusión de vellosidades explica que la capacidad de absorción de la mucosa disminuya y resulten afectados el crecimiento y la engorda. También contribuye a ello la pérdida de sangre, consecutiva a la denudación de la mucosa (anemia ligera), acompañada de la pérdida de fluidos orgánicos (exudados serosos y fibrinosos) que provocan la disproteinemia. La diarrea lleva a la deshidratación de los animales con pérdida de Na^+ y HCO_3^- , lo que conduce a la acidosis y al choque (Cordero, 1999; Chávez, 2000).

El daño que las *Eimerias spp.* producen a la parte anterior del intestino delgado puede ser compensado por su parte terminal. Si en el intestino delgado se pierde sodio y líquido, este puede absorberse por el intestino grueso, excepto cuando este mismo está también lesionado. La infección de las células madres de las criptas del intestino, resulta en una infección más grave ya que éstas son imprescindibles para la reparación de las lesiones epiteliales del intestino (Cordero, 1999).

Pueden complicar el cuadro infecciones por bacterias que aprovechan las puertas de entrada abiertas en las lesiones, como sucede con *Fusobacterium necrophorum*, causante de trombosis capilares, o *Clostridium perfringens*, productor de enterotoxemias, así como verminosis o la aparición de miasis sobre las zonas sucias del tercio posterior, que atraen a las moscas (Varela, 1994; Cordero, 1999).

1.4.5.- Cuadro clínico

Los animales jóvenes que muestran diarrea, disentería, anemia, deshidratación, debilidad, anorexia y emaciación, deben ser examinados considerando coccidiosis, aunque, la infección puede ser asignológica, dependiendo de la *Eimeria spp*, la dosis, el ritmo de adquisición de la misma; la edad de los animales, la presencia o ausencia de factores predisponentes, deficiencias en la alimentación y estrés (De la Fuente y Alunda, 1992; Cordero 1999; Jolley y Bardsley, 2006).

En condiciones naturales las infecciones por *Eimeria spp*. suelen ser multiespecíes y los animales de todas las edades son receptivos a dichas infecciones, permitiendo el desarrollo parasitario; sin embargo, hay que diferenciar entre receptividad (infección) y sensibilidad (desarrollo de la enfermedad). En este sentido los animales más sensibles son los de 6-8 semanas con aparición del cuadro clínico de 8-16 semanas de edad. (Cordero, 1999; Chávez, 2000).

Para que un animal presente signos clínicos de coccidiosis se debe tomar en cuenta (Cuellar, 1986):

- La virulencia de las especies de *Eimeria* involucradas.
- Los diferentes estados evolutivos en el que se encuentre el parásito en el momento.
- Condición corporal del animal afectado.
- La posibilidad de la participación de otros factores que puedan afectar la pérdida y el retraso en el crecimiento por mal nutrición o algún otro padecimiento concomitante involucrado.

Cuando un animal presenta signos clínicos elimina al inicio heces informes, blandas, para pasar luego a una diarrea franca, con deyecciones amarillo-verdosas, oscuras, con mucosidad y con sangre. El rebaño produce en general una impresión de suciedad, con el tercio posterior manchado de heces. Hay deshidratación, pérdida de peso y fiebre ligera. El tenesmo, e incluso el prolapso rectal pueden verse en algunos animales (Cordero, 1999 Chávez, 2000).

Es más frecuente observar formas sub-agudas, con diarrea ligera, los animales generalmente se restablecen espontáneamente al cabo de unas semanas, sobre todo si se mejoran las condiciones generales del rebaño (Valera, 1994; Cordero, 1999).

La coocidiosis raramente es vista en animales menores a seis semanas de edad, ya que el periodo de prepatencia va de 15 a 21 días (Jolley y Bradsley, 2006).

El principal signo en pequeños rumiantes puede ser la baja tasa de crecimiento, con gradual debilidad, tendencia a permanecer echados, emaciación y en algunos casos la muerte en un plazo de una a tres semanas. La tasa de morbilidad y mortalidad, son variables; aunque la mortalidad no suele ser muy elevada y quizás para el productor de ovinos y caprinos la secuela más importante sea la pérdida de peso o falta de crecimiento en los animales afectados. Algunos autores mencionan que la tasa de morbilidad clínica puede ser de 10% a 15% y la mortalidad de hasta 10% (Blood *et. al.*, 1952; Chávez, 2000).

1.4.5.1.- Lesiones causadas por el parásito

En general, las primeras observaciones clínicas que pueden apreciarse en los animales afectados por *Eimeria spp.* son caquexia y palidez de la mucosa debido a la anemia y a la deshidratación. A la necropsia se presentan infartos de nódulos linfáticos regionales (mesentéricos) y lesiones de intestino delgado y/o grueso en función de las especies de *Eimeria spp.* involucradas en la infección.

En condiciones naturales la mayoría de las infecciones por coccidias son de varias especies de estas (Alyousif *et. al.*, 1992; Chávez, 2000).

La lesión intestinal corresponde a una enteritis de catarral hemorrágica, que afecta a las porciones media y posterior del intestino delgado, se extiende a ciego, colon y a veces al recto. La mucosa aparece con petequias distribuidas con relativa uniformidad, la pared está engrosada (edema) y según las especies de *Eimeria spp.* responsables del cuadro, puede mostrar placas o áreas lesionadas macroscópicamente apreciables, correspondientes a macroesquizontes o acúmulos de gamontes o esquizontes (Cordero, 1999; Chartier y Paraud, 2012).

También se observan puntos hemorrágicos en la región media y distal del intestino delgado, con esquizontes dentro de las células de revestimiento de los vasos quilíferos de las vellosidades (Cordero, 1999; Chartier y Paraud, 2012).

Histológicamente se aprecia atrofia de las vellosidades, con alisado de la mucosa, desprendimiento del epitelio y focos con las diversas fases del ciclo, aparte de las peculiaridades descritas antes. En las reinfecciones se pueden apreciar cúmulos de eosinófilos, neutrófilos y macrófagos en torno a los macroesquizontes y merozoítos. La atrofia de las vellosidades va acompañada de hiperplasia en las criptas, aunque pueden aparecer imágenes de atrofia, coincidiendo con la primera generación de merozoítos (Cordero, 1999).

1.4.7.- Diagnóstico de la enfermedad

Se basa en múltiples consideraciones, como la historia clínica del rebaño, el sistema de producción, la edad de los animales afectados, signos clínicos, los hallazgos postmortem y los análisis coproparasitológicos. En definitiva se tratará de establecer la etiología del proceso diferenciándolo de otros cuadros parasitarios, que pueden presentar los pequeños rumiantes (De la Fuente y Cuquerella, 1996 mencionados por Chávez, 2000; Taylor, 2010; Chartier y Paraud, 2012).

En el diagnóstico clínico el principal signo es la aparición de diarrea sanguinolenta en animales jóvenes de 2 a 4 meses de edad. Cabe mencionar que en los caprinos la coccidiosis puede causar estreñimiento (Taylor, 2010).

Para el diagnóstico de laboratorio se realizan análisis coprológicos cualitativos de flotación y cuantitativos de McMaster. Para poder distinguir las especies de *Eimeria* involucradas es necesario proceder a la esporulación *in vitro* de los ooquistes, ya que sin esporular son difíciles de identificar las especies, por lo que es preciso inducir el proceso y estudiar su morfología. La muestra positiva se incuba en una solución de dicromato de potasio al 2.5%, con aporte de oxígeno, posteriormente se concentran los ooquistes mediante una flotación y finalmente se observan las muestras al microscopio con objetivos de 10x, 40x y 100x, con ayuda de lente graduado para determinar tamaño y

morfología de los ooquistes de *Eimeria* (De la Fuente y Cuquella, 1996; Chávez, 2000; Taylor, 2010; Chartier y Paraud, 2012).

En la necropsia de los animales afectados se observan las lesiones en distintos tramos intestinales (De la Fuente y Cuquella, 1996; Chávez, 2000).

1.4.7.1.- Diagnósticos diferenciales

La coccidiosis se debe diferenciar de otras enfermedades que afectan a pequeños rumiantes como enterotoxemia causada por *Clostridium perfringens* tipo C y D, enfermedades virales (rotavirus), salmonelosis (*Salmonella spp.*), y nemátodos gastroentéricos (De la Fuente y Cuquella, 1996; Chávez, 2000).

1.4.8.- Respuesta Inmune hacia *Eimeria*

1.4.8.1.- Generalidades

El órgano blanco de esta infección es el intestino, que presenta un sistema linfoide con características particulares, el cual incluye células presentadoras de antígenos, células reguladoras y células efectoras. El tejido linfoide en el intestino incluye estructuras organizados en placas de Peyer, así como linfocitos distribuidos intraepitelialmente y en la lámina propia del tracto intestinal. Las placas de Peyer son un sitio importante para la producción de IgA y contienen un gran número de linfocitos B. En la mucosa gastrointestinal los linfocitos están presentes en dos compartimentos, el epitelio y la lamina propia (Tacher, 1995).

La respuesta inmune de los mamíferos (incluidos los rumiantes) hacia *Eimeria spp.* ha sido poco estudiada, pese a que tal vez sea crucial para resolver una infección primaria, regular su severidad e inducir una respuesta inmune efectiva como ocurre en los animales de más de seis meses de edad (Taubert *et al.*, 2009).

Al igual que otros organismos, los protozoarios pueden estimular tanto la inmunidad humoral como la mediada por células. En general, los anticuerpos podrían servir para controlar a los parásitos libres en la sangre y líquidos tisulares, en tanto que las respuestas inmunitarias mediadas por células se orientan principalmente contra parásitos intracelulares (Catchpole *et al.*, 1993).

Se ha demostrado que los sueros inmunes pueden proteger parcialmente al animal durante una infección, siendo probable que los anticuerpos postinfección jueguen su papel durante las infecciones secundarias. Una eliminación más eficaz de los parásitos, parece depender de la presencia de suero inmune y complemento (Taubert *et al.*, 2009).

1.4.8.2.- Papel de los neutrófilos polimorfonucleares (PMN) en infecciones por *Eimeria spp.*

La primera línea de defensa contra un patógeno invasor de manera general está representada por fagocitos profesionales, como los macrófagos, células dendríticas y neutrófilos polimorfonucleares (PMN). Se conocen las principales funciones efectoras utilizadas por los neutrófilos durante la infección, las cuales son entre otras la fagocitosis de material extraño, la liberación de radicales libres con daño oxidativo y la producción de moléculas inmunomoduladoras, como citocinas (IL) IL-1 β , IL-10, IL-12 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α y quimiocinas IL-8, proteína-1 quimioatrayente de monocitos

(MCP-1), proteínas inflamatorias de macrófagos (MIP-1 α), para atraer células inmunopotentes al sitio de infección y así iniciar una respuesta inmune adquirida. En la infección por *Eimeria spp.* estas células de respuesta inmune regulan la transcripción de genes que codifican para moléculas como P-selectina, E-selectina, VCAM-1 (molécula de adhesión celular vascular), ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular) (Hermosilla, 2006; Behrendt *et al.*, 2008; Taubert *et al.*, 2009).

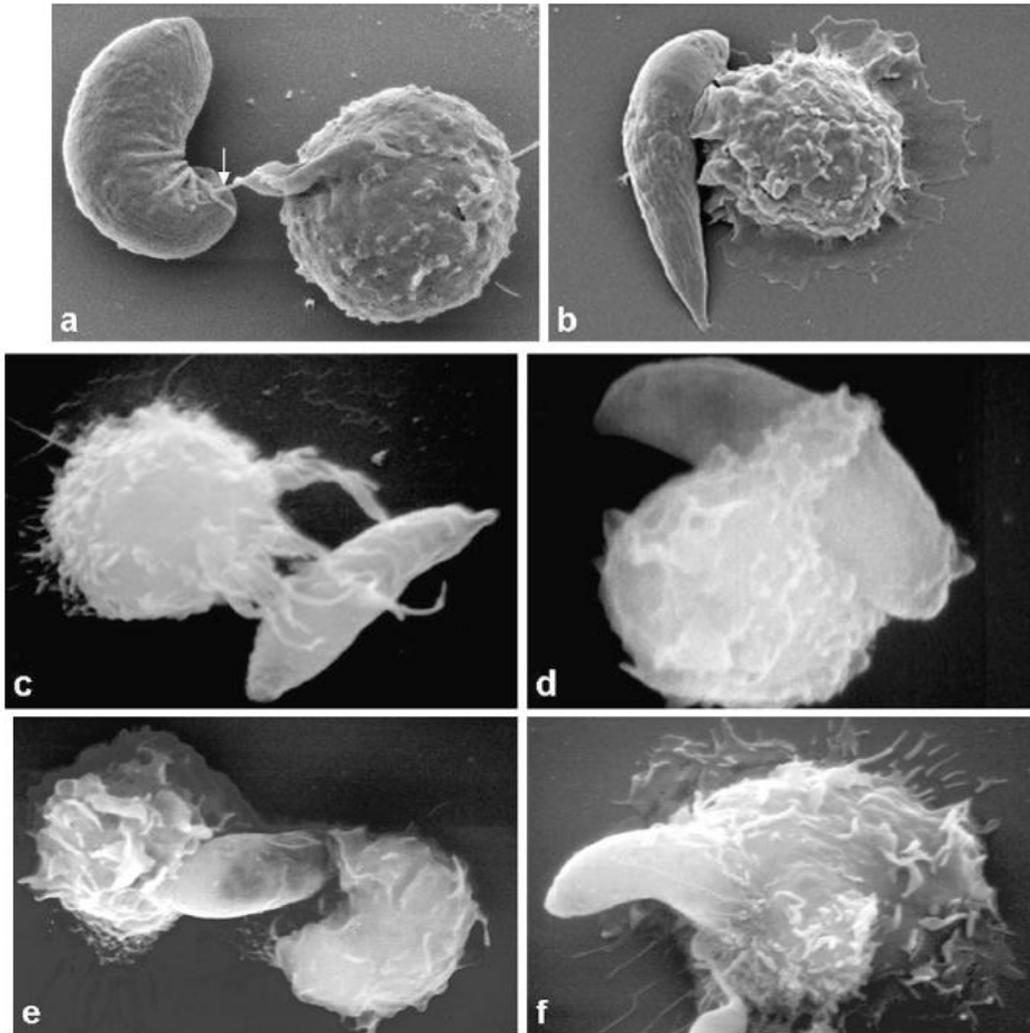
Los neutrófilos (PMN) tienen un papel importante en la respuesta inmune contra *Eimeria*. Se ha observado en los trabajos realizados por Hermosilla *et al.*, que los neutrófilos polimorfonucleares (PMN) se adhieren tanto a células infectadas por *E. bovis*, como a las no infectadas, sugiriendo una activación celular paracrina (Hermosilla *et al.*, 2006).

Hay evidencia de que los neutrófilos pueden interactuar directamente con los parásitos del género apicomplexa por lo menos *in vitro* (Hermosilla, 2006; Behrendt *et al.*, 2008).

Behrendt *et al.*, 2008, expusieron *E. bovis* a PMN bovinos *in vitro*, para estudiar la eliminación del parásito, la adición de suero inmune elevó estas reacciones, mientras que el suero de becerros neonatos no tuvo efecto alguno, sugiriendo una citotoxicidad derivada de los PMN dependiente de anticuerpos. Los PMN reaccionan ante la exposición a *Eimeria spp.* con la transcripción de IL-6, MCP-1, GRO α , TNF- α , y radicales oxidativos (iNOS), que es elevada después de la exposición a los esporozoitos. La estimulación con antígeno de merozoito, regula la transcripción de IL-8, IP-10 e IL-12 (Behrendt *et al.*, 2008).

Los PMN atacan a los esporozoitos de *E. bovis* *in vitro* formando filipodos, engolfándolos e incorporándolos (Behrendt *et al.*, 2008).

Figura 5. Neutrófilos fagocitando esporozoitos de *Eimeria bovis* (Behrendt *et al.*, 2008)



PMN bovinos, fueron expuestos a esporozoitos de *E. bovis* en presencia de suero inmune bovino a diferentes periodos de tiempo. Dos horas después de la exposición (a y e) fueron encontrados PMN engolfando esporozoitos (e, flechas); la película intracelular del esporozoito parece intacta y suave (a). Seis horas después la superficie del parásito muestra hinchada y arrugada (b, flechas) mientras que 12 h después de la exposición estas reacciones se han intensificado (c, flechas) y algunos esporozoitos fueron severamente alterados en su morfología (c, asteriscos). Una invasión activa a los PMN se ilustra por un esporozoito unido a la parte anterior del PMN (d) (Behrendt *et al.*, 2008).

Los resultados encontrados por Behrendt *et al.*, 2008, sugieren que los PMN son mediadores activos de la respuesta inmune innata contra *E. bovis*.

Aparte de las respuestas mencionadas por parte de los PMN, éstos también producen las llamadas trampas extracelulares NETs de neutrófilos, las cuales están formadas principalmente de cromatina, las cuales han demostrado que actúan como mecanismos de eliminación de muchos patógenos, como se observó en el trabajo realizado por Behrendt *et al.*, 2009, que demostraron que estas trampas pueden inmovilizar a los esporozoitos y así evitar la invasión de las células hospedadoras (Behrendt *et al.*, 2009).

Este estudio demuestra que la presencia de esporozoitos de *E. bovis* induce la formación de NET como mecanismo efector de los PMN (Behrendt *et al.*, 2009).

1.4.8.3.- Papel de los monocitos/macrófagos en la infecciones por *Eimeria spp.*

Por otro lado poco se sabe acerca del papel que desempeñan los monocitos y macrófagos en contra de la *Eimeria spp.* en los rumiantes. Se sugiere que la respuesta inmune innata mediada por macrófagos juega un papel importante en las primeras respuestas hacia *Eimeria* por lo menos en becerros. Las reacciones inmunes innatas llevadas a cabo por los macrófagos, pueden afectar el desarrollo de las infecciones primarias y son cruciales para la transición a respuestas inmunes adaptativas (Taubert *et al.*, 2009).

En el trabajo de Taubert *et al.*, 2009, se observó que los macrófagos infiltran significativamente la mucosa de los becerros, después del desafío por *E. bovis*, aunque esta infiltración depende de señales quimiotácticas adecuadas dadas por los neutrófilos (Taubert *et al.*, 2009).

In vitro la exposición de esporozoitos a los macrófagos, lleva a la fagocitosis del patógeno (Taubert *et al.*, 2009).

La fagocitosis de los esporozoitos ocurre independientemente de la viabilidad de éstos, también se observó que la fagocitosis ocurre en ausencia de suero, pero podría ser potencializada por la adición de éste; sugiriendo que la actividad del macrófago puede ser anticuerpo dependiente (Taubert *et al.*, 2009).

Los macrófagos reaccionan a una exposición a esporozoitos por regulación de INF- γ e IL-12, y en consecuencia pueden tener un rol activando las células NK, lo que como se mencionó puede llevar a una transición de una repuesta inmune innata a la adaptativa, ya que estas citocinas son conocidas por inducir las respuesta inmunes de tipo Th1 (Hermosilla *et al.*, 1999; Taubert *et al.*, 2008; Taubert *et al.*, 2009).

1.4.8.4.- Interacción de la célula hospedadora con *Eimeria spp.*

Dentro de los trabajos realizados para evaluar la interacción del parásito con su célula hospedadora se ha observado que el parásito induce diferencias en las proteínas que tienen que ver con distintas funciones celulares. Se observaron más proteínas involucradas en el metabolismo de la célula hospedadora de su estructura y de proteínas de “destino” y de transcripción genética (Lutz *et al.*, 2011).

Algunas de las proteínas moduladas también indican procesos regulatorios a nivel de la respuesta de estrés celular (HSP70, HSP90), de la apoptosis celular (caspasa 8) y elongación/despolimerización de la actina (α -actina-1, gelsonina, tropomodulina-3, transgelina). El parásito en desarrollo toma nutrientes de su célula hospedadora. Éste causa estrés a la célula debido a su crecimiento excesivo, lo cual desencadena la apoptosis. En consecuencia el parásito induce procesos regulatorios, para modular al proteoma celular y garantizar su supervivencia (Lutz *et al.*, 2011).

Para una replicación exitosa de los parásitos intracelulares, es necesaria una estrategia de evasión de la respuesta inmune, dentro de estas estrategias está la inhibición de la apoptosis de la célula hospedadora, ya que el parásito depende de la vida de esa célula para completar su ciclo. En consecuencia *Eimeria spp.* necesita manipular a la célula hospedadora para poder sobrevivir. La capacidad de los parásitos intracelulares para interferir con la apoptosis de la célula hospedadora está bien documentada. (Lang *et al.*, 2009).

En el trabajo realizado por Lang *et al.*, 2009, se observó que *E. bovis* protege a su célula hospedadora de la apoptosis incrementando la expresión de la proteína de inhibición de apoptosis celular 1 (c-IAP1) y el factor antiapoptótico proteína inhibitoria Flice (c-FLIP) (Lang *et al.*, 2009).

La proteína c-IAP1 es un inhibidor central de la apoptosis, que interfiere con los efectos de las caspasas y por lo tanto bloquea la muerte celular programada independientemente de la vía utilizada, mientras que c-FLIP bloquea el proceso apoptótico por medio de la activación de la caspasa 8, por ejemplo, interfiere la vía mediada por el receptor (Lang *et al.*, 2009).

Aparte de los efectos generales antiapoptóticos de los parásitos intracelulares, no debe descartarse que los parásitos también pueden inducir la apoptosis celular, para promover la liberación del merozoito (Lang *et al.*, 2009).

1.4.8.5.- Respuesta de la célula a la infección por *Eimeria spp.*

También la célula endotelial podría tener importancia sobre las reacciones inmunológicas en contra del parásito, ya que son altamente inmurreactivas, capaces de producir muchas moléculas de adhesión y quimiocinas proinflamatorias después de la activación, lo que podría atraer a PMN, células *natural killer* (NK), linfocitos T y monocitos al sitio de infección (Hermosilla *et al.*, 2006).

En un trabajo realizado por Taubert *et al.*, 2006, se estudió la infección de células endoteliales de la vena del cordón umbilical de becerros (BUVEC) por coccidias, resultó en la activación de la célula hospedadora, asociado al aumento de transcripción de genes que codifican para moléculas proinflamatorias e inmunomoduladoras, las cuales son importantes para las reacciones inmunes innatas y la transición a inmunidad adaptativa (Taubert *et al.*, 2006).

Las quimiocinas son factores esenciales en reacciones inmunes innatas, y están involucradas en procesos tales como (Taubert *et al.*, 2006):

- El reclutamiento de células inmunes por quimiotaxis.
- La activación de leucocitos.
- Regulación de procesos inflamatorios por la interacción con factores de crecimiento, citocinas y moléculas de adhesión.

Estas quimiocinas se dividen en 4 familias de acuerdo al residuo cisteína (CXC, CC, C, CX₃C) (Taubert *et al.*, 2006):

- Las quimiocinas de la familia CXC tienen efectos atrayentes para neutrófilos y linfocitos.
- La familia CC tienen menos efectos sobre neutrófilos y más sobre otros leucocitos.
- Las últimas dos familias de quimiocinas tienen efectos sobre células linfoides.

El estudio de Taubert *et al.*, demostró que los esporozoitos de *E. bovis*, invaden y en principio activan las células endoteliales, como lo indica la sobrerregulación de la transcripción de una serie de genes que codifican para las quimiocinas GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos) y enzimas responsables para la síntesis de prostaglandinas y radicales oxidativos (Taubert *et al.*, 2006).

Los parásitos del *phylum* apicomplexa como *E. bovis* interactúan con la célula hospedadora antes de la invasión, liberando una gran cantidad de moléculas, las cuales podrían desencadenar la transcripción de genes para las moléculas de adhesión (Hermosilla *et al.*, 2006).

Una célula infectada por *E. bovis* induce moléculas inmunomoduladoras como (Hermosilla *et al.*, 2006):

- P-selectina
- E-selectina
- Molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1)
- Molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1)

Estas moléculas regulan la señalización entre las células y monitorean su movimiento (Hermosilla *et al.*, 2006).

De manera más específica E-selectina y P-selectina tienen que ver con el proceso de encadenamiento y rodamiento de los PMN en las células endoteliales, por otro lado ICAM-1 y VCAM-1 son miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas que se unen a las integrinas de los leucocitos y provocan una adhesión firme al endotelio, lo que permite la migración y trans migración de los leucocitos a través de este (Hermosilla *et al.*, 2006).

1.4.8.6.- Respuesta inmune de tipo celular contra *Eimeria spp.*

La respuesta inmune de tipo celular contra *Eimeria spp.* es altamente específica. Los linfocitos T programados, responsables de la respuesta celular, al encontrar al antígeno son activados, crecen, proliferan y se convierten por diferenciación en varios tipos de subpoblaciones, los linfocitos T citotóxicos (CD8⁺), de memoria, auxiliares (CD4⁺), supresores y amplificadores (Hermosilla *et al.*, 1999; Taubert *et al.*, 2008).

Parece haber diferencias entre las células T involucradas en el curso de una infección primaria, y en lo que concierne a la protección en una infección de desafío. Las células T CD4⁺ parecen ser más importantes en la terminación de una infección primaria que las CD8⁺ (Hermosilla *et al.*, 1999).

Los receptores de células T (TCR) $\alpha\beta^+$ y $\gamma\delta^+$ pueden reconocer antígenos del MHC de manera independiente y se encuentran en la superficie epitelial donde se desarrolla el parásito (Hermosilla *et al.*, 1999).

La infección primaria está acompañada por un aumento de la transcripción de genes que codifican para INF- γ e IL-2, durante la prepatencia, mientras que en la patencia se ve un aumento de IL-4 (Taubert *et al.*, 2008; Ibarra y Alacala, 2009).

Cuando los linfocitos entran en contacto con una célula blanco se fijan a ella y secreta proteínas citotóxicas llamadas perforinas, estas se insertan en la membrana de la célula blanco formando canales transmembránicos matando a la célula blanco por lisis osmótica. Las células epiteliales infectadas se convierten en el blanco de linfocitos T citotóxicos. Los linfocitos T que expresan CD8 $^+$, se incrementan rápidamente después de una infección primaria y pueden observarse los esporozoitos dentro de los CD8 $^+$, lo cual sugiere que estas células son responsables de su transporte al igual que los macrófagos. En una infección secundaria se puede observar una acumulación de esporozoitos en los linfocitos CD8 $^+$, lo que hace pensar que los esporozoitos no son capaces de salir de los linfocitos T para completar su viaje a la células de las criptas epiteliales, resultando en una reducción de la producción de ooquistes (Taubert *et al.*, 2008; Ibarra y Alcala, 2009).

El papel de las citocinas no se ha determinado completamente, sin embargo, proteínas son producidas por linfocitos T colaboradores, inducen la producción de interferón gamma y pueden volver citotóxicos a algunos linfocitos T (Hermosilla *et al.*, 1999; Chávez, 2000; Taubert *et al.*, 2008).

Los estudios que han examinado el papel de las citocinas en la respuesta inmune contra *Eimeria spp.* se ha enfocado al interferón, demostrándose que éste actúa a través de un receptor en las células del hospedador y es un componente importante en la respuesta inmune que limita la producción del parásito (Chávez, 2000; Taubert *et al.*, 2008).

El INF- γ inhibe la replicación intracelular de *Eimeria spp.* *in vitro* y parece tener un papel crucial en la terminación de la infección primaria (Taubert *et al.*, 2008).

En el estudio realizado por Taubert *et al.*, 2008, se observó que la infección primaria estuvo acompañada por un incremento en la transcripción genética de INF- γ e IL-2 en las muestras de sangre completa. Linfocitos CD⁺4 y CD⁺8 fueron identificadas como fuente de transcritos genéticos de INF- γ . Mientras que la transcripción genética de IL-2 e IL-4 se vio aumentada principalmente en células T CD⁺4.

Otro tipo de respuesta contra *Eimeria spp.* es la de los anticuerpos séricos contra los antígenos de superficie del parásito, pueden y actuar por opsonización, aglutinación o inmovilizándolos. Los anticuerpos, junto con el complemento y con las células citotóxicas, pueden lisarlos, y algunos anticuerpos pueden actuar para inhibir a las enzimas de los protozoarios, de modo que se evite su reproducción (Catchpole *et. al.*, 1993 mencionado por Chávez, 2000).

En general se puede decir que los recién nacidos adquieren los primeros anticuerpos contra *Eimeria spp.*, a través del calostro y se sabe que existe correlación entre los niveles de anticuerpos y la resistencia de los animales jóvenes. (Catchpole *et. al.*, 1993).

Las posibilidades de persistencia de las coccidias serían limitadas si no existieran las reinfecciones. Estas constituyen un factor importante al intervenir directamente sobre el nivel de inmunidad, aunque son perjudiciales desde el punto de vista epidemiológico, porque mantienen al parásito en los animales y asegurar la contaminación del medio. Sin embargo constituyen verdaderos estímulos de recuerdo que potencian la inmunidad (Catchpole *et. al.*, 1993).

1.4.9.- Control de la enfermedad

La prevención es la clave para controlar la coccidiosis. Son estrategias efectivas reducir al mínimo la exposición de los animales jóvenes a los ooquistes infecciosos y la administración de coccidiostatos (Jolley y Bradsley, 2006).

El control de la coccidiosis debe ser abordado de forma integrada, empleando sistemas de control sanitario y prácticas de manejo cuya importancia relativa en una situación particular deberá ser evaluada por el veterinario, teniendo en cuenta las condiciones del rebaño, sus instalaciones, economía y personal. Es necesario detectar las condiciones que están favoreciendo la enfermedad y aplicar medidas correctivas. Asimismo es conveniente aplicar tratamiento con coccidicidas a aquellos animales que manifiesten signos de la enfermedad (Cuellar, 1986).

La concentración excesiva de animales no solo puede provocar un acumulo de formas parasitarias en una superficie limitada, sino que además origina una situación de estrés en los animales que podría desembocar en una disminución o pérdida de la resistencia frente a estas infecciones. Hay que evitar, por tanto, el hacinamiento de los animales teniendo en cuenta que el contagio es fecal-oral (Cuquerella, 1996).

Vigilar las prácticas de alimentación es imprescindible, se debe asegurar la ingestión del calostro a los recién nacidos y cualquier cambio en las raciones se llevará a cabo en forma paulatina. La composición de la dieta es un factor a tener en cuenta, un déficit nutritivo puede provocar una menor resistencia de los animales a este tipo de infecciones (Smith y Sherman, 1994).

Es preciso contemplar la existencia de desagües que permitan un buen drenaje. La ubicación de comederos y bebederos es de extrema importancia, éstos deberán ser elevados tanto como fuera necesario para evitar la contaminación fecal. Los comederos se deben vaciar y limpiar regularmente. También por lo menos se deben cambiar las camas cuando se encuentren húmedas y sucias (Cuellar, 1986).

1.4.9.1.- Tratamiento

Los medicamentos que actúan contra *Eimeria* se pueden clasificar en: I) coccidiostatos y II) coccidicidas.

- **Coccidiostatos:** Tienen acción sobre las primeras fases evolutivas de las especies de *Eimeria spp*, es decir, detienen el desarrollo y reproducción del protozooario sin impedir la infección, este establecimiento del parásito en las células intestinales puede lograr una estimulación del aparato inmunocompetente del animal para crear inmunidad. Estos productos se emplean con fines preventivos y se administran en el alimento o agua durante largos períodos. Entre los principales coccidiostatos se consideran decoquinato, antibióticos poliéster ionóforos (monensina, lasalocid, salinomycin), amprolium (Sumano y Ocampo, 1991).
- **Coccidicidas:** Tienen la posibilidad de atacar cualquier fase evolutiva de las coccidias. La finalidad de usar estos fármacos es contrarrestar un brote agudo de coccidiosis. Entre los más usados se consideran los nitrofuranos, toltrazuril, las sulfonamidas solas y/o combinadas (Sumano y Ocampo, 1991).

El tratamiento de los animales con sulfonamida durante una patencia espontánea es lo indicado (Jolley y Bradsley, 2006).

1.5.- Sulfonamidas

Son polvos blancos cristalinos, relativamente insolubles en agua, exhiben un comportamiento anfóterico y forman sales en soluciones fuertemente ácidas o básicas. En general, las sulfonamidas se comportan como ácidos orgánicos débiles, a excepción de la sulfametazina que es casi neutra (Florcy, 1978; Aguilar, 1998; González *et al.*, 2003).

1.5.1.- Clasificación

Las sulfonamidas son clasificadas como de corta acción, intermedia o larga de acuerdo a su perfil concentración plasmática-tiempo. Las sulfonamidas son de acción corta si después de una dosis terapéutica las concentraciones plasmáticas se mantienen arriba de 50 mg/ml por menos de 12 horas, de acción intermedia si estos niveles plasmáticos se mantienen entre 12 y 24 horas y de larga acción si estos niveles plasmáticos se obtienen hasta después de 24 horas de dosificación (González, 2005).

Cuadro 3. Clasificación de las sulfonamidas basado en su perfil de concentración plasmática-tiempo

CORTO	INTERMEDIA	LARGA	ENTÉRICAS
Sulfacetamida	Sulfadimethoxina	Sulfabromometazina	Sulfaguanidina
Sulfametazol	Sulfisoxazol	Sulfadimitoxina	Sulfaquinolaxina
Trisulfapirimidina	Sulfametoxazol	Sulfametazina	Sulfasolazina
Sulfatiazol	Sulfacoloropiridicina		
Sulfisoxizol			

1.5.1.2.- Sulfametazina

La sulfametazina (SMZ) es un compuesto sintético que se ha utilizado desde 1932 para reducir la incidencia de enfermedades infecciosas y mortalidad en humanos y animales. Debido a su supuesta propiedad de promover el crecimiento animal y mejorar la eficiencia de la alimentación, se ha incrementado su uso en el campo veterinario y se emplean como aditivos en las dietas animales (González *et al.*, 2003).

1.5.2.- Propiedades de las sulfonamidas

Entre las propiedades generales de las sulfonamidas se mencionan:

- Las sulfonamidas base, como grupo, son insolubles al agua, aunque son solubles como sales de sodio.
- La solubilidad de las sulfonamidas se eleva si el pH aumenta.
- Los derivados acetilados son menos solubles, excepto en el caso de las sulfapirimidinas (sulfametazina, sulfameracina y sulfadiacina).
- Las combinaciones de sulfonamidas permiten mayor solubilidad total (González, 2005).

1.5.3.- Espectro de acción

Las sulfonamidas poseen un amplio espectro antibacteriano, *in vitro* ejercen actividad inhibitoria frente a un gran número de bacterias grampositivas y gramnegativas (González, 2005).

1.5.4.- Mecanismo de acción de las sulfonamidas

Las sulfonamidas actúan como análogos estructurales y antagónicos del PABA e impiden la utilización de este compuesto para la síntesis de ácido fólico. Este a su vez actúa en la síntesis de timina y purina. Esta acción se ejerce compitiendo por la acción de una enzima bacteriana responsable de la incorporación de PABA al ácido dihidropterico precursor del ácido fólico (González, 2005).

Las células de mamíferos requieren ácido fólico preformado, ya que no pueden sintetizarlo, por lo tanto, no son atacadas (González, 2005).

Las sulfonamidas parecen actuar inhibiendo la etapa de segunda esquizogonia y permiten que el hospedador desarrolle inmunidad (Chávez, 2000).

1.5.5.- Administración de las sulfonamidas

La administración de sulfonamidas por vía intramuscular rara vez se utiliza en los animales debido a que es muy irritante y provoca lesiones (cojeras y/o abscesos) (Trujeque, 1998).

Cuando las sulfonamidas son administradas en el agua, en cantidades suficientes para establecer concentraciones sanguíneas terapéuticas, le confieren un sabor amargo, esto influye en el consumo de agua y en consecuencia en la cantidad de sulfa consumida. Las preparaciones poco palatables limitarán la cantidad de fármaco disponible para su absorción y son de esperar concentraciones subterapéuticas en la sangre y fluidos titulares (Sumano y Ocampo, 1991).

Se necesita un nivel óptimo de sulfonamida en sangre para lograr la respuesta terapéutica adecuada, por lo general se debe alcanzar una concentración de 5 mg de fármaco libre por 100 ml. de sangre. Un nivel bajo puede ocasionar que el organismo patógeno adquiera resistencia al medicamento. Si el nivel es muy alto puede ocasionar precipitación de sulfonamidas en los túbulos renales (Sumano y Ocampo, 1991; Trujeque, 1998;).

1.5.6.- Absorción de las sulfonamidas

La absorción de sulfonamida y el transporte del compuesto a la sangre ocurren por difusión pasiva. Cuando las sulfas son administradas vía intravenosa, la dosis total de la droga está disponible para su distribución inmediata en los tejidos (Florey, 1978; Trujeque, 1998).

Dentro de los factores que influyen la absorción de las sulfas están:

- El grado de ionización
- La lipofilicidad del fármaco
- Área y vascularidad del sitio de absorción y liberación del fármaco.

Una vez que las sulfonamidas se han absorbido, se mezclan rápidamente en el torrente sanguíneo. En ausencia de transporte activo, la concentración de fármaco refleja el grado en el que el mismo se equilibró en la sangre y otros componentes corporales. El equilibrio entre el plasma y tejido se establece más rápido en tejidos altamente vascularizados (Sumano y Ocampo, 1991).

1.5.7.- Distribución

La distribución es amplia en los diferentes tejidos orgánicos, alcanzando concentraciones terapéuticas en plasma, líquido cefalorraquídeo, sinovial y peritoneal. Esto está en relación con la fijación a las proteínas plasmáticas y su liposolubilidad. Atraviesan la barrera placentaria y se observan en la sangre fetal y líquido amniótico, pudiendo producir efectos tóxicos. Atraviesan la barrera hematoencefálica. Las sulfonamidas tópicas pueden ser absorbidas y alcanzar niveles sanguíneos detectables (González, 2005).

1.5.8.- Biotransformación

Las sulfonamidas son metabolizadas principalmente en el hígado. Su biotransformación ocurre por acetilación, conjugación glucurónica, e hidroxilación aromática en muchas especies. El tipo de metabolitos formados y la cantidad de cada uno varía de la sulfonamida administrada; la especie, edad, dieta, el desarrollo del animal, así como la presencia de enfermedades. El metabolismo de la sulfametazina en rumiantes involucra la acetilación del grupo para-amino (N₄) y las hidroxilación del anillo pirimidínico seguido por una glucoronidación (González, 2005).

1.5.9.- Excreción de las sulfonamidas

Las sulfonamidas que se absorben, se excretan principalmente por riñones, en pequeñas cantidades por bilis, jugo pancreático, secreciones gástricas e intestinales, saliva y leche. La excreción urinaria es la vía más rápida de eliminación de sulfonamidas y guarda una relación muy estrecha con el pH y el volumen de la orina excretada más que con otros factores, incluida la concentración en sangre, el grado de absorción en intestino, el equilibrio de líquidos y la solubilidad de la sulfonamida (Sumano y Ocampo, 1991).

Para las sulfonamidas que se utilizan en medicina veterinaria la reacción tóxica más importante se presenta a nivel renal por la precipitación en túbulos renales, lo que ocurre después de varios días de tratamiento (Chávez, 2000; González, 2005).

Las sulfonamidas son comúnmente empleadas para el tratamiento de infecciones sistémicas graves o infecciones locales. Las sulfonamidas utilizadas para el control de la coccidiosis incluyen la sulfacloropiridicina, sulfadiazina, sulfadimetoxina, sulfadoxina, sulfametazina, sulfametoxazol y sulfaquinoxalina (González, 2005).

1.6.- Minerales

La importancia de los minerales y en particular de los denominados microelementos en la nutrición y en la salud animal ha sido revalorada en las últimas décadas, estos cumplen un papel importante en la nutrición, porque, aunque no proporcionan energía, son esenciales para la utilización y síntesis biológica de nutrientes, además que participan en numerosas actividades metabólicas como cofactores necesarios para mantener el equilibrio fisiológico y metabolismo basal de los animales (Amador, 2005; Gaytan, 2005; Abd El Ghany, 2007^a; Haenlein y Anke, 2011).

Los minerales denominados esenciales son requeridos básicamente para el funcionamiento normal de los procesos bioquímicos en el organismo. Aquellos que se requieren en mayor cantidad son referidos como macro-minerales, y este grupo incluye al Calcio, Fósforo, Sodio, Cloro, Potasio, Magnesio y Azufre. Aquellos elementos requeridos en cantidades menores son referidos como minerales traza y este grupo incluye al Cobalto, Yodo, Hierro, Manganeso, Molibdeno, Selenio, Zinc y quizás al Cromo y al Flúor (Amador, 2005; Haenlein y Anke, 2011).

La deficiencia de algún elemento mineral que repercute en una mala función metabólica dentro del organismo implica que este elemento es esencial y la deficiencia debe corregirse o evitarse (Kendall *et. al.*, 2001; Busto, 2007; Haenlein y Anke, 2011).

La intensificación de la producción mediante sistemas de pastoreo modernos o prácticas de fertilización con macro-elementos, provoca que las reservas de micro-elementos en el suelo disminuyan. Por estas razones, la necesidad de suplementar minerales a los animales es cada vez mayor (Tapiero *et. al.*, 2003; Amador, 2005).

La forma de interacción entre los elementos minerales es de sinergia o antagonismo. En lo que corresponde al selenio, este presenta antagonismo con el azufre, arsénico, cadmio, cobre, hierro, mercurio y zinc (Boyazoglu *et. al.*, 1967; Busto, 2007).

1.6.1.- Selenio

El Selenio es un mineral que fue descubierto en 1817 por el químico sueco Jons Jacob Berzelius. Este mineral está clasificado como un “metaloide” que se encuentra entre el Azufre y el Telurio en el grupo VIA, y entre el Arsénico y el Bromo en el grupo 4 de la tabla periódica (Amador, 2005; Hernández, 2005; Valadez, 2005; Busto, 2007; Shi *et. al.*, 2011).

El selenio al igual que en los demás minerales, llega al animal a través del ciclo suelo-planta-animal. El contenido de selenio en los suelos varía en las diferentes formaciones geológicas; en la naturaleza el selenio se encuentra combinado con azufre, plata, cobre, estaño y níquel. La forma de selenio en suelos depende de factores físicos, químicos y biológicos, entre las que se encuentran las formaciones de floramiento de rocas, descomposición, lixiviación, escurrimiento de yacimientos minerales naturales y formaciones debajo de los mantos freáticos (Holben y Smith, 1999; Busto, 2007).

Los suelos alcalinos y bien aireados proveen mayores cantidades de selenio disponible para las plantas en crecimiento debido a que tienden a formar selenatos que son fácilmente utilizados por las plantas. Mientras que en los suelos ácidos y pobremente aireados, el pH ácido, los suelos ferrosos, junto con los minerales de arcilla, forman complejos insolubles con el selenio que son pobremente utilizados por las plantas. El forraje abundante, también tiende a tener menores concentraciones de selenio debido al efecto de dilución en las plantas en crecimiento. La concentración de selenio en plantas puede variar por los siguientes factores interdependientes: características del suelo, contenido de materia orgánica, pH y drenaje, tipo de forraje, estado de madurez de la planta, manejo del suelo y del forraje así como condiciones climáticas y estacionales (Boyazoglu *et. al.*, 1967; Busto, 2007).

1.6.1.2.- Metabolismo y absorción del selenio

La digestibilidad y absorción de selenio en rumiantes es menor que en no rumiantes, aproximadamente del 11% al 35%, mientras que en los no rumiantes la absorción de selenio va de 77% al 85%, esta condición en los rumiantes se atribuye a que en el rumen el selenio se transforma a formas poco asimilables (Whanger *et. al.*, 1978; Sarabia, 2004; Varela, 2005; Abd El Ghany, 2007^a; Abd El Ghany *et. al.*, 2008; Abd El Ghany, 2010).

Las formas prevalentes de selenio consumido por el ganado son: el selenito, el selenato y la selenometionina. Al parecer el selenito es utilizado con mayor eficiencia que el selenato, la eficiencia de este último es 0.25 comparada con selenito en sangre total en administración parenteral (Amador, 2005; Busto, 2007; Pérez, 2007).

El selenito y el selenato, son transformados de forma diferente en sangre, aunque una vez que son tomados por el hígado, parecen ser metabolizados con similar eficiencia. El Selenio ingerido en la dieta en una forma orgánica, por ejemplo selenocisteína (SeCys), selenometionina (SeMet) o un equivalente, es utilizado para la síntesis de selenoproteínas (Amador, 2005).

La concentración de selenio en suero caprino considerada normal es de 0.1 ppm (Morand-Fher (1981) y Harris (1987), mencionados por Ramírez-Bribiesca *et. al.*, 2001).

El metabolismo ruminal y la absorción intestinal de estos compuestos difieren entre sí. La mayor parte de selenato consumido por el rumiante es reducido a selenito en el rumen, pero algo de este selenato pasa el rumen y es absorbido en el intestino delgado. En el rumen el selenito puede convertirse en formas insolubles de bajo peso molecular, esta forma no es disponible para el animal, pero si puede ser utilizado por la microbiota ruminal, para sintetizar tanto selenometionina y/o selenocisteína, siempre y cuando las condiciones ruminales, no lo reduzcan, haciéndolo no disponible tanto a la microbiota, como para el animal. Una parte del selenito es usado para integrarse a aminoácidos como la selenocisteína por actividad de la microbiota ruminal. El selenito sobrante deja el rumen y es eliminado a través de las heces. Los aminoácidos selenificados son absorbidos en el duodeno (Sarabia, 2004; Gaytan, 2005; Robles, 2006; Busto, 2007; Pérez, 2007, Jaimes, 2009; Juniper *et. al.*, 2009).

Cuando el selenio es absorbido, es transportado principalmente por plasma, además es incorporado a los eritrocitos, leucocitos, mioglobina, nucleoproteínas, miosina y varias enzimas; por el sistema porta es transportado al hígado, donde una fracción se queda en los hepatocitos, la parte sobrante es transportada mediante la circulación a los diferentes órganos, penetra a todos

los tejidos donde se almacena principalmente como selenometionina y selenocisteína primordialmente en el riñón donde alcanza la concentración máxima de selenio, seguido por el hígado y otros tejidos glandulares, como bazo, páncreas y tiroides en los rumiantes (Gaytan, 2005; Robles, 2006; Busto, 2007; Pérez, 2007, Jaimes, 2009).

El músculo cardíaco contiene una cantidad de selenio apreciablemente mayor que la de los músculos esqueléticos; los tejidos intestinales y pulmones pueden ser relativamente ricos de este mineral, mientras que su contenido es bajo en tejido nervioso y adiposo. La lana y el pelo, podrían tener concentraciones relativamente altas de selenio (Gaytan, 2005; Robles, 2006; Busto, 2007; Pérez, 2007, Jaimes, 2009).

1.6.1.3.- Excreción del selenio

La pérdida de selenio se efectúa por pulmones, heces y orina. La porción que se excreta por cada vía depende de la ruta de administración, los niveles tisulares y la especie animal. El selenio administrado por vía oral se excreta por las heces en mayor cantidad. Conforme la ingesta de selenio disminuye, la excreción de metabolitos de selenuro en la orina disminuye y viceversa. En caso de alta ingestión, se exhalan formas volátiles. El selenio inyectado se excreta principalmente por la orina. Los metabolitos de excreción del selenio, son principalmente metabolitos metilados de selenuro. La cantidad de selenio excretada por bilis es pequeña (Gaytan, 2005; Varela, 2005; Robles, 2006; Busto, 2007).

1.6.1.4.- Funciones del selenio

El selenio participa en la respuesta del sistema inmune, en la espermatogénesis, en procesos de crecimiento y desarrollo, en la regulación y eficiencia de la mayoría de los procesos productivos, defensa contra el daño oxidativo y regulación de hormonas tiroideas (Dhur *et. al.*, 1990; McKenzie *et al.*, 1998; Holben y Smith, 1999; Kendall *et. al.*, 2000; Moreno, 2002; Ramírez-Bribiesca *et. al.*, 2005; Pérez, 2007; Revilla *et al.*, 2008; Kumar *et. al.*, 2009; Li-guang *et. al.*, 2010; Shi *et. al.*, 2011).

La función fisiológica del selenio se descubrió en 1973 al determinar que era un constituyente de la enzima glutatión peroxidasa (GSH-Px). Presumiblemente la baja actividad de la GSH-Px se deba a los bajos niveles de selenio, reduce la vida media de los macrófagos, afecta los fenómenos de presentación antigénica y las respuestas humorales con menor concentración de inmunoglobulinas. Actualmente las funciones biológicas se relacionan al menos a 30 selenoproteínas, importantes por su actividad enzimática: la glutatión peroxidasa, reguladora de los procesos oxidativos celulares; la peroxidasa y reductasa tiroideas, críticas en la síntesis de hormonas tiroideas; las deionidasas responsables de la activación de T₃, (Finch y Turner, 1989; Dhur *et. al.*, 1990; Olsson, 1990; Finch y Turner 1996; Holben y Smith, 1999; Arteel y Sies, 2001; Robles, 2006; Revilla *et. al.*, 2008; Kumar *et. al.*, 2009; Köhrle y Gärtner, 2009; Abd El Ghany, 2010; Li-guang *et. al.* 2010; Haenlein y Anke, 2011; Shi *et. al.*, 2011).

Algunos estudios en animales han reportado una relación positiva entre los niveles de selenio y la resistencia a enfermedades, animales deficientes parecen ser más susceptibles a enfermedades inducidas de forma experimental. Se ha observado que la suplementación de selenio en becerros y borregos incrementa la resistencia a infecciones. Se observó que gallinas infectadas con *Eimeria tenella*, las cuales recibieron suplementos de selenio y vitamina E, tuvieron mayor número de leucocitos, mejor ganancia de peso y supervivencia, que los animales no tratados (Dhur *et. al.* 1990; Kumar *et. al.*, 2009).

Se ha observado que niveles altos de selenio, estimulan las actividades citotóxicas de las células *natural killer* (NK), así como las actividades citotóxicas de los linfocitos (Koller *et. al.*, 1986; Petrie *et. al.*, 1989; Kiremidjian-Schumacher *et. al.*, 1996; Combs y Gray, 1998).

Cabe mencionar que existe una jerarquía en la expresión de selenoproteínas dependientes del tejido y la enzima. En el orden en que se mantienen las concentraciones de selenio durante una deficiencia en la rata son: cerebro > pituitaria > tiroides > ovarios > adrenales (Jaimes, 2009).

1.6.1.5.- Deficiencia

Bajas concentraciones de selenio se han vinculado a problemas reproductivos, tales como aborto espontáneo recurrente, anomalías estructurales de los espermatozoides en pieza intermedia, pérdida de la cola, fragilidad y reducción de la motilidad espermática (Hansen y Deguchi, 1996; Dodig y Cepelak, 2004).

En modelos animales, la deficiencia de selenio se ha traducido en depresión de la actividad de neutrófilos, incluida la inmunidad celular deprimida (Dodig y Cepelak, 2004).

Animales en desarrollo, deficientes de selenio han demostrado tener un desarrollo impar tanto linfocitos B como T (Mulhern *et. al.*, 1985; Combs y Gray, 1998).

La deficiencia de selenio afecta de manera importante a la producción animal, principalmente en rumiantes, y en particular la situación parece ser más grave en los pequeños rumiantes (ovinos y caprinos), sobre todo en la etapa de desarrollo de las crías y durante la gestación de las madres (Zervas, 1988; Amador, 2005; Gaytan, 2005; Abd El Ghany, 2007^a; Abd El Ghany, 2007^b; Hall *et. al.*, 2009; Vignola *et. al.*, 2009; Abd El Ghany, 2010; García, 2011).

El diagnóstico de las enfermedades relacionadas con la deficiencia de selenio se hace mediante el análisis de tejidos y la observación de la respuesta del animal a la suplementación. La deficiencia ocurre cuando los suelos son pobres en selenio. Se consideran niveles insuficientes en el suelo cantidades menores a 0.5 mg/kg o bien en las plantas cantidades menores a 0.1 ng/kg. Como era de esperar, se han establecido correlaciones entre la presencia de selenio en suelo, las plantas y los tejidos animales. En suelos con niveles adecuados de selenio, la presencia de otros minerales como: calcio, azufre cobre y arsénico, pueden interferir en la incorporación en la planta, y la presencia en la dieta de estos mismos elementos o de grasas polinsaturadas o nitratos, reducen su absorción en el intestino delgado (Abd El Ghany, 2007^a).

1.6.1.6.- Suplementación de selenio

La suplementación de selenio es importante en los animales para la prevención de enfermedades y disturbios nutricionales relacionados con la deficiencia del elemento (Gaytan, 2005; Robles, 2006; Phipps *et. al.*, 2008; Hall *et. al.*, 2009; Vignola *et. al.*, 2009; Wang *et. al.*, 2009; Abd El Ghany, 2010).

Aunque parece que absorben mejor la forma orgánica, en general los mamíferos y dentro de éstos los rumiantes, pueden utilizar sales de selenio orgánico e inorgánico como fuentes nutricionales de selenio, (Arteel y Sies, 2001; Amador, 2005; James *et. al.*, 2006; Abd El Ghany, 2010).

La suplementación de selenio en rumiantes considerada por la FDA permite hasta un límite superior de 0.3 ppm (partes por millón) en las dietas del ganado, en el caso de ovejas y cabras, específicamente, se ha establecido de 0.1 a 0.3 ppm/kg de materia seca de selenio en la dieta. Meschy menciona que los requerimientos sugeridos de selenio para cabras son de 0.1 mg por kg de MS. Actualmente el NRC estableció un requerimiento nutricional de selenio en cabras de 0.2 mg/kg de materia seca 2007 (Meschy, 2000; Amador, 2005; Abd El Ghany, 2007^a; NRC, 2007; Shi *et al.*, 2011).

1.6.1.7.- Métodos de suplementación y administración de fármacos y minerales

Los principales métodos para la suplementación tanto de selenio como de fármacos como la sulfametazina incluyen (Hall *et. al.*, 2009):

- Premezclas para adicionar a alimentos concentrados
- Inyecciones (parenteral)
- Bolos intrarruminales

En el caso del selenio, han sido exitosamente usadas soluciones orales para tomas periódicas e inyecciones parenterales. Las inyecciones subcutáneas usualmente de selenito de sodio, o la dosificación oral con este compuesto de 10 a 30 mg para el ganado bovino y de 1 a 5 mg para pequeños rumiantes, son medios comunes para prevenir las enfermedades por deficiencia de selenio en los animales. Las inyecciones de selenato de bario han demostrado tener un efecto de larga duración en rumiantes. En estudios, el selenato de bario en forma de bolo o de inyección subcutánea, mantuvo los niveles de selenio en sangre por al menos 200 semanas en ovejas y corderos (Amador, 2005; Gaytan, 2005).

El uso de bolos intrarruminales con 95% de hierro y 5% de selenio elemental han prevenido la enfermedad de músculo blanco en ovejas y ganado alimentado con pasturas deficientes en selenio (Amador, 2005).

1.7.- Bolos intrarruminales

Los bolos intrarruminales son una forma farmacéutica veterinaria ampliamente utilizada. Se consideran una forma eficaz de dosificación para los rumiantes ya que tienen la ventaja de poder transportar grandes dosis de fármaco o minerales en un pequeño espacio. Son relativamente fáciles de administrar de forma manual, donde son retenidos en el retículo-rumen (Edward *et. al.*, 1990; Vandamme y Ellis, 2004; Robles, 2006; Rodríguez, 2006).

Se han elaborado bolos que contienen diferentes minerales, como selenio, yodo, hierro, cobre, manganeso, cobalto, entre muchos otros. La decisión de incluir cierto mineral depende de las necesidades del ganado al cual se le va administrar, y como ya se ha mencionado anteriormente en México, principalmente en el altiplano es necesario suplementar con selenio, ya que los suelos son carentes en este mineral como lo mencionan Sarabia, 2004; Amador, 2005; Ramírez-Bribiesca *et. al.*, 2005; Valadez, 2005; Robles, 2006 en sus respectivos trabajos (Busto, 2007).

Los rumiantes al tener un sistema digestivo especializado, pueden cambiar el metabolismo y el modo de acción de algunos nutrientes, medicinas y materiales bioactivos, lo que provee una estrategia para la administración de fármacos y/o nutrientes (Vandamme y Ellis, 2004).

Con la administración de los bolos se busca un método que pueda dosificar con precisión, reducir la frecuencia del tratamiento y la mano de obra para el manejo de los animales y que disminuya la incidencia de estrés hacia el animal. Debido a las características fisiológicas del tracto digestivo de los rumiantes proporcionan una oportunidad única para la tecnología de liberación prolongada, por su habilidad de retención en el retículo/rumen (Zervas, 1988; Chávez, 2000; Kendall *et al.*, 2001; Gutiérrez *et al.*, 2006; Vandamme y Ellis, 2004; Chávez *et al.*, 2005; Valadez, 2005; Jaimes, 2009).

1.7.1.- Características generales del rumen

Es importante conocer el medio que existe en el interior del rumen para que el bolo tenga un tiempo de duración adecuada. Entre los factores a considerar están (Chávez, 2000):

- pH ruminal: Varía entre 5.5.-6 dependiendo de la dieta y de la especie. Un dispositivo sensible a los cambios en el pH no tendrá un desempeño consistente.
- Ambiente ruminal: Es de tipo anaeróbico y los gases que se forman son hidrógeno, metano, NH_3 y bióxido de carbono. Los bolos deben ser resistentes a estas situaciones.
- Microflora ruminal: La microflora predigiere los polisacáridos vegetales no dissociables por el sistema enzimático del animal y los microorganismos reciben a cambio un nicho ambiental favorable. Las enzimas son capaces de digerir cualquier ingesta que esté en el rumen, por lo que se deben usar bolos de material inerte.

1.7.2.- Características que debe tener el bolo intrarruminal

Y dentro de las características que debe tener un sistema de liberación prolongada como son los bolos intrarruminales, se consideran las siguientes (Jaimes, 2009):

- Ser capaz de controlar la cinética de liberación, de tal forma que pueda adaptarse a la farmacocinética de diversos fármacos (flexible).
- Ser aplicable a una gran variedad de ingredientes activos, independientemente de sus propiedades fisicoquímicas (flexible).
- Ser capaz de controlar de forma reproducible una velocidad constante de liberación del fármaco.
- No ser demasiado sensible a las variables fisiológicas tales como: motilidad, pH, volumen de fluido, microflora ruminal, concentración y presencia de enzimas, estado de ayuno, tipo de alimentación, posición física, nivel de actividad del animal, variabilidad individual, estado del padecimiento, entre otros.
- Mantener la estabilidad del fármaco.
- La cantidad del excipiente que controla la liberación no debe agregar demasiado tamaño al producto.

Para evitar la regurgitación de los bolos intrarruminales han sido utilizadas dos tipos de cualidades. Una tiene que ver con el uso de la densidad, la cual asegura que el objeto se mantendrá cerca del fondo del retículo-rumen y la otra con la forma geométrica, que reduce las posibilidades de regurgitación (Vandamme y Ellis, 2004)

II.- Antecedentes

Es necesario suplementar selenio a los animales, además de administrar de forma terapéutica sulfametazina para el control de la coccidiosis caprina, esto se puede hacer mediante la utilización de bolos intrarruminales. Estos sistemas son capaces de aportar de forma controlada y simultánea sulfametazina y el selenio considerando las dosis indicadas para caprinos por periodos prolongados de tiempo (Amador, 2005; Gaytan, 2005; Busto, 2007).

Como antecedentes a este trabajo se han desarrollado bolos de sulfametazina y selenio en forma separada, los cuales han sido evaluados en animales para examinar su efectividad, como es el caso del trabajo de Chávez realizado en el 2000, el cual utilizó un bolo de sulfametazina sódica en cabritos para evaluar la excreción de ooquistes de *Eimeria* con resultados satisfactorios. De igual forma Gutiérrez *et. al.*, 2006 realizó un experimento para evaluar un bolo también con sulfametazina sódica en borregos pelibuey con infección natural en el estado de Yucatán; el experimento tuvo resultados satisfactorios porque se observó que el bolo reduce la cuenta de ooquistes por gramo de heces en los animales tratados.

Estudios como el de Gaytan en el 2005 y Revilla *et al.*, en 2008 evaluaron bolos de selenito de sodio con el propósito de aumentar los niveles plasmáticos de selenio en pequeños rumiantes con resultados satisfactorios.

El presente trabajo está orientado a controlar la coccidiosis caprina y aumentar las concentraciones de selenio en plasma ya que se sabe que en el altiplano mexicano los suelos y los animales son deficientes.

III.- Justificación

La coccidiosis de los pequeños rumiantes es una enfermedad infecciosa parasitaria de gran importancia en México por las condiciones de producción con pastoreo diurno y encierro nocturno o por estabulación total en sistemas de engorda, que favorecen la contaminación y transmisión de *Eimerias spp.*, lo que repercute en la economía de los productores, ya que las cabras jóvenes que enferman y no mueren, presentan subdesarrollo y difícilmente alcanzarán el peso de mercado y no podrán ser utilizadas para la reproducción.

En los sistemas caprinos de México la medicación y/o suplemento en alimento o en agua raramente es aplicable por la situación socioeconómica y agroecológica de productores y rebaños.

Se ha experimentado con la utilización de bolos intrarruminales que contienen sulfametazina de lenta liberación en diferentes trabajos como medio para controlar la coccidiosis, en los cuales se observa que administrados en animales jóvenes ayuda a controlar la enfermedad, observando en éstos animales una menor liberación de ooquistes y una mejor ganancia de peso en contraste con los animales que no fueron tratados con estos bolos (Amador, 1999; Chávez, 2000; González, 2005; Gutiérrez, 2006).

Por otro lado, se han hecho trabajos con bolos intrarruminales con selenio, en los cuales los animales muestran incremento en los niveles plasmáticos del mineral, éste participa en procesos enzimáticos importantes para el animal como es la transformación de T3 a T4, así como en los procesos de óxido-reducción por medio de la glutatión peroxidasa, por lo que el mineral podría mejorar la condición inmune del animal. El uso sinérgico de sulfas más selenio por medio de bolos intrarruminales de lenta liberación ayudaría a mejorar la respuesta inmune de las cabritas contra la coccidiosis (Amador, 2005; Sarabia, 2004; Gaytan, 2005; Busto, 2007; Jaimes, 2009).

Por último complementando este trabajo de forma paralela se realizó el trabajo “Desarrollo de un bolo de sulfametazina y selenio de lenta liberación para ovinos: optimización del proceso, formulación y estudio de biodisponibilidad”* para determinar los niveles plasmáticos de sulfametazina sódica mediante la técnica de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (CLAR), en animales tratados con bolos intrarruminales de lenta liberación formulados con sulfametazina sódica y sulfametazina sódica más selenito de sodio respectivamente y el trabajo “Estudio del efecto de la suplementación de selenio sobre biomarcadores de estrés oxidativo en plasma de cabra”*** para determinar los niveles de selenito de sodio en plasma por medio de la técnica de Espectroscopia de Absorción Atómica con Generador de Hidruros (EAAGH), en todos los animales.

* Q. F. B. Guadalupe Álvarez Ávila

** Q. F. B. Gabriela Rodríguez Patiño

IV.- Hipótesis

La administración de bolos intrarruminales de lenta liberación formulados con sulfametazina sódica y selenito de sodio en cabritos disminuirán la cuenta de ooquistes por gramo de heces en los animales más que el uso de bolos intrarruminales de lenta liberación que contengan solo sulfametazina sódica o solo selenito de sodio en sus formulaciones, así como solo la administración parenteral de selenio y determinará mejores ganancias de peso en éstos.

V.- Objetivos

5.1.- Objetivo principal

- Evaluar la eficacia de bolos intrarruminales de lenta liberación que contienen sulfametazina sódica más selenito de sodio en el control de la coccidiosis caprina en contraste con bolos formulados con solo sulfametazina sódica, solo selenito de sodio, un placebo y un grupo con administración parenteral (subcutánea) de selenio en cabritos infectados naturalmente con *Eimeria spp.* considerando su efecto sobre el consumo de alimento, la ganancia de peso y la eliminación de ooquistes en los animales.

5.2.- Objetivos particulares

- Evaluar la persistencia de cuatro formulaciones de bolos intrarruminales (placebo, selenito de sodio, sulfametazina sódica y sulfametazina sódica más selenito de sodio) por medio de placas radiográficas.
- Identificar las especies de *Eimerias spp.* involucradas en este estudio antes y después de los tratamientos correspondientes en las unidades experimentales.
- Evaluar las lesiones macro y microscópicas producidas por la(s) especie(s) de *Eimeria* involucrada(s) en el tracto gastrointestinal de los animales infectados experimentalmente.

VI.- Materiales y métodos

6.1.- Localización del lugar donde se desarrolló el experimento

Para el desarrollo del experimento se utilizó el Área de Experimentación Animal de la Coordinación General de Estudios de Postgrado en el Centro de Producción Agropecuaria de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán campo 4 de la Universidad Nacional Autónoma de México, municipio de Cuautitlán Izcalli, Estado de México, que se localiza a una altitud de 2252 msnm, a una latitud norte de 19° 41' 32" y una longitud oeste de 99° 11' 42". El clima es templado subhúmedo, con un promedio de precipitación anual de 1200 mm, con vientos dominantes del noroeste, una humedad relativa de 67.9% y una temperatura promedio de 14.7° C.

6.2.- Unidades experimentales

Se emplearon 25 cabritos de raza Alpina (10 machos y 15 hembras) del Módulo de Producción Caprina de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán campo 4, que presenta en forma endémica coccidiosis en el rebaño, por lo que los animales estaban infectados naturalmente por *Eimeria spp.*, como lo confirmó el análisis coproparasitoscopico que se realizó previo al inicio del experimento.

Los animales se presentaban clínicamente sanos, con una edad de 59 a 65 días al momento de iniciar el experimento y un peso promedio de 13.7 kg con una desviación estándar de 2.98 kg. A los animales se les identificó por medio de arete.

Los animales se dividieron en 5 grupos de estudio (cada grupo con cinco animales), a los cabritos que se les administraron los bolos intrarruminales (grupos sulfametazina, selenio, sulfametazina más selenio y placebo) se mantuvieron en jaulas metabólicas, bajándolos de estas una hora diaria, a los efectos de reducir el riesgo de reinfección y poder evaluar el consumo individual de alimento e identificar a los animales que regurgitaran el bolo. Al grupo de animales al cual se le administró selenio parenteral se le mantuvo en corral de piso de concreto.

6.2.1.- Determinación del peso

Los animales se pesaron semanalmente, comenzando una semana previa al inicio del experimento y hasta el sacrificio, por la mañana antes de recibir alimento (ayunas), utilizando una balanza de resorte tipo reloj de 100 kilogramos de capacidad. Se realizó un análisis de varianza y se calculó la media de cada grupo y su error estándar para compararlos.

Cuadro 4. Identificación y peso de los animales previo al experimento

Animal	Sexo	Peso (kg)	Peso promedio de todos los animales (kg)	Error estándar del peso de los animales
21	H	14	13.7	2.98
131	M	21		
15	H	12		
13	M	14.5		
87	H	12		
34	H	10.5		
26	H	13		
33	H	12		
19	H	15		
28	H	16		
91	M	14.5		
20	H	12		
12	H	13		
25	M	17.5		
114	H	8		
24	H	18		
11	M	14		
241	H	10.5		
22	M	13.5		
85	M	12		
980	M	13.8		
89	M	19.5		
23	M	10		
16	H	14		
36	H	12		

6.2.2.- Alimentación

Durante el experimento a los cabritos se les alimentó con concentrado comercial 80% y forraje 20% mezclado. El forraje utilizado fue forraje de maíz molido. El alimento comercial (Borrego Max) contenía el siguiente análisis: Proteína mínima 12.0%, humedad máxima 12.0%, ceniza máxima 14.0% y fibra máxima 12.0%, grasa mínima 2.0%, minerales totales 7%.

6.2.3.- Evaluación del consumo de alimento

La evaluación del consumo se realizó individualmente y de forma semanal, en donde se ofreció diariamente una cantidad conocida de alimento a todos los animales durante el desarrollo del experimento hasta su finalización. La determinación del consumo se calculó pesando en una balanza (*Triple Beam Balance* 700 series 2610 g OHAUS®) el alimento no consumido al final de una semana de estudio para posteriormente restar esta cantidad de alimento no tomado a la cantidad total de alimento ofrecido a cada uno de los animales durante la semana y así obtener el consumo de alimento semanal. De la misma forma se hizo un análisis de varianza y se calculó la media para cada grupo y su error estándar para compararlos.

6.3.- Tratamientos

6.3.1.- Bolos intrarruminales

El laboratorio de ensayos y desarrollos farmacéuticos (LEDEFAR) de la FES-C elaboró cuatro tipos de bolos intrarruminales:

- Bolos con sulfametazina sódica.
- Bolos de sulfametazina sódica más selenito de sodio.
- Grupo con solo selenito de sodio.
- Bolos placebo sin sustancia activa, utilizados como control.

Cuadro 5. Características de los diferentes bolos utilizados en el experimento

	Bolo Sulfametazina-Selenio	Bolo Sulfametazina	Bolo Selenio	Bolo placebo
Dosis sulfametazina sódica (g/bolo)	4	4	-	-
Dosis selenito de sodio (mg/bolo)	90	-	90	-
Peso (g)	20.13	19.56	11.87	12.23
Dureza (kp)	34.6	35	30.84	25.08
Densidad (g/ml)	2.00	1.95	2.64	2.73
Espesor (mm)	12.88	12.60	9.50	12.06
Largo (mm)	52.05	52.10	50.02	44.95
Ancho (mm)	21.22	21.07	14.01	13.31

Estos bolos se administraron de forma manual a los grupos correspondientes, corroborando que el animal hubiera deglutido el bolo. Cabe mencionar que a la semana en que se aplicaron los bolos y se administró el selenio parenteral al grupo correspondiente (Grupo selenio parenteral), se consideró le cómo semana 1 del trabajo experimental.

Figura 6. Aspecto de los bolos intrarruminales utilizados en el experimento



(Las medidas de cada bolo se encuentran en el cuadro 5)

6.3.2.- Selenio inyectable

El selenio que se utilizó para ser administrado de manera parenteral (inyección subcutánea) fue una emulsión inyectable (VERSEL-L* de *Animal Care Products*®, lote No. 111038).

El producto contiene por mililitro:

- Vitamina E 68 mg (como acetato de di-alfa tocoferol)
- Selenio 1.5 mg (como selenato de potasio)

Se aplicó a la dosis indicada por el fabricante: 1 ml (1.5 mg de selenato de potasio) por cada 25 kg de peso.

6.4.- Distribución de las unidades experimentales de acuerdo a los tratamientos asignados

Las unidades experimentales se homogeneizaron de acuerdo al peso y carga parasitaria en cinco grupos experimentales, cada uno de cinco cabritos:

- Grupo 1: Bolos intrarruminales con sulfametazina sódica.
- Grupo 2: Bolos intrarruminales de sulfametazina sódica más selenito de sodio.
- Grupo 3: Bolos intrarruminales con solo selenito de sodio.
- Grupo 4: Control con bolos placebo sin ninguna sustancia activa.
- Grupo 5: Aplicación de Se parenteral (una sola aplicación).

Cuadro 6. Diferentes grupos de estudio

Grupo	Animal	Sexo	Peso (kg)	Media	Desviación estándar	Carga parasitaria opgh	Media	Desviación estándar
Control	21	H	14	14.7	3.7	200	440	405.3
	131	M	21			1150		
	15	H	12			250		
	13	M	14.5			400		
	87	H	12			200		
Selenio	34	H	10.5	13.3	2.2	550	650	474.3
	26	H	13			700		
	33	H	12			500		
	19	H	15			1400		
	28	H	16			100		
Sulfametazina/Selenio	91	M	14.5	13	3.5	10900	10010	7893.1
	20	H	12			7500		
	12	H	13			23200		
	25	M	17.5			3450		
	114	H	8			5000		
Sulfametazina	24	H	18	13.6	2.8	2750	4200	3828.5
	11	M	14			10750		
	241	H	10.5			750		
	22	M	13.5			3800		
	85	M	12			2950		
Selenio parenteral	980	M	13.8	13.9	3.5	2830	2556	3129.1
	89	M	19.5			750		
	23	M	10			600		
	16	H	14			7900		
	36	H	12			700		

6.5.- Alojamiento de las unidades experimentales

Los animales a los cuales se les administraron los bolos como tratamiento (20 unidades experimentales), se alojaron en jaulas metabólicas individuales para poder controlar su alimentación, reducir la reinfección parasitaria e identificar alguna posible regurgitación del bolo. Estas jaulas están diseñadas con piso elevado de tipo rejilla (70 cm del suelo), paredes de madera, comederos de aluminio y un recipiente para agua, con medidas aproximadas de 1 m de largo por 50 cm de ancho y 70 cm de alto y se localizaron en un área techada y protegida de corrientes de aire.

Figura 7. Jaula metabólica utilizada durante el desarrollo del experimento



Por otro lado, el grupo al cual se le aplicó selenio parenteral (5 cabritos) se alojó en un corral en piso de concreto con cerco de malla ciclónica y bebederos automáticos, en el mismo lugar techado y protegido de las corrientes de aire. Este corral tenía un área de 6m².

Figura 8. Corral de piso de concreto utilizada durante el desarrollo del experimento



6.6.- Muestreo de heces

Se evaluó la eliminación de ooquistes en todos los animales del estudio, individualmente y por grupo de estudio para determinar si hubo diferencia significativa en las cantidades de ooquistes eliminados en los diferentes grupos, para esto se colectaron muestras de heces una vez por semana previo y durante el desarrollo del experimento. La toma de muestra se hizo de manera manual, tomando las muestras directamente del recto en el total de los animales en bolsas de plástico, las cuales se colocaron en una hielera y se transportaron inmediatamente después de la toma de muestras al laboratorio de Parasitología de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 4 donde se mantuvieron en refrigeración a 4°C, y posteriormente se procesaron por la técnica de McMaster descrita en el Manual de prácticas de parasitología por Alba (2003), para determinar la cantidad de ooquistes por gramo de heces de cada animal. Se realizó un análisis de varianza y se calculó la media de cada grupo y su error estándar para compararlos (Alba, 2003; Taylor, 2010).

6.6.1.- Identificación de las especies de *Eimeria*

Se determinaron las especies de *Eimeria spp.* involucradas en el estudio antes de la administración de los tratamientos y al finalizar el experimento para determinar si el tratamiento tenía influencia sobre las especies de *Eimeria* involucradas en el trabajo.

Para la determinación de especies de *Eimeria spp.* previo a los tratamientos, antes de la división de los cabritos por grupo, se tomaron 7 animales al azar para obtener una muestra de heces de cada uno, se mezclaron y se realizó la esporulación e identificación de las especies de *Eimeria spp.* En el cuadro 13 se observan las especies encontradas expresadas en porcentajes.

Para la identificación de especies, las muestras se incubaron por una semana en una solución de dicromato de potasio al 2.5%, para provocar la esporulación de los ooquistes inmaduros y poder reconocer las distintas especies. Se realizó la técnica coproparasitoscópica de flotación, se tomó una muestra, se colocó sobre un porta-objetos y se cubrió con cubre-objetos para observar al microscopio con el objetivo de 40x y con la ayuda de un lente graduado (ocular micrométrico) se calculó el tamaño y con la ayuda de tablas (Cordero, 1999) se determinó la morfología de los ooquistes encontrados, se contaron 100 ooquistes por grupo (Pérez y Covarrubias 1983).

6.7.- Muestras de sangre

Se evaluó de manera periódica en todos los animales y por grupo las concentraciones de sulfametazina sódica y selenito de sodio en plasma. Para realizar la evaluación, se tomaron muestras sanguíneas por venopunción de la vena yugular a los cabritos, antes y después de la administración de los bolos de forma periódica (Cuadro 7). Las primeras muestras se realizaron utilizando alternativamente los animales para no alterar su volemia. En cada momento se tomaron 7 ml utilizando tubos tipo vacutainer con anticoagulante EDTA.

Cuadro 7. Intervalos de toma de muestras (en horas) para la determinación de sulfametazina sódica y selenito de sodio en plasma

Selenito de sodio (hrs)	Sulfametazina sódica (hrs)
0	1
1	3
24	9
48	24
96	48
192	120
264	192
432	264
600	336
720	504
768	672

6.7.1.- Evaluación del perfil plasmático de sulfametazina sódica y selenito de sodio

De las muestras de sangre se obtuvo plasma que se analizó para determinar concentración de sulfametazina sódica empleando el método de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (CLAR) (Trujeque, 1998) y la concentración de selenito de sodio por medio de la técnica de Espectrofotometría de absorción atómica con generador de hidruros (EAAGH), desarrollado por Hernández (2005).

6.8.- Estudio de rayos X

A los 10 días de iniciar el trabajo, se tomaron placas radiográficas para observar la localización de los bolos en los cabritos tratados (se realizó una placa radiográfica de un animal por cada grupo de estudio) en la posición decúbito ventral. Las tomas de estas placas se realizaron en la clínica de pequeñas especies de área de MVZ de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Campo 4.

6.9.- Sacrificio de las unidades experimentales y toma de muestras para evaluación histológica

Al finalizar el experimento, se sacrificaron los animales siguiendo las normas establecidas en el modulo de producción de carnes de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Campo 4, en acuerdo con la norma oficial mexicana (NOM-033-ZOO-1995 Sacrificio humanitario de animales domésticos y silvestres).

Con el objetivo de evaluar las lesiones producidas por *Eimeria spp.*, se tomaron muestras de aproximadamente 3-5 cm de largo de diferentes regiones del tracto gastrointestinal, abomaso, duodeno, yeyuno, íleon, colon y nódulos mesentéricos. Para el caso de abomaso se tomó la muestra de la curvatura mayor, para las muestras del intestino se realizaron los cortes midiendo la longitud intestinal desde el píloro. La de duodeno, se tomó a 20 cm del píloro, la de yeyuno a 150 cm, para íleon se tomó la muestra a 20 cm de la válvula ileocecal y para el caso de colon a 20 cm de la válvula ileocecal, finalmente se tomaron muestras de nódulos linfáticos mesentéricos.

Los tejidos se fijaron en formol al 10%, se deshidrataron y se incluyeron en parafina, para realizar cortes histológicos, los cuales fueron teñidos con la técnica de Hematoxilina-Eosina en el laboratorio de patología de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

VII.- Diseño experimental

7.1 Factores

El diseño experimental consideró:

- Tratamiento con 5 niveles (X_1).
- Tiempo de muestreo (X_2).
- Tipo de alojamiento (corral y jaulas metabólicas) (X_3).

Dentro del factor tratamiento se consideraron cinco niveles:

- Nivel 1: Bolos intrarruminales con sulfametazina sódica.
- Nivel 2: Bolos intrarruminales de sulfametazina sódica más selenito de sodio.
- Nivel 3: Bolos intrarruminales con solo selenito de sodio.
- Nivel 4: Control con bolos placebo sin ninguna sustancia activa.
- Nivel 5: Aplicación se selenio en forma parenteral.

Se consideraron cinco respuestas:

1. Concentración Sulfametazina en plasma (Y_1).
2. Concentración Selenio en plasma (Y_2).
3. Cantidad de ooquiste de *Eimeria* en heces (Y_3).
4. Consumo (Y_4)
5. Ganancia de peso (Y_5).

7.2.- Diseño estadístico

Los tratamientos fueron asignados mediante un diseño completamente al azar. Se hicieron comparaciones ortogonales de las medias para encontrar diferencias entre ellas y para evaluar el efecto del tiempo sobre la concentración de sulfametazina y selenio, peso, cuenta de ooquistes. Los datos se analizaron mediante un diseño de mediciones repetidas en el tiempo. Las variables independientes fueron tratamiento, tiempo de muestreo y tipo de alojamiento. Las variables dependientes fueron la concentración de selenio en plasma, concentración de selenio en paquete globular, concentración de sulfametazina en plasma, cuenta de ooquistes en heces y peso de los animales. El análisis de resultados se realizó con el software estadístico *Statgraphics Centurion XV*, versión 15.2.05, con el módulo de modelos lineales (GLM). La significancia estadística consideró para todas las comparaciones de $P < 0.05$. Los animales

dentro de los tratamientos se evaluaron como un efecto de ruido y el modelo estadístico a considerar fue siguiente:

$$Y_{ijk} = \mu + T_i + S_j + T(a)_{ik} + (TS)_{ij} + H_l + \varepsilon_{ijk}$$

μ = Media poblacional.

T_i = Efecto del i -ésimo tratamiento ($i = 1, 2, \dots, T$).

S_j = Efecto de la j -ésima semana ($j = 1, 2, \dots, S$).

H_l = Efecto del l -ésima habitat.

$T(a)_{ik}$ = Efecto aleatorio asociado al k -ésimo animal en el i -ésimo tratamiento.

$(TS)_{ij}$ = Efecto de la intersección del i -ésimo tratamiento por la k -ésima semana.

ε_{ijk} = Error aleatorio con el k -ésimo animal en el tratamiento i y la semana j .

Los resultados se analizaron utilizando el paquete Statgraphics Centurion, se comparó la ganancia de peso, producción de ooquistes y consumo de alimento para comparar los tratamientos respecto al tiempo se hizo un análisis estadístico de varianza de comparación de varias muestras, utilizando la prueba de rango múltiple con error estándar (s individual).

VIII.- Resultados

8.1.- Localización del bolo por medio de placas radiográficas

En las tomas radiográficas realizadas a los 10 días de aplicar el bolo, se constató que en todos los casos el bolo se encontraba en el sitio esperado, retículo-rumen al momento de la toma radiográfica (dorso-ventral), Figura 9.

En la imagen los bolos presentaban la densidad esperada y no parecían haber sufrido degradación apreciable radiológicamente. No se detectó en ningún caso que el bolo hubiera sido regurgitado por los animales durante el ensayo y al momento del sacrificio se recuperaron todos los bolos mezclados con el contenido retículo-ruminal.

Figura 9. Imágenes radiográficas de cabras de cada uno de los grupos a los que se les administró el bolo como tratamiento seleccionadas para este estudio



Cabra 241 (Bolo sulfametazina)

Cabra 114 (Bolo sulfametazina-selenio)



Cabra 087 (Bolo placebo)

Cabra 34 (Bolo selenio)

8.2.- Evaluación del consumo de alimento en las unidades experimentales

En el cuadro 8 se muestran las medias y errores estándar sobre el consumo de alimento de cada uno de los grupos de estudio por semana. En la sección de Anexos se puede observar los consumos por animal y por grupo en cada semana de estudio.

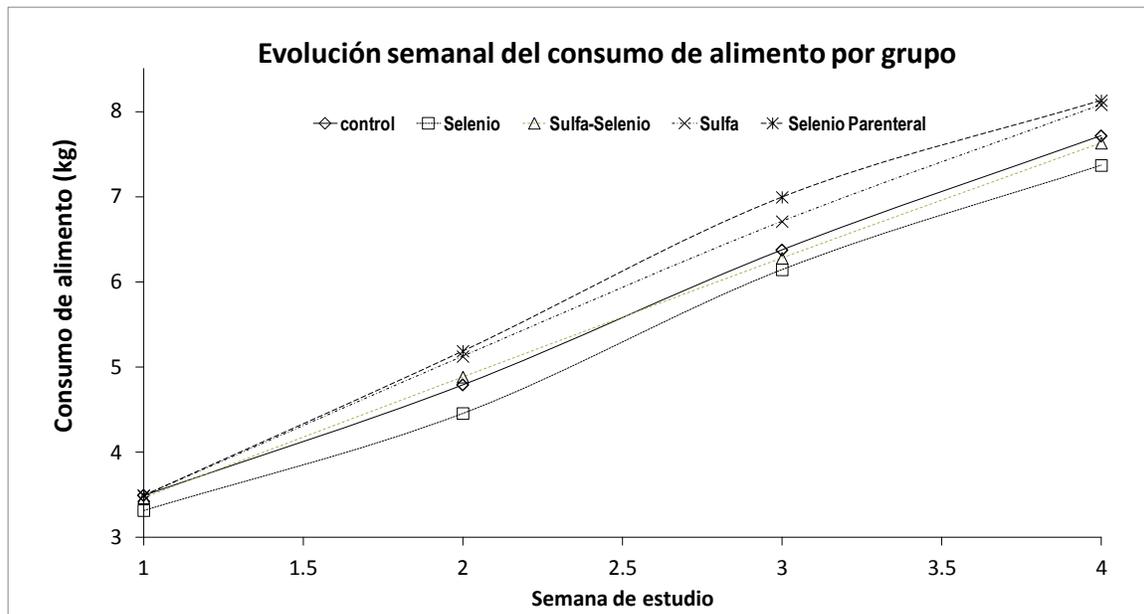
Cuadro 8. Medias y errores estándar del consumo de alimento semanal (expresado en gramos) de cada uno de los grupos de estudio

Grupo	Semana 1		Semana 2		Semana 3		Semana 4	
	Media	Error estándar	Media	Error estándar	Media	Error estándar	Media	Error estándar
Control	3494.98 ^a	2.788	4791.28 ^{bc}	296.716	6373.42 ^{de}	465.655	7712.8 ^{hi}	639.883
Selenio	3320.00 ^a	215.929	4459.08 ^b	483.883	6145.04 ^d	461.393	7369.6 ^{gh}	331.379
Sulfametazina_ Selenio	3469.58 ^a	29.283	4885.46 ^c	294.959	6281.02 ^d	282.315	7631.32 ^h	624.983
Sulfametazina	3491.22 ^a	14.695	5127.3 ^c	147.562	6710.68 ^{ef}	271.669	8080.68 ^{ij}	419.413
Selenio parenteral	3496.5 ^a	0.000	5190.00 ^c	0.000	6995.4 ^{fg}	0.000	8130.10 ^j	0.000

En este cuadro se compara a los grupos entre ellos en todos los tiempos de estudio y se observa a aquellos que son homogéneos entre ellos identificados por una o varias letras los grupo que tienen exactamente la o las mismas letras son homogéneos, mientras que los grupos que solo comparten una o varias letras son estadísticamente similares ($p < 0.05$) pero no homogéneos.

En la figura 10 se observan las medias sobre el consumo de alimento semanal de cada uno de los grupos estudiados.

Figura 10. Medias sobre el consumo de alimento semanal por grupo de estudio



En esta figura se pueden observar las medias sobre el consumo de alimento semanal por grupo de estudio.

En los primeros días de estudio no existió diferencia significativa entre los grupos de estudio en el consumo de alimento ($p > 0.05$), en la segunda semana se observó que los grupos Selenio Parenteral y Sulfametazina tuvieron mayor consumo que los demás, en contraste con el grupo Selenio que consumió la menor cantidad de alimento esta semana ($p < 0.05$). En la tercera semana los grupos Selenio Parenteral y Sulfametazina consumieron más alimento, sin que los demás grupos tuvieran diferencias entre ellos ($P < 0.05$). En la última semana no se observaron diferencias entre los grupos Selenio Parenteral y Sulfametazina que mantuvieron un mayor consumo, este último sin diferencia estadística con el grupo Control ($P > 0.05$). Entre los grupos Control,

Sulfametazina y Selenio parenteral no hubo diferencia significativa de consumo a través del experimento ($P > 0.05$).

8.3 Evaluación del peso en las unidades experimentales de los diferentes grupos del estudio

En el cuadro 9 se muestran las medias y errores estándar sobre la evaluación del peso de cada uno de los grupos de estudio por semana. En la sección de Anexos se puede observar los pesos por animal y por grupo en cada semana de estudio.

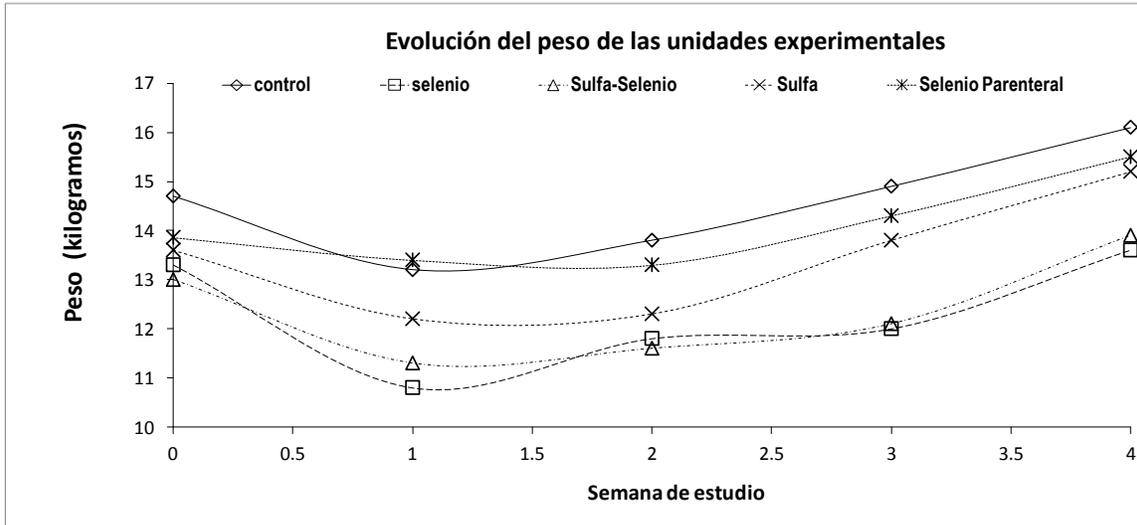
Cuadro 9. Medias y errores estándar del peso semanal (expresado en kilogramos) de cada uno de los grupos experimentales en cada una de las semanas del estudio

Grupo (bolo)	Semana 0		Semana 1		Semana 2		Semana 3		Semana 4	
	Media	Error estandar	Media	Error estandar	Media	Error estandar	Media	Error estandar	Media	Error estandar
Control	440 ^a	405.278	18210 ^a	15858.1	16218 ^a	28291.7	1390 ^a	1178.134	14390 ^a	13994.7
Selenio	650 ^a	474.342	5480 ^a	8034.43	37780 ^a	71786.2	3168 ^a	4991.430	9660 ^a	10121.4
Sulfametazina_ Selenio	10010 ^a	7893.067	7300 ^a	6862.12	0 ^a	0	20 ^a	44.721	21680 ^a	48478
Sulfametazina	4200 ^a	3828.511	16270 ^a	29684.8	0 ^a	0	0 ^a	0.000	17840 ^a	38110
Selenio parenteral	2556 ^a	3129.126	2470 ^a	1748.43	6120 ^a	6672.76	5950 ^a	11048.020	95250 ^b	153729

En este cuadro se comparan a todos los grupos experimentales en todos los tiempos de estudio. Se observan los grupos que son homogéneos entre ellos y los que tienen diferencia significativa con respecto al peso ($p < 0.05$). Los grupos homogéneos están identificados por una o varias letras que son exactamente iguales, mientras que los grupos con similitudes estadísticas solo comparten una o varias letras ($p < 0.05$) pero no son iguales u homogéneos.

En la figura 11 se observan las medias de los pesos semanales de los animales por grupo de estudio.

Figura 11. Medias del peso semanal por grupo de estudio



En la figura se observa de las medias de los pesos semanales por grupo de estudio.

En la ganancia de peso se observó que entre la semana 0 y la semana 1 el peso de los animales disminuyó, aunque no de manera significativa ($p < 0.05$). Tampoco hubo diferencias significativas entre las semanas 1, 2 y 3 con respecto a la ganancia de peso, solo se observó una diferencia estadística entre la semana 1 y 4 de forma general referente a todos los animales en estudio. De la misma manera tampoco se observaron diferencias significativas por semana entre los grupos durante el desarrollo del experimento en lo que respecta al peso semanal en cada uno de los grupos de estudio ($p < 0.05$).

8.4 Evaluación de ooquistes por gramo de heces (OPGH) de todas las unidades experimentales incluidas en este estudio

En el cuadro 10 se muestran las medias y errores estándar de las cuentas de ooquistes por gramo de heces de cada uno de los grupos de estudio por semana. En la sección de Anexos se puede observar las cuentas de ooquistes por gramo de heces por animal y por grupo en cada semana de estudio.

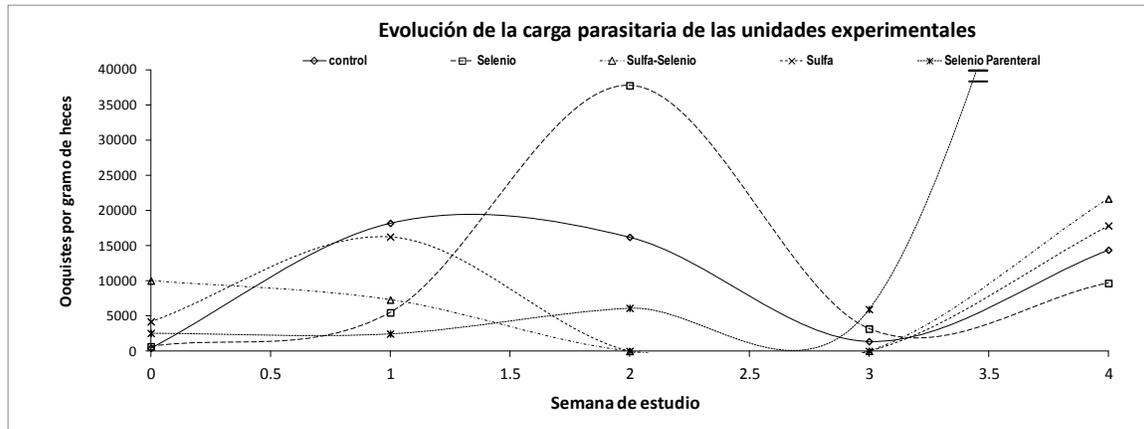
Cuadro 10. Medias y errores estándar de la carga parasitaria (ooquistes por gramo de heces (opgh)) de cada uno de los grupos experimentales por semana de estudio

Grupo (bolo)	Semana 0		Semana 1		Semana 2		Semana 3		Semana 4	
	Media	Error estandar	Media	Error estandar	Media	Error estandar	Media	Error estandar	Media	Error estandar
Control	440 ^a	405.278	18210 ^a	15858.1	16218 ^a	28291.7	1390 ^a	1178.134	14390 ^a	13994.7
Selenio	650 ^a	474.342	5480 ^a	8034.43	37780 ^a	71786.2	3168 ^a	4991.430	9660 ^a	10121.4
Sulfametazina_ Selenio	10010 ^a	7893.067	7300 ^a	6862.12	0 ^a	0	20 ^a	44.721	21680 ^a	48478
Sulfametazina	4200 ^a	3828.511	16270 ^a	29684.8	0 ^a	0	0 ^a	0.000	17840 ^a	38110
Selenio parenteral	2556 ^a	3129.126	2470 ^a	1748.43	6120 ^a	6672.76	5950 ^a	11048.020	95250 ^b	153729

En este cuadro se comparan a los grupos experimentales en todos los tiempos por medio de letras; aquellos que son homogéneos entre ellos y los que tienen diferencia significativa con respecto a la media de eliminación de ooquistes por gramo de heces ($p < 0.05$).

En la figura 12 se observan las medias sobre las cuentas de ooquistes por gramo de heces por grupo de estudio en cada uno de las semanas de estudio.

Figura 12. Medias de ooquistes por gramo de heces semanales por grupo de estudio



En esta figura se observan las medias de las cargas parasitarias (ooquistes por gramo de heces) por grupo experimental en cada una de las semanas de estudio.

En la determinación de ooquistes por gramo de heces semanal, se observó que el grupo Sulfametazina_Selenio comenzó el estudio con una mayor carga parasitaria ($p < 0.05$). Es entre la segunda y tercer semana los grupos Sulfametazina_Selenio y Sulfametazina disminuyen su carga parasitaria incluso sin presencia de ooquistes (cuadro 10).

En la última semana de estudio, el grupo Selenio Parenteral tiene una carga parasitaria muy grande a diferencia de los demás grupos ($p < 0.05$), cabe recordar que es el grupo que se encuentra en corral de piso de concreto a diferencia de los demás grupos. Entre los grupos restantes no hay diferencia estadística significativa en la carga parasitaria de la última semana, excepto entre el grupo Control y el grupo Selenio, donde el Control tiene una carga parasitaria más alta que el grupo Selenio ($p < 0.05$).

8.5 Evaluación de la concentración plasmática de sulfametazina sódica en las unidades experimentales

De este estudio se deriva el trabajo “Desarrollo de un bolo de sulfametazina y selenio de lenta liberación para ovinos: optimización del proceso, formulación y estudio de biodisponibilidad” de Q. F. B. Guadalupe Álvarez Ávila, donde se evaluó las concentraciones plasmáticas de sulfametazina en los animales tratados con los bolos intrarruminales que en su formulación contenían sulfametazina sódica. En el cuadro 11 se muestran las medias y errores estándar sobre las concentraciones plasmáticas de sulfametazina sódica en cada uno de los grupos experimentales por semana de estudio. En la sección de Anexos se puede observar las concentraciones plasmáticas de sulfametazina por animal y por grupo en cada semana de estudio.

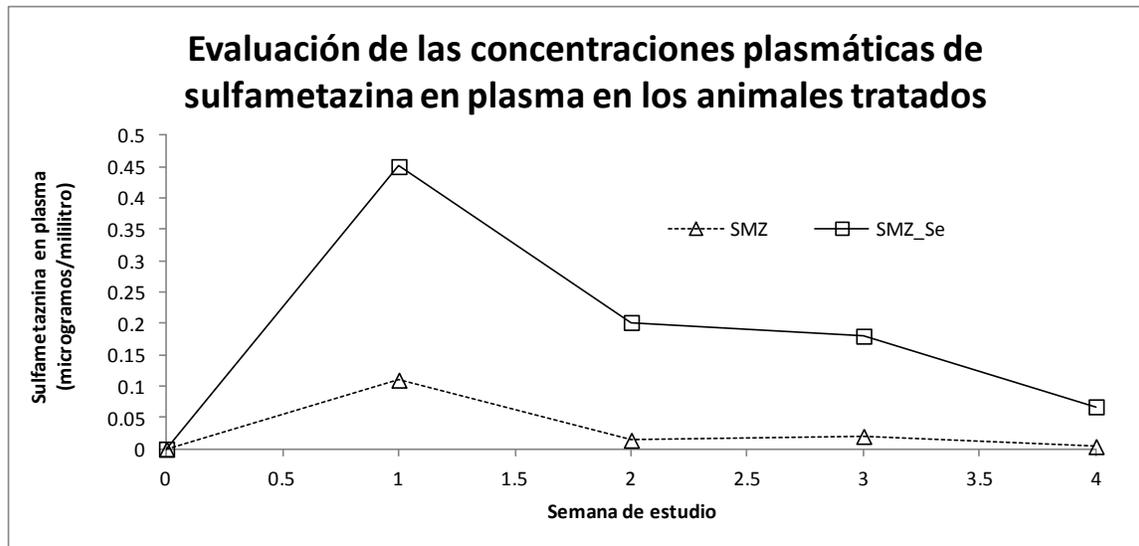
Cuadro 11. Medias y errores estándar de las concentraciones plasmáticas de sulfametazina sódica (microgramos por mililitro de muestra) en los grupos experimentales por semana de estudio

Grupo (bolo)	Semana 0		Semana 1		Semana 2		Semana 3		Semana 4	
	Media	Error estandar	Media	Error estandar	Media	Error estandar	Media	Error estandar	Media	Error estandar
Control	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Selenio	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sulfametazina_Selenio	0	0	0.4505 ^e	0.13694	0.20194 ^d	0.14004	0.18008 ^{cd}	0.190447	0.06742 ^{ab}	0.09197
Sulfametazina	0	0	0.10996 ^{bc}	0.04331	0.01408 ^a	0.01963	0.0202 ^a	0.02136	0.0039 ^a	0.00872
Selenio parenteral	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

En este cuadro se compara a todos los grupos experimentales en todos los tiempos de estudio, y se observa a los que son homogéneos entre ellos y los que tienen diferencia estadística significativa con respecto a la concentración plasmática de sulfametazina ($p < 0.05$), identificados por una o varias letras para determinar homogeneidad ($p < 0.05$).

En la figura 13 se observan las medias de las concentraciones plasmáticas de sulfametazina en los grupos tratados en cada una de las semanas de estudio.

Figura 13. Medias de las concentraciones plasmáticas semanales de sulfametazina en cada uno de los grupos experimentales



En esta figura se observan las medias de los niveles plasmáticos de sulfametazina sódica por grupo de experimental en cada una de las semanas de estudio.

Se observó que en los grupos tratados con los bolos que contenían Selenio más sulfametazina esta última se liberó rápidamente en la primera semana de estudio alcanzando niveles significativamente más altos que en las siguientes semanas ($p < 0.05$); en las semanas 2 y 3, y 3 y 4 los niveles de sulfametazina son más bajos sin diferencias significativas entre éstos ($p < 0.05$).

El grupo con el bolo de Sulfametazina más Selenio liberó más cantidad de sulfametazina que el grupo con el bolo de solo sulfametazina ($p < 0.05$), en las cuatro semanas de estudio posterior a la administración del bolo.

8.6 Evaluación de la concentración plasmática de selenito de sodio en las unidades experimentales

De este proyecto se deriva el trabajo “Estudio del efecto de la suplementación de selenio sobre biomarcadores de estrés oxidativo en plasma de cabra” de Q. F. B. Gabriela Rodríguez Patiño, en el se determinaron las concentraciones plasmáticas de selenio en los animales de este estudio, por medio de la técnica de espectroscopia de absorción atómica con generador de hidruros (EAAGH). En el cuadro 12 se muestran las medias y errores estándar sobre las concentraciones plasmáticas de selenito de sodio en cada uno de los grupos experimentales por semana de estudio. En la sección de Anexos se puede observar las concentraciones plasmáticas de selenito de sodio por animal y por grupo en cada semana de estudio.

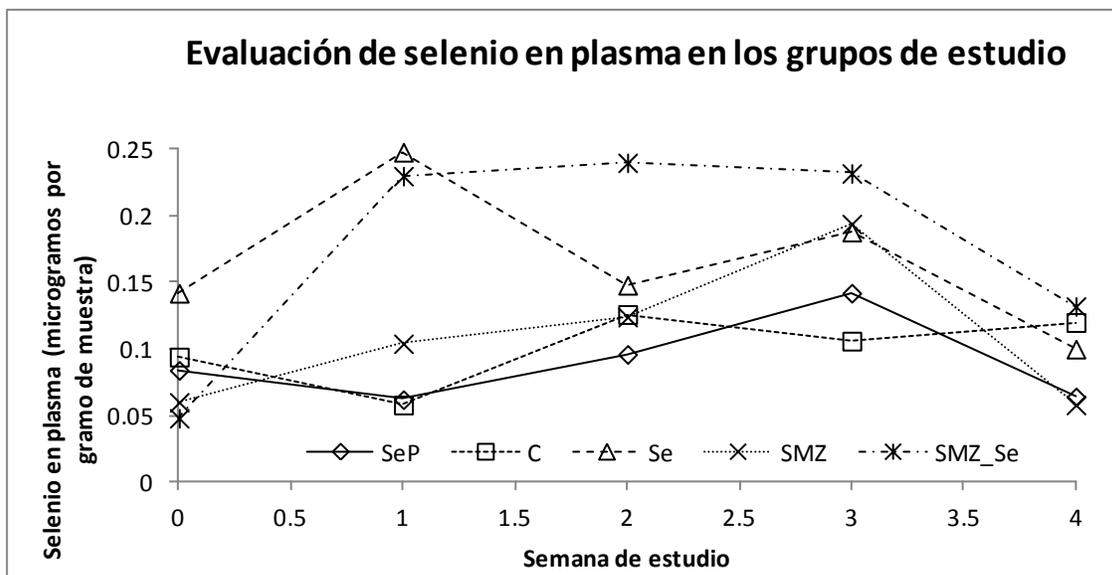
Cuadro 12. Medias y errores estándar sobre las concentraciones plasmáticas de selenio (microgramos por gramo de muestra) en cada uno de los grupos experimentales por semana de estudio

Grupo (bolo)	Semana 0		Semana 1		Semana 2		Semana 3		Semana 4	
	Media	Error estandar	Media	Error estandar	Media	Error estandar	Media	Error estandar	Media	Error estandar
Control	0.094 ^{abcd}	0.0416	0.058 ^{ab}	0.0239	0.126 ^{bcdef}	0.0344	0.106 ^{abcd}	0.0428	0.12 ^{bcde}	0.0406
Selenio	0.142 ^{def}	0.0554	0.248 ^g	0.0286	0.148 ^{def}	0.0460	0.188 ^{efg}	0.0726	0.1 ^{abcd}	0.0308
Sulfametazina_ Selenio	0.048 ^a	0.0084	0.23 ^g	0.0784	0.24 ^g	0.0781	0.232 ^g	0.0861	0.132 ^{cdef}	0.0934
Sulfametazina	0.06 ^{ab}	0.0283	0.104 ^{abcd}	0.0483	0.124 ^{bcdef}	0.0434	0.194 ^{fg}	0.1376	0.058 ^{ab}	0.0249
Selenio parenteral	0.084 ^{abcd}	0.0503	0.062 ^{abc}	0.0110	0.096 ^{abcd}	0.0451	0.142 ^{def}	0.0259	0.064 ^{abc}	0.0195

En el cuadro se comparan los grupos experimentales entre ellos en todos los tiempos de estudio y se observan aquellos que son homogéneos entre sí y los que tienen diferencia significativa con respecto a la concentración plasmática de selenio ($p < 0.05$), identificados por una o varias letras.

En la figura 14 se observan las concentraciones plasmáticas de selenio de sodio por grupo experimental en cada uno de las semanas de estudio.

Figura 14. Medias de las concentraciones plasmáticas semanales de selenio en cada uno de los grupos experimentales



En esta figura se observan las medias de los niveles plasmáticos de selenio por grupo de experimental en cada una de las semanas de estudio.

Se puede observar de forma general que los niveles de selenio en plasma aumentan en los grupos suplementados con selenio en los bolos formulados con este mineral (bolo selenio y bolo selenio más sulfametazina) en las semanas posteriores debido al tratamiento. Se observa que después de la tercera semana en los que los niveles iban en aumento decaen a la semana 4, sin diferencia estadística entre los dos grupos ($p < 0.05$).

En la determinación de los niveles plasmáticos de selenio ($\mu\text{g/g}$ de muestra) por grupo de estudio se observó que en la semana 0 todos los grupos tienen menos de $0.2 \mu\text{g/g}$ de muestra, y dentro de éstos, el grupo que empezó con lo menores niveles de selenio en plasma fue el de Sulfametazina_Selenio ($p < 0.05$). En la semana 1, los grupos tratados con bolos con Selenio aumentaron sus niveles significativamente ($p < 0.05$), en contraste esto no ocurrió en el grupo que recibió selenio en forma parenteral. Se observó que los grupos que recibieron el bolo con selenito de sodio y el bolo con sulfametazina sódica más selenito de sodio no mostraron diferencias entre sí en cuanto a los niveles de selenio en plasma ($p < 0.05$). El grupo con selenio parenteral y el control no mostraron diferencias entre ellos ($p < 0.05$). En la semana 2, los grupos con bolos que contenían selenio mantienen niveles altos, pero el que recibió con sulfametazina más selenio tiene niveles plasmáticos significativamente más altos que el que recibió solo bolo con selenito de sodio ($p < 0.05$). En la semana 3, los 2 grupos con bolo que contenía selenio se mantienen altos, sin diferencia entre ellos, pero si diferentes a los grupos restantes ($p < 0.05$). Para la semana 4 los niveles plasmáticos de selenio bajan en todos los grupos, los niveles más bajos se observan en el grupo de selenio parenteral y el que recibió sulfametazina. Los demás grupos bajan sus niveles sin diferencia entre ellos.

8.7.- Especies de *Eimeria* encontradas en los diferentes grupos de estudio al inicio del experimento y al finalizar éste

Se identificaron las especies de *Eimeria* al inicio del experimento, se encontraron 9 especies, las dos más frecuentes fueron *E. ninakohlyakimovae* y *E. jolchijevi*, al finalizar el experimento se hizo una determinación por grupo de estudio de las especies de *Eimeria* encontradas y se hizo una comparación respecto a las especies encontradas al inicio del estudio, éstas se expresaron en porcentajes (Cuadro 13).

Cuadro 13. Comparación de especies de *Eimeria* encontradas (expresado en porcentaje) al inicio del experimento en contraste con las encontradas al termino del estudio en cada uno de los grupos de estudio

Especie	Inico del experimento	Al final del experimento grupo bolo selenio	Al final del experimento grupo bolo sulfametazina	Al final del experimento grupo bolo sulfametazina más selenio	Al final del experimento grupo bolo placebo	Al final del experimento grupo selenio parenteral
<i>E. ninakohlyakimovae</i>	31	14	22	24	28	23
<i>E. caprovina</i>	11	25	4	44	11	12
<i>E. caprina</i>	11	42	44	25	26	24
<i>E. christenseni</i>	2	6	-	-	2	-
<i>E. arloingi</i>	8	12	17	7	22	16
<i>E. hirci</i>	0	1	4	-	-	4
<i>E. jolchijevi</i>	31	-	6	-	5	17
<i>E. alijevi</i>	5	-	3	-	4	4
<i>E. apsheronica</i>	1	-	-	-	-	-
Total	100	100	100	100	100	100

Como se puede observar la especie de *Eimeria* que más se encontró en los animales de estudio fue *E. caprina* seguida de *E. ninakohlyakimovae*, en contraste con *E. hirci* y *E. apsheronica* las menos encontradas en los cabritos utilizados para el experimento.

En el grupo al cual se le administró el bolo con la combinación de sulfametazina sódica más selenito de sodio, se observó el menor porcentaje de especies de *Eimeria spp.* en comparación con los demás grupos. De las especies encontradas al inicio del experimento solo se observan cuatro especies en este grupo al final del estudio, las cuales fueron: *E. ninakohlyakimovae*, *E. caprovina*, *E. caprina* y *E. arloingi*.

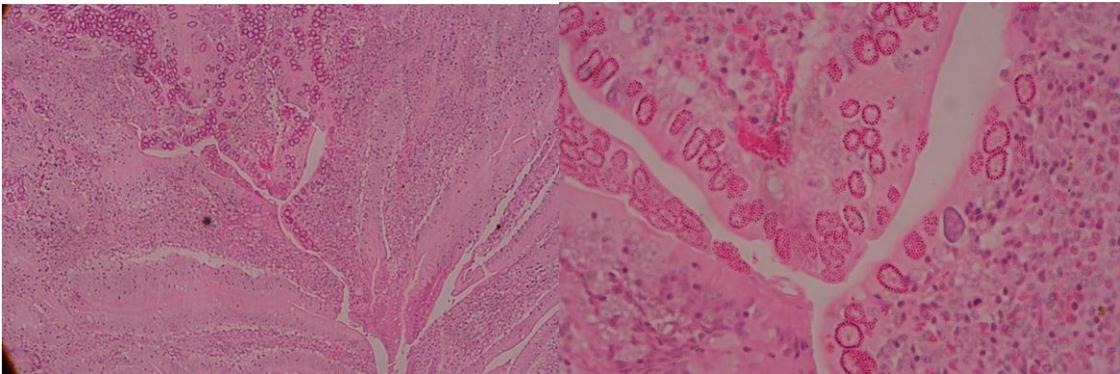
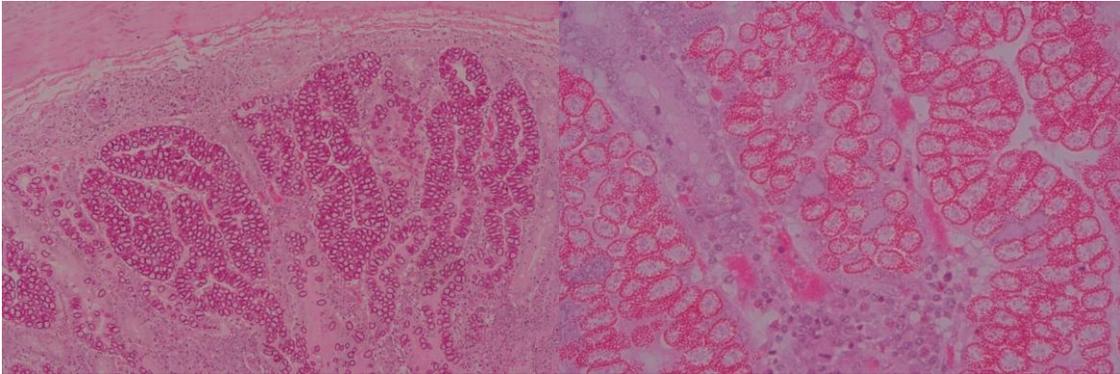
En el grupo de selenio parenteral y casi en la misma forma que en el caso del grupo con el bolo placebo, se observaron al final las mismas las especies encontradas al inicio del experimento a excepción de *E. christenseni* y *E. apsheronica*.

8.8.- Principales hallazgos histopatológicos encontrados en las muestras tomadas a los animales

Después de la necropsia de los animales, se tomaron muestras del tracto gastrointestinal, se procesaron estas muestras para incluirlas en parafina y posteriormente hacer cortes histológicos teñidos por la técnica de hematoxilina-eosina.

Las principales alteraciones histológicas que se observaron fueron pérdida moderada del epitelio intestinal y atrofia de las vellosidades. En duodeno se observaron zonas con atrofia vellositaria y algunas de estas se encontraban fusionadas entre ellas. Se observaron también las estructuras características de los estadios de *Eimerias spp.* conocidas como esquizontes. En el yeyuno se observaron esquizontes, infiltrado linfocitario intraepitelial y también atrofia vellositaria. En íleon se observaron vellosidades cortas y fusionadas con esquizontes y linfocitos intraepiteliales. En los nódulos mesentéricos no se presentaron cambios aparentes.

Figura 16. Hallazgos histopatológicos en las muestras de tejido intestinal caprino



IX.- Discusión

Se observó en este trabajo que el consumo semanal de alimento siempre se mantuvo de manera ascendente a excepción de la primera semana, donde disminuyó (en promedio 44 gramos) aunque no de forma significativa, tal vez debido al estrés del cambio de ambiente y/o la introducción de los animales a la jaula metabólica.

En el caso de los animales en jaula metabólica, por las condiciones de ésta, tenían menos riesgo de reinfección y por lo tanto mayor consumo, pero incluso en los animales que estaban en corral a nivel de piso mostraron en promedio un consumo de alimento semanal ascendente, lo cual indica que la infección y la cantidad de ooquistes no tuvo efecto en este trabajo sobre el consumo de alimento en las unidades experimentales.

Chávez, 2000, menciona en su trabajo, que el consumo de alimento diario de los animales tratados fue semejante por 20 días superior a los controles no tratados, y a partir del día 21 disminuyó drásticamente, debido posiblemente a una reinfección de los animales al agotarse la liberación del fármaco, lo cual no se observó en el caso de este trabajo.

En los animales que mostraron cuentas altas de ooquistes, no se observó que disminuyera el consumo de alimento. Berriataua *et. al.*, 1994 menciona que una eliminación alta de ooquistes no necesariamente es indicativo de enfermedad, ya que se tiene que considerar también las especies de *Eimeria* involucradas en la parasitosis en lo que se refiere a patogenicidad y por lo tanto daño a la mucosa intestinal de los animales.

En lo que se refiere a la ganancia de peso, se observó una disminución de peso entre la semana 0 y la semana 1, asociada al menor consumo de alimento, tal vez asociado al estrés del cambio de instalación, así como la ubicación de algunos animales en las jaulas metabólicas. No hubieron diferencias significativas ($p > 0.05$) entre las semanas 1, 2 y 3 y si entre la semana 4 con respecto a la 1 y 2 ($p > 0.05$), ya que la semana 4 es donde se observa el mayor consumo de alimento de los animales asociado a la edad e incremento de peso lo que conlleva a mayores necesidades de nutrientes y por lo tanto de alimento; observar en el Cuadro 9 y Figura 11.

En este trabajo se observó que las ganancias de peso no fueron muy destacadas, esto tal vez se deba a que entre los animales había cabritos muy pesados al inicio del experimento (21 kg) y muy pequeños (8 kg), estas diferencias al final del experimento fueron menores tal vez por consumo y crecimiento compensatorio por parte de los animales con menor peso.

Por su parte Chávez, 2000 con animales con infección natural, reportó una ganancia de peso promedio similar a la de este trabajo (1.15 kg). En este trabajo las ganancias promedio por grupo fueron para el grupo control 1.4 kg, grupo con bolo selenio 0.3 kg, grupo con bolo sulfametazina más selenio 0.9 kg, grupo con bolo sulfametazina 1.6 kg y finalmente el grupo al cual se le administró selenio en forma parenteral 1.6 kg.

Chávez menciona que una infección por *Eimeria* en animales destetados, tienen un efecto detrimental sobre el consumo y por consiguiente en la ganancia de peso; esto, asociado al estrés por el manejo y tipo de alojamiento pudo influir la ganancia de peso de los animales utilizados en este trabajo.

Faizal *et. al.*, 1999 evaluó ganancia de peso contra carga parasitaria, por nematodos gastroentéricos y *Eimeria spp.* en cabras en un sistema de producción extensivo en Sri Lanka y observó ganancias de peso promedio mensuales desde 1.28 kg a 1.92 kg en sus grupos de estudio, lo cual no está demasiado alejado de lo que se obtuvo en este trabajo a lo largo del mes, habría que considerar las diferencias en los sistemas en los cuales se mantuvo a los animales en los que Faizal evalúa animales como ya se mencionó en un sistema extensivo y en este trabajo se utilizaron jaulas metabólicas y corral, aun así es importante señalar las similitudes en ganancia de peso en lo que respecta a los dos trabajos.

La ganancia de peso, fue influida por el género, los machos tuvieron una mejor ganancia de peso que las hembras, una observación semejante señalaron Vignola *et. al.*, 2009, en corderos.

En lo que se refiere al control de la infección parasitaria, en la segunda y tercera semana de estudio se observó el efecto del fármaco sobre la cuenta de ooquistes por gramo de heces en los animales con tratamiento de sulfametazina y sulfametazina más selenio (cuadro 10), en estas dos semanas la cuenta de ooquistes para todos los animales fue de cero, excepto un animal que presentó 100 ooquistes por gramo de heces.

En la cuarta semana, 4 de 5 animales con el bolo de sulfametazina sódica más selenito de sodio seguían sin presentar ooquistes en sus respectivas muestras, sugiriendo un efecto sinérgico entre la sulfametazina y el selenio. Esta sinergia puede asociarse a la mejor liberación de sulfametazina en este bolo o a un mejor efecto del selenio en la respuesta inmune, considerando que los niveles de selenio en este grupo fueron mejores (cuadro 11).

En el trabajo de Chávez, 2000, se encuentra que los ooquistes disminuyen a partir de la segunda semana, igual que lo observado en este trabajo.

Gutiérrez *et. al.*, 2006, demuestran que en los grupos tratados con bolos intrarruminales de sulfametazina se redujo la excreción de ooquistes en contraste con los grupos no tratados. Estos resultados confirman la utilidad de los bolos ensayados, en particular en condiciones en que por las características geográficas, zonas áridas y semiáridas o socioeconómicas de los productores no se puede medicar ni en agua ni en suplementos alimenticios.

Taylor, 2010, menciona que es difícil estimar el grado de parasitosis y su importancia con la cuenta de ooquistes por gramo de heces en los animales, ya que muchos factores tienen influencia sobre el número de ooquistes y el número de estos varía con la especie. A medida que el animal envejece, desarrolla inmunidad hacia el parásito, lo que reduce la fecundidad de los ooquistes y esto a su vez hace que la determinación de la carga parasitaria sea poco confiable. Una cuenta de ooquistes baja no necesariamente es indicativa de una baja infección, ya que el parásito puede estar recién establecido. Desafortunadamente, con las especies más patógenas de coccidias, los signos clínicos tal vez aparezcan durante la fase asexual o cuando la producción de ooquistes ha comenzado, así que una cuenta baja o negativa de ooquistes en el McMaster no indica que el diagnóstico clínico sea incorrecto.

En el trabajo de Chávez, 2000, en donde se evaluaron dos diferentes formulaciones de bolos intrarruminales con sulfametazina sódica para el control de la coccidiosis caprina en una infección natural, un bolo que se utilizó, tenía

una formulación similar a la de este estudio y se lograron concentraciones altas (entre 10-25 $\mu\text{g/ml}$) en plasma por solo 8 días, similares a lo observado en este trabajo con el bolo de solo sulfametazina, mientras que con bolo de sulfametazina más selenio, las concentraciones plasmáticas de sulfametazina se mantuvieron en promedio más altas incluso en la cuarta semana (0.06742 $\mu\text{g/ml}$ de muestra en contraste con el bolo de solo sulfametazina que tuvo en promedio 0.0039 $\mu\text{g/ml}$ de muestra), lo que sugiere que la formulación con sulfametazina más selenio determinó una liberación más prolongada del fármaco.

En lo que se refiere a selenio, Pérez, 2007 menciona en su trabajo que el selenito y selenato de sodio son igualmente efectivos para la suplementación en animales, pero el selenato es preferido por ser de toxicidad más baja y menos irritante en la inyección. Como se mencionó antes el selenito y selenato son metabolizados de la misma forma por el animal.

Se observó que los niveles plasmáticos de selenio se aumentan después de la administración de los bolos que contenían selenio dentro de sus formulaciones, lo cual no fue tan evidente en el grupo al cual se le administró selenio de forma parenteral, tal vez debido a que la dosis recomendada implica una subdosificación quizás para evitar el riesgo de toxicidad y muerte de los animales. Ramírez-Bribiesca cita a Morand-Fehr, 1981 y Harris en 1987 que mencionan que las concentraciones normales de selenio en suero caprino son

de 0.1 ppm. A excepción del grupo al cual se le administró selenio parenteral, los demás grupos empiezan el experimento con niveles menores a 0.1 µg/g.

El grupo que mantuvo más tiempo niveles altos de selenio en plasma fue el que recibió el bolo con sulfametazina más selenio. Tal vez haya una sinergia entre estos dos elementos, ya que de la misma forma se observó que los niveles de sulfametazina se mantienen por más tiempo en este grupo comparado con el grupo con solo sulfametazina.

Existen diferencias en las concentraciones de selenio plasmático en las unidades experimentales después de haber sido tratados con los bolos intrarruminales de selenio, sulfametazina-selenio y los animales tratados con selenio parenteral. Las diferencias solo se pudieron apreciar en las tres primeras semanas después de haber administrado el bolo.

En la semana 4 los niveles plasmáticos de selenio bajan en todos los grupos, los niveles más bajos se observan en el grupo de selenio parenteral y el que recibió el bolo de sulfametazina. Los demás grupos bajan sus niveles sin diferencia entre ellos, esto tal vez debido a que el bolo dejó de liberar selenio por lo que se redujeron los niveles del mineral en plasma.

Cabe señalar que el selenio se presenta en plasma en una cantidad menor a la mitad de la que está contenida en los eritrocitos, pero los análisis que se realizan en plasma muestran de una manera más rápida las oscilaciones que se presentan cuando hay variaciones en la ingestión (Pérez, 2007).

Se identificaron en total 9 especies de *Eimeria spp.*, las dos especies más encontradas fueron *E. caprina* y *E. ninakolhyakimovae*, ambas señaladas como inductoras de cuadros severos de coccidiosis, también se encontró en gran cantidad a *E. jolchijevi* (Chartier y Praud, 2012).

En algunos grupos se observa que algunas especies observadas al inicio del experimento no se encontraron al final del estudio, esto tal vez asociado al tratamiento o al ciclo de vida del parásito al momento de la toma de muestra. En lo que se refiere a *E. apsheronica* sólo se encontró al inicio del experimento, mientras que *E. hirci* no se encontró al inicio del experimento, pero si después en los grupos con el bolo selenio y el bolo sulfametazina respectivamente, esto tal vez debido a que el ciclo de este parásito no había sido completado dentro del animal y por lo tanto todavía no se eliminaban ooquistes en las heces de estos animales.

En el grupo de selenio parenteral y casi en la misma forma que en el caso del grupo con el bolo placebo, se observaron al final las mismas las especies encontradas al inicio del experimento a excepción de *E. christenseni* y *E.*

apsheronica. En el caso del grupo de selenio parenteral pudo deberse a que este grupo se encontraba en corral en piso, lo que podría haber facilitado la re-infección de los animales por parte del parásito, mientras que en caso del grupo con el bolo placebo se confirma que este tratamiento no tuvo ninguna influencia sobre la carga parasitaria de los animales que se encontraban dentro de este grupo.

Balicka-Ramisz, 1999, encontró en Polonia, previo al tratamiento, casi las mismas especies que se encontraron en este trabajo a excepción de *Eimeria hirci*, la cual fue encontrada en este estudio luego del tratamiento, lo que permite suponer que estas especies son comunes en las cabras, independientemente de su localización geográfica es posible que su manifestación pueda depender de interacciones entre especies en infecciones mixtas. Por otro lado, Chartier y Paraud en 2012 aunque presentan trabajos en donde se encuentran las especies dependiendo el área geográfica de estudio, mencionan que la coccidiosis en los pequeños rumiantes tiene una localización mundial y es complicado decir si existe una distribución geográfica en particular con respecto a las especies de *Eimeria* que infectan a los caprinos.

Por otra parte, también se observaron cambios atribuibles a la presencia del parásito principalmente en yeyuno e íleon, como lo observó en su trabajo Chávez, 2000, la presencia de eosinófilos se considera un indicador del establecimiento de respuestas inmunes a parásitos, así como la presencia de

linfocitos en el epitelio intestinal. La atrofia vellositaria y la fusión de algunas de estas vellosidades puede atribuirse a la infección por el parásito que lesiona gravemente el epitelio intestinal. De la misma forma que Chávez, en este trabajo no se observaron cambios en nódulo linfático, ni presencia del parásito en el tejido linfático y tampoco cambios atribuibles al parásito en abomaso. Estos cambios fueron más evidentes en los grupos placebo y selenio parenteral este último con las mayores cargas parasitarias.

Los bolos intrarruminales tienen la ventaja de proporcionar la sustancia que esté conteniendo (en este caso selenito de sodio y la sulfametazina sódica) por periodos más prolongados de tiempo que cuando se suplementa en forma parenteral, por lo que pueden resultar más seguros por ejemplo en la prevención de la deficiencia de selenio y se minimiza el riesgo de toxicidad. Sin embargo, es posible que los animales regurgiten el bolo, lo partan y lo deglutan nuevamente, liberando selenio en forma más rápida. La asociación de sulfametazina más selenio mejoró la liberación de los dos conjuntamente.

Con la aplicación de bolos intrarruminales, se busca reducir la frecuencia de tratamientos y de la mano de obra para el manejo de los animales, que el tratamiento sea eficiente, que disminuya los efectos traumáticos para el animal, que ofrezca disponibilidad por periodos prolongados y que disminuya los efectos colaterales al mínimo, en particular la posible intoxicación.

X.- Conclusiones

La administración de bolos intrarruminales de liberación lenta con sulfametazina sódica y selenito de sodio en cabritos tendieron a disminuir la cuenta de ooquistes en forma más efectiva que el uso de bolos solo con sulfametazina o solo con selenito de sodio ($P \leq 0.05$) por lo que pudieran ser considerados más efectivos para controlar la coccidiosis en cabras.

Los niveles de selenio en plasma, fueron más altos en el grupo al cual se le administró el bolo de sulfametazina sódica más selenito de sodio. No se observaron efectos adversos en los animales tratados con los bolos intrarruminales de sulfametazina, selenito de sodio y la combinación de sulfametazina sódica más selenito de sodio.

Se puede concluir que el bolo intrarruminal con sulfametazina sódica más selenito de sodio tiende a ser más eficaz para controlar la coccidiosis en cabritos y aumentar los niveles plasmáticos de selenio.

XII.- Bibliografía

Abd El Ghany. Deficiencia y suplementación de selenio en pequeños rumiantes. Tesis para obtener el grado de doctor en ciencias. Programa de maestría en ciencias de la producción y de la salud animal. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, 2007^a.

Abd El Ghany, López R, Revilla A, Ramirez E, Tortora J. The relationship between fetal and maternal selenium concentrations in sheep and goats. Small Rumin Res. 2007;174-180; 73; ^b.

Abd El Ghany, Tórtora JL. The importance of selenium and the effect of its deficiency in animal health. Small Rumin. Res. 2010; 89;185-192.

Abd El Ghany, López R, Revilla A, Ramirez E, Tórtora J. Effect of pre- and postpartum selenium supplementation in sheep. J. Anim Vet. Adv. 2008;7;61-67.

Alba F. Manual de prácticas de parasitología veterinaria. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Universidad Nacional Autónoma de México. 2003.

Aguilar MD. Desarrollo de métodos analíticos y estudios de estabilidad para la sulfametazina sódica en materia prima y plasma. Desarrollo y validación de un método analítico para evaluar la estabilidad de sulfametazina sódica por CLAR.

Informe de servicio social para obtener el grado de química farmacéutica bióloga. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM. 1998.

Amador GE. Fabricación de un bolo de liberación prolongada con sulfametazina sódica para el tratamiento de la coccidiosis en cabras. Tesina para obtener el grado de químico farmacéutico biólogo. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM. México D.F. 1999.

Amador E. Desarrollo de un bolo intrarruminal para la liberación prolongada de yodo y selenio y su evaluación en el ganado bovino. Tesis para obtener el grado de maestro en ciencias. Programa de maestría en ciencias de la producción y de la salud animal. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, 2005.

Arbiza ASI. Producción de caprinos: Capítulo Sanidad. AGT Editor S. A. México D.F. 1986;563-565.

Arteel E, Sies H. The biochemistry of selenium and glutathione system. Environ. Toxicol. Pharmacol. 2001;10;153-158.

Balicka-Ramisz A. Studies on coccidiosis in goats in Poland. Vet. Parasitol. 1999;81;347-349.

Behrendt JH, Ruiz A, Zahner H, Taubert A, Hermosilla. Neutrophil extracellular trap formation as innate immune reactions against the apicomplexan parasite *Eimeria bovis*. Vet. Immunol. Immunopathol. 2010;133;1-8.

Behrendt JH, Hermosilla C, Hardt M, Failing K, Zahner H, Taubert A. PMN-mediated immune reactions against *Eimeria bovis*. Vet. Parasitol. 2008;151;97-109.

Berriatua E, Gree LE, Morga KL. A descriptive epidemiological study of coccidiosis in early lambing housed flocks. Vet. Parasitol. 1994;54;337-351.

Boyazoglu PA, Jordan RM, Meade RJ. Sulfur-Selenium-Vitamin E interrelations in Ovine nutrition. J. Anim. Sci. 1967;26;1390-1396.

Busto V.H. Cinética del selenio en vacas lecheras del trópico a partir de bolos intrarruminales con selenito de sodio. Tesis para obtener el grado de maestría en ciencias. Programa de maestría en ciencias de la producción y de la salud animal. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM, 2007.

Catchpole J, Norton CC, Gregory MW. Immunisation of lambs against coccidiosis. Vet. Rec. 1993;132;56-59.

Chartier C, Paraud C. Coccidiosis due to *Eimeria* in sheep and goats, a review. Small Rumin. Res. 2012;103;84-92.

Chávez, ÓC.; De Lucas, J de L, López, RL, Tórtora, JT. Utilización de bolos ruminales de liberación de sulfametazina sódica en el control de la coccidiosis ovina. *Arq. ciên. vet. zool. UNIPAR*, 8;2005;147-153.

Chávez O. Evaluación en la utilización de bolos intrarruminales de lenta liberación de sulfametazina sódica en el control de la coccidiosis caprina. Programa de maestría en ciencias de la producción y de la salud animal. Tesis para obtener el grado de maestro en ciencias. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, 2000.

Colditz IG, Watson DL, Gray GD, Eady SJ. Some relationships between age, immune responsiveness and resistance to parasites in ruminants. *International J. Parasitol.* 1996;26;869-877.

Combs GF, Gray WP. Chemopreventive agents: Selenium. *Pharmacol. Ther.* 1998;79;179-192.

Cordero del Campillo M. *Parasitología veterinaria*. McGraw-Hill Interamericana. Madrid, España, 1999.

Cuellar JA. Parasitosis del aparato digestivo. En: Principales enfermedades de los ovinos y caprinos. Edit. Por Pijoán P. y Tórtora J.. México D. F. 1986;103-118.

Cuellar JA. La coccidiosis ovina, una enfermedad que limita la producción y es causa de mortandad de corderos. Fortalecimiento del sistema productivo ovinos. Tecnologías para Ovinocultores 2008.

Cuquerella AM. Tratamiento y Control. Eimeriosis Ovinas. Revista Ovis. Julio. Madrid España. 1996;45;49-58.

De la Fuente C, Alunda JM, A quantitative study of *Eimeria* infections of goats from central Spain. Vet. Parasitol. 1992;41;7-15.

DeWees MH. Coccidiosis in dairy goats. Dairy Goats J. 1983;61;288-289.

Dhur A, Galan P, Hercberg S. Relationship between selenium, immunity and resistance against infection. Comp. Biochem. Physio. 1990;96;271-280.

Dodig S, Cepelak I. The facts and controverses about selenium. Acta Pharm. 2004;54;261-276.

Edwards LJ, Overend DJ, Ellis KJ. Selenium supplementation: Confirmation of an effective 5-year delivery system for sheep. *Small Rumin. Res.* 2011;95;184-184.

Faizal ACM, Rajapakse RPVJ, Jayasinghe SR, Rupasinghe V. Prevalence of *Eimeria spp.* And gastrointestinal nematodes versus weight gains in treated goats raised in the dry areas of Sri Lanka. *Small. Rumin. Res.* 1999;34;21-25.

Fayer, R. Epidemiology of protozoan infections: The coccidia. *Vet. Parasitol.* 1980;6;75-103.

Florey K. Analytical profiles of drug substances. Volume 7. Editorial Academic press New York, United States of America, 1978.

Finch JM, Turner RJ. Enhancement of ovine lymphocyte responses: a comparison of selenium and vitamin E supplementation. *Vet. Immunol. Immunophatol.* 1989;23;245-256.

Finch JM, Turner RJ. Effects of selenium and vitamin E on the immune responses of domestic animals. *Res. Vet. Sci.* 1996;60;97-106.

Fitzgerald PR. The economic impact of coccidiosis in domestic animals. *Adv. Med. Sci. Comp. Med.* 1980;24;121-143.

Gabryszuk M, Klewec J. Effect of injecting 2- and 3- year-old ewes with selenium and selenium-vitamin E on reproduction and rearing of lambs. *Small Rumin. Res.* 2002;43;127-132.

Gauly M, Reeg J, Bauer C, Erhardt. Influence of production systems in lambs on *Eimeria* oocyst output and weight gain. *Small Rumin. Res.* 2004;55;159-167.

García J. Causas y factores relacionados con la muerte de cabritos en el altiplano mexicano. Tesis para obtener el grado de maestro en ciencias. Programa de maestría en ciencias de la producción y de la salud animal. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM. 2011.

Gauly M, Reeg J, Bauer C, Erhardt G. Influence of production system in lambs on the *Eimeria* oocyst output and weight gain. *Small Rumin. Res.* 2004;55;159-167.

Gaytan G. Comparación de la biodisponibilidad de selenito de sodio y de selenio orgánico en bolos intrarruminales de lenta liberación en ganado ovino. Tesis para obtener el grado de maestro en ciencias. Programa de maestría en ciencias de la producción y de la salud animal. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, 2005.

González MR. Estudio de biodisponibilidad y de los parámetros farmacocinéticas de bolos de sulfametazina sódica en ovinos. Tesis para obtener el grado de maestro en ciencias. Programa de maestría en ciencias de la producción y de la salud animal. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, 2005.

Gómez M. Desarrollo de un método espectrofotométrico confiable para cuantificar la cantidad de sulfametazina sódica liberada en el proceso de disolución de bolos de liberación controlada. Tesis para obtener el grado de química farmacéutica bióloga. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, 1998.

Gregory MW, Joyner LP, Catchpole J, Norton CC. Ovine coccidiosis in England and Wales. *Vet. Rec.* 1980;106:461-462.

Gutierrez E, Rodriguez RI, Torres JFJ, Tórtora J, López R, Ramirez GT, Aguilar A. Effect of a sustained-release intraruminal sulfamethazine bolus on *Eimeria* spp. Oocyst output and weight gain of naturally infected lambs in the Mexican tropics. *Small Rumin. Res.* 2006;22:242-248.

Haenlein GFW, Anke M. Mineral and trace animal element research in goats: A review. *Small Rumin. Res.* 2011;95:2-19.

Hall JA, Van Saun RJ, Nichols T, Mosher W, Pirelli G. Comparison of selenium status in sheep after short-term exposure to high-selenium-fertilized or mineral supplement. *Small Rumin. Res.* 2009;82;40-45.

Hansen JC, Deguchi Y. Selenium and fertility in animals and man – A review. *Acta Vet. Scand.* 1996;36;19-30.

Hernández ES. Validación de los métodos de digestión ácida en horno de microondas para la determinación de selenio en leche y plasma. Tesis para obtener el grado de química farmacéutica bióloga. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, 2005.

Hermosilla C, Bürger H-J, Zahner H. T cell responses in calves to a primary *Eimeria bovis* infection: phenotypical and functional changes. *Vet. Parasitol.* 1999;84;49-64.

Hermosilla C, Zahner H, Taubert A. *Eimeria bovis* modulates adhesion molecule gene transcription in and PMN adhesion to infected bovine endothelial cell. *Vet. Parasitol.* 2006;36;423-431.

Hidalgo AMR, Cordero del Campillo M. Ciclo biológico y Epidemiología. *Eimeriosis ovinas. Resvista Ovis*, Julio. Madrid, España. 1996;45;19-29.

Holben DH, Smith AM. The diverse role of selenium within selenoproteins: A review. J. Am. Diet. Ass. 1999;99;836-843.

Ibarra F, Alacala Y. Interleukin-4 downregulates the goat beta-defensin-2 gene in caprine intestinal epithelial cells infected with *Eimeria spp.* Abstracts / Vet. Immunol. Immunopathol. 2009;128;211-347.

James LF, Panter KE, Stegelmeier L. Selenium. Which form is best for lambs. *Agricul. Res.* September 2006.
<http://www.ars.usda.gov/is/ar/archive/sep06/lamb0906.htm>

Jaimes J. Evaluación de sales de selenio orgánico y bolos intrarruminales de sales de selenio inorgánico. Tesis para obtener el grado de maestro en ciencias. Programa de maestría en ciencias de la producción y de la salud animal. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, 2009.

Jolley WR, Berdsley KD. Ruminant Coccidiosis. *Vet Clin Food Anim.* 2006;22;613-621.

Juniper DT, Phipps RH, Ramos-Morales E, Bertin G. Effects of dietary supplementation with selenium enriched yeast or sodium selenite on selenium tissue distribution and meat quality in lambs. *Anim. Feed Technol.* 2009;149;228-239.

Kanyari PWN. *Eimeria apsheronica* in the goat: endogenous development and host cellular response. International J. Parasitol. 1990;20;625-630.

Kendall NR, Mackenzie AM, Telfer SB. Effect of a copper, cobalt and selenium soluble glass bolus given to grazing sheep. Livestock Production Science. 2001;68;31-39.

Kendall NR, McMullen S, Green A, Rodway RG. The effect of a zinc, cobalt and selenium soluble glass bolus on trace elements status and semen quality of ram lambs. Animal Reproduction Science. 2000;62;277-281.

Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Wishe H, Cohen MW, Stotzky G. Supplementation with selenium augments the function of natural killer and lymphokine-activated killer cells. Biol. Trace Elem. Res. 1996;52;227-239.

Koller LD, Exon JH, Talcott PA, Osborne CA, Heningsen GM. Immune responses in rats supplemented with selenium. Clin. Exp. Immunol. 1986;63;570-576.

Köhrle J, Gärtner R. Selenium and thyroid. Best Pract. Res. Clin. Metabolism. 2009;23;815-827.

Kumar N, Garg AK, Dass RS, Chaturvedi VK, Mudgal V, Varshney VP. Selenium supplementation influences growth performance, antioxidants status and immune response in lambs. *Anim. Feed Sci. Technol.* 2009;153;77-87.

Lang M, Kann M, Zahner H, Taubert A, Hermosilla C. Inhibition of host cell apoptosis by *Eimeria bovis* sporozoites. *Vet. Parasitol.* 2009;160;25-33

Levine DN. Tratado de parasitología veterinaria. Ed. Acribia Zaragoza España, 1978.

Li-guang S, Ru-jie Y, We-bin Y, Wen-juan X, Chun-xiang Z. Effect of elemental nano-selenium on semen quality, glutathione peroxidase activity, and testis ultrastructure in male Boers goats. *Anim. Reprod. Sci.* 2010;118;248-254.

Lutz K, Schmitt S, Linder M, Hermosilla. *Eimeria bovis*-Induced modulation of host cell proteome at the meront I stage. *Molecular and biochemical parasitology.* 2011;175;1-9.

Mahmoud OM, Haroun EM, Sulman A. Hepato-biliary coccidiosis in a dairy goat. *Vet. Parasitol.* 1994;53;15-21.

Meschy F. Recent progress in the assessment of mineral requirements of goats. *Liv. Prod. Sci.* 2000;64;9-14.

McKenzie RC, Rfferty TS, Beckett GJ. Selenium: an essential element for immune function. *Immunology today*. 1998;19;342-345.

Moreno EC. Diagnóstico de la deficiencia y evaluación de la respuesta a la suplementación parenteral de selenio utilizando dosis de 0.25 y 0.35 mg/kg en aplicación única en cordero de la región del Valle del Mezquital en el Estado de Hidalgo. Tesis para obtener el grado de médico veterinario zootecnista. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, 2002.

Mulhern SA, Taylor GL, Magruder LE, Vessey AR. Deficient levels of dietary selenium suppresses the antibody response in first and second generation mice. *Nutr. Res*. 1985;5;201-210.

National Research Council. Nutrients Requirements of mall Ruminants. National Academy Press, Washington, DC. 2007.

Olssen U. Glutathione peroxidase activities during selenium depletion of adult female rats and during selenium repletion of their offspring. *J. Nutr. Biochem*. 1990;1;143-147.

Pérez VV, Covarrubias MS. Frecuencia y tipificación del género *Eimeria* en tres razas caprinas. Tesis para obtener el grado de médico veterinario zootecnista. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, 1983.

Pérez EF. Estudio de perfiles de selenio en sangre y líquido ruminal de bolos de selenato de bario. Servicio social titulación para obtener el grado de: química farmacéutica bióloga. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, 2007.

Petrie H, Klassen LW, Klassen PS, O'Dell JR, Kay HD. Selenium and immune response. 2. Enhancement of murine cytotoxic T-lymphocyte and natural killer cell cytotoxic in vivo. *J. Leukoc. Biol.* 1989;45;215-220.

Phipps RH, Grandison AS, Jones AK, Juniper DT, Ramos-Morales E, Bertin G. Selenium supplementation of lacting dairy cows: effects on milk production and total selenium content and speciation in blood, milk and cheese. *Animal.* 2008;1-9.

Quiroz RH. Parasitología y enfermedades parasitarias de los animales domésticos. Uteha, Noriega ediciones. México D.F. 1999.

Ramírez-Bribiesca JE, Tórtora JL, Hernandez LM, Huerta M. Main causes of mortalities in dairy goats kids from the Mexican plateau. *Small Rumin. Res.* 2001;21;77-80.

Ramírez-Bribiesca JE, Tórtora JL, Huerta M, Hernández LM, López R, Crosby MM. Effect of selenium-vitamin E injection in selenium-deficient dairy goats and kids on the Mexican plateau. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 2005;57;77-84.

Reeg KJ, Gaulty M, Bauer C, Mertens C, Erhardt G, Zahner H. Coccidial infections in housed lambs: oocyst excretions, antibody levels and genetic influences on the infection. *Vet. Parasitol.* 2005;127:209-219.

Revilla A, Ramírez E, López R, Hernández LM, Tórtora J, García E, Cruz RG. Suplemento de selenio con bolos intrarruminales de selenito de sodio en ovinos. *Agrociencia.* 2008;42:629-635.

Robles SM. Desarrollo y validación de procesos farmacéuticos: desarrollo de una formulación de inyectable de lenta liberación de selenito de sodio vía subcutánea. Servicio social titulación para obtener el grado de química farmacéutica bióloga. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, 2006.

Rodríguez A. Validación del proceso de fabricación de bolos intrarruminales de selenio inorgánico. Tesis para obtener el grado de químico farmacéutico biólogo. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, 2006.

Ruiz A, Behrendt JH, Zahner H, Hermosilla C, Pérez D, Matos L, Muñoz MC, Molina JM, Taubert A. Development of *Eimeria ninakohlyakimovae* *in vitro* in primary and permanent cells lines. *Vet. Parasitol.* 2010;173:2-10.

Sarabia M. Desarrollo de un bolo intrarruminal de liberación prolongada con selenio inorgánico de levaduras para bovinos productores de leche. Tesis para

obtener el grado de maestro en ciencias. Programa de maestría en ciencias de producción y de la salud animal. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, 2004.

Shi L, Xun W, Yue W, Zhang C, Ren Y, Shi L, Wang Q, Yang R, Lei F. Effect of sodium selenite, Se-yeast and nano-elemental selenium on growth performance, Se concentration and antioxidants status in growing male goats. *Small Rumin. Res.* 2011;96:49-52.

Smith MC, Sherman DM. *Goat Medicine. Protozoal Diseases.* Edit. Lea y Febiger. Philadelphia, U.S.A. 1994;312-319.

Soulsby E.J.L. *Parasitología y enfermedades parasitarias en los animales domésticos.* Nueva editorial interamericana S.A. de C.V. México D.F. 1988.

Sumano LH, Ocampo CL. *Farmacología veterinaria.* Edit. McGraw-Hill. México D. F. 1991.

Tacher SAJ. *Utilización de bolos de sulfametazina intrarruminal en el control de la coccidiosis en cabritos.* Tesis para obtener el grado de médico veterinario zootecnista. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, 1994.

Tacher SAJ, Cuellar JA, López R, Bermúdez J, Tórtora JL. Control de coccidiosis en cabritos empleando bolos intrarruminales de sulfametazina. Memorias del Congreso Int. en Producción Caprina X Reunión Nacional sobre Caprinocultura. 17-20 Octubre. Zacatecas, Zac., México. 169-171;1995.

Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. The antioxidant role of selenium and seleno-compounds. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2003;57;134-144.

Taubert A, Zahner H, Hermosilla C. Dynamics of immunomodulatory genes in endothelial cells infected with different coccidian parasites. *Vet. Parasitol.* 2006;142;214-222.

Taubert A, Hermosilla C, Sühwold A, Zahnner H. Antigen-induced cytokine production in lymphocytes of *Eimeria bovis* primary and challenge infected calves. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2008;126;309-320.

Taubert A, Behrendt JH, Sühwold A, Zahnner H, Hermosilla C. Monocyte and macrophage immune reactions against *Eimeria bovis*. *Vet. Parasitol.* 2009;164;141-153.

Taylor MA. Parasitological examinations in sheep health management. *Small Rumin. Res.* 2010;92;120-125.

Trujeque AB. Desarrollo de métodos analíticos y estudio de estabilidad para sulfametazina sódica en materia prima y plasma. Desarrollo y validación de un método analítico para la cuantificación de sulfametazina en plasma de cabra por CLAR. Tesis para obtener el grado de química farmacéutica bióloga. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, 1998.

Valadez JC. Comparación de la forma orgánica e inorgánica de suplementación de selenio sobre la toxicidad en ovinos. Tesis para obtener el grado de maestro en ciencias. Programa de maestría en ciencias de producción y de la salud animal. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, 2005.

Vandamme TF, Ellis KJ. Issues and challenges in developing ruminal drug delivery systems. *Advance Drug Delivery Reviews*. 2004;56;1415-1436.

Varela E. Desarrollo de un método por electroforesis capilar para cuantificar seleno aminoácidos en fluido en masa bacteriana ruminal. Tesis para obtener el grado de química farmacéutica bióloga. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, 2005.

Vignola G, Lambertini L, Mazzone G, Giammarco M, Tassinari M, Martelli G, Bertin G. Effects of selenium source and level of supplementation on the performance and meat quality of lambs. *Meat Science*. 2009;81;678-685.

Wang C, Liu Q, Yang WZ, Dong Q, Yang XM, He DC, Zhang P, Dong KH, Huang YX. Effects of selenium yeast on rumen fermentation, lactation performance and feed digestibility in lactating dairy cows. *Livestock Science*. 2009;126;239-244.

Whanger PD, Weswig PH, Oldfield JE. Selenium, sulfur and nitrogen levels in ovine rumen microorganism. *J. Anim. Sci.* 1978;46;515-519.

Yabin D, Menchu L, Shenxing Z, Aoqi F. Hepatic coccidiosis in the goat. *Int. J. Parasitol.* 1991;21;381-382.

Zervas G. Treatment of dairy sheep with soluble glass boluses containing copper, cobalt and selenium. *Anim. Feed Sci. Technol.* 1988;19;79-83.

XIII.- Anexos

Consumo de alimento por animal y por grupo de estudio

Grupo	Tipo de alojamiento	Animal	Sexo	Semana 0 (previo al ensayo)			Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
				Consumo en gramos	Media	Error estandar	Consumo en gramos	Media	Error estandar	Consumo en gramos	Media	Error estandar	Consumo en gramos	Media	Error estandar	Consumo en gramos	Media	Error estandar
Control	Jaula metabólica	21	H	3500	3500	0	3495.9	3494.98	2.788	4706	4791.28	296.716	6188.2	6373.42	465.655	6741.6	7712.8	639.883
		131	M	3500			3497			5237.4			6978.4			8354.1		
		15	H	3500			3496.8			4931.4			6593.9			8124.1		
		13	M	3500			3490.2			4566.1			6380			7907.5		
		87	H	3500			3495			4521.4			5726.6			7436.7		
Selenio	Jaula metabólica	34	H	3500	3500	0	3147.5	3320	215.929	4072.2	4459.08	483.883	5771.2	6145.04	461.393	7209.9	7369.6	331.379
		26	H	3500			3459.5			4622.4			5678.6			7225.3		
		33	H	3500			3464.9			4386.6			6019.6			7013.4		
		19	H	3500			3498.6			5203.4			6549.9			7854.8		
		28	H	3500			3029.5			4010.8			6705.9			7544.6		
Sulfametazina_Selenio	Jaula metabólica	91	M	3500	3500	0	3432	3469.58	29.283	5092.7	4885.46	294.959	6416.8	6281.02	282.315	7572.7	7631.32	624.983
		20	H	3500			3495.6			5040			6482.3			8131.4		
		12	H	3500			3444.3			4666.1			6041.9			8375		
		25	M	3500			3491.4			5148.1			6546.6			6875.1		
		114	H	3500			3484.6			4480.4			5917.5			7202.4		
Sulfametazina	Jaula metabólica	24	H	3500	3500	0	3498	3491.22	14.695	5205	5127.3	147.562	6990.7	6710.68	271.669	8313.9	8080.68	419.413
		11	M	3500			3498			4873.7			6527			7371.8		
		241	H	3500			3496.1			5169.7			6647.9			8094.8		
		22	M	3500			3465			5130.1			6395.1			8170		
		85	M	3500			3499			5249			6992.7			8452.9		
Selenio parenteral	Corral en piso de concreto	980	M	3500	3500	0	3496.5	3496.5	0.000	5190	5190	0.000	6995.4	6995.4	0.000	8130.1	8130.1	0.000
		89	M	3500			3496.5			5190			6995.4			8130.1		
		23	M	3500			3496.5			5190			6995.4			8130.1		
		16	H	3500			3496.5			5190			6995.4			8130.1		
		36	H	3500			3496.5			5190			6995.4			8130.1		

Peso por animal y por grupo experimental

Grupo (bolo)	Tipo de alojamiento	Animal	Sexo	Semana cero (previo al ensayo)			Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
				Consumo en gramos	Media	Error estandar	Consumo en gramos	Media	Error estandar	Consumo en gramos	Media	Error estandar	Consumo en gramos	Media	Error estandar	Consumo en gramos	Media	Error estandar
Peso (kg)																		
Control	Jaula metabólica	21	H	14	14.7	3.70	12.5	13.2	3.72	13	13.8	3.72	14	14.9	4.36	15.5	16.1	4.38
		131	M	21			19.5			20			22.5			23.5		
		15	H	12			11			11.5			12			14		
		13	M	14.5			13			14			14			15.5		
		87	H	12			10			10.5			12			12		
Selenio	Jaula metabólica	34	H	10.5	13.3	2.22	7.5	10.8	2.54	8	11.8	2.59	8.5	12	2.42	10	13.6	2.36
		26	H	13			10.5			12			13			14.5		
		33	H	12			9.5			11			10.5			12.5		
		19	H	15			12.5			13			14			15.5		
		28	H	16			14			15			14			15.5		
Sulfametazina_Selenio	Jaula metabólica	91	M	14.5	13	3.48	12.5	11.3	3.44	12.5	11.6	3.23	14	12.1	3.38	15	13.9	3.63
		20	H	12			10.5			11			11.5			13		
		12	H	13			11			11.5			11			14.5		
		25	M	17.5			16			16			16.5			18.5		
		114	H	8			6.5			7			7.5			8.5		
Sulfametazina	Jaula metabólica	24	H	18	13.6	2.82	16	12.2	2.59	16	12.3	2.54	16.5	13.8	2.82	18.5	15.2	3.23
		11	M	14			12			12			15.5			16		
		241	H	10.5			9			9			9.5			10.5		
		22	M	13.5			11			11.5			12.5			13.5		
		85	M	12			13			13			15			17.5		
Selenio parenteral	Corral en piso de concreto	980	M	13.8	13.86	3.54	12	13.4	3.38	13	13.3	4.09	14	14.3	4.04	15.5	15.5	3.77
		89	M	19.5			19			20			20.5			21		
		23	M	10			10			10			10.5			12		
		16	H	14			13.5			13.5			15.5			17		
		36	H	12			12.5			10			11			12		

Carga parasitaria por animal y por grupo de estudio

Grupo (bolo)	Tipo de alojamiento	Animal	Sexo	Semana 0	Media	Error estandar	Semana 1	Media	Error estandar	Semana 2	Media	Error estandar	Semana 3	Media	Error estandar	Semana 4	Media	Error estandar
				(previo al ensayo)														
Carga parasitaria (opgh)																		
Control	Jaula metabólica	21	H	200	440	405	1200	18210	15858	350	16218	28292	850	1390	1178	24600	14390	13995
		131	M	1150			25500			66050			3250			8100		
		15	H	250			35100			0			550			2800		
		13	M	400			27900			2540			450			33650		
		87	H	200			1350			12150			1850			2800		
Selenio	Jaula metabólica	34	H	550	650	474	19700	5480	8034	9150	37780	71786	1400	3168	4991	700	9660	10121
		26	H	700			3300			5300			1440			7650		
		33	H	500			2400			166100			12050			14800		
		19	H	1400			1900			1550			750			700		
		28	H	100			100			6800			200			24450		
Sulfametazina_Selenio	Jaula metabólica	91	M	10900	10010	7893	16500	7300	6862	0	0	0	0	20	45	0	21680	48478
		20	H	7500			12600			0			100			0		
		12	H	23200			2050			0			0			0		
		25	M	3450			1050			0			0			108400		
		114	H	5000			4300			0			0			0		
Sulfametazina	Jaula metabólica	24	H	2750	4200	3829	3800	16270	29685	0	0	0	0	0	0	86000	17840	38110
		11	M	10750			800			0			0			300		
		241	H	750			69300			0			0			50		
		22	M	3800			2500			0			0			850		
		85	M	2950			4950			0			0			2000		
Selenio parenteral	Corral en piso de concreto	980	M	2830	2556	3129	2300	2470	1748	500	6120	6673	250	5950	11048	1350	95250	153729
		89	M	750			4100			1200			100			86500		
		23	M	600			1600			2250			350			100		
		16	H	7900			100			12000			3500			25300		
		36	H	700			4250			14650			25550			363000		

Cantidad plasmática de sulfametazina por animal y grupo experimental

Grupo (bolo)	Tipo de alojamiento	Animal	Sexo	Semana 0	Media	Error estandar	Semana 1	Media	Error estandar	Semana 2	Media	Error estandar	Semana 3	Media	Error estandar	Semana 4	Media	Error estandar
				(previo al ensayo)														
Niveles de Sulfametazina en plasma (mcg/ml)																		
Control	Jaula metabólica	21	H	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		131	M	0			0			0			0			0		
		15	H	0			0			0			0			0		
		13	M	0			0			0			0			0		
		87	H	0			0			0			0			0		
Selenio	Jaula metabólica	34	H	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		26	H	0			0			0			0			0		
		33	H	0			0			0			0			0		
		19	H	0			0			0			0			0		
		28	H	0			0			0			0			0		
Sulfametazina_Selenio	Jaula metabólica	91	M	0	0	0	0.4056	0.4505	0.1369	0.2661	0.20194	0.1400	0.4911	0.18008	0.1904	0.2261	0.06742	0.0920
		20	H	0			0.4746			0.0908			0.0562			0.0151		
		12	H	0			0.6638			0.4166			0.2341			0.0655		
		25	M	0			0.419			0.1484			0.0819			0.0304		
		114	H	0			0.2895			0.0878			0.0371			0		
Sulfametazina	Jaula metabólica	24	H	0	0	0	0.0417	0.10996	0.0433	0	0.01408	0.0196	0	0.0202	0.0214	0	0.0039	0.0087
		11	M	0			0.1037			0.0404			0.0546			0.0195		
		241	H	0			0.1096			0.03			0.026			0		
		22	M	0			0.1474			0.0102			0.0102			0		
		85	M	0			0.1474			0			0.0102			0		
Selenio parenteral	Corral en piso de concreto	980	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		89	M	0			0			0			0			0		
		23	M	0			0			0			0			0		
		16	H	0			0			0			0			0		
		36	H	0			0			0			0			0		

Cantidad plasmática de selenio por animal y grupo experimental

Grupo (bolo)	Tipo de alojamiento	Animal	Sexo	Semana 0	Media	Error estandar	Semana 1	Media	Error estandar	Semana 2	Media	Error estandar	Semana 3	Media	Error estandar	Semana 4	Media	Error estandar
				(previo al ensayo)														
Cantidad de selenio por gramo de muestra de plasma (µg/g)																		
Control	Jaula metabólica	21	H	0.16	0.094	0.0416	0.05	0.058	0.0239	0.15	0.126	0.0344	0.15	0.106	0.0428	0.09	0.12	0.0406
		131	M	0.1			0.05			0.1			0.07					
		15	H	0.09			0.04			0.08			0.1					
		13	M	0.05			0.05			0.16			0.1					
		87	H	0.07			0.1			0.14			0.15					
Selenio	Jaula metabólica	34	H	0.09	0.142	0.0554	0.28	0.248	0.0286	0.1	0.148	0.0460	0.3	0.188	0.0726	0.08	0.1	0.0308
		26	H	0.23			0.25			0.16			0.18					
		33	H	0.12			0.21			0.18			0.12					
		19	H	0.11			0.23			0.1			0.21					
		28	H	0.16			0.27			0.2			0.13					
Sulfametazina _Selenio	Jaula metabólica	91	M	0.04	0.048	0.0084	0.19	0.23	0.0784	0.19	0.24	0.0781	0.25	0.232	0.0861	0.17	0.132	0.0934
		20	H	0.05			0.2			0.29			0.27					
		12	H	0.05			0.2			0.21			0.09					
		25	M	0.04			0.19			0.16			0.23					
		114	H	0.06			0.37			0.35			0.32					
Sulfametazina	Jaula metabólica	24	H	0.05	0.06	0.0283	0.08	0.104	0.0483	0.09	0.124	0.0434	0.14	0.194	0.1376	0.04	0.058	0.0249
		11	M	0.04			0.17			0.19			0.16					
		241	H	0.11			0.07			0.13			0.07					
		22	M	0.05			0.06			0.08			0.43					
		85	M	0.05			0.14			0.13			0.17					
Selenio parenteral	Corral en piso de concreto	980	M	0.05	0.084	0.0503	0.08	0.062	0.0110	0.05	0.096	0.0451	0.15	0.142	0.0259	0.07	0.064	0.0195
		89	M	0.16			0.06			0.14			0.1					
		23	M	0.06			0.05			0.14			0.14					
		16	H	0.04			0.06			0.05			0.17					
		36	H	0.11			0.06			0.1			0.15					