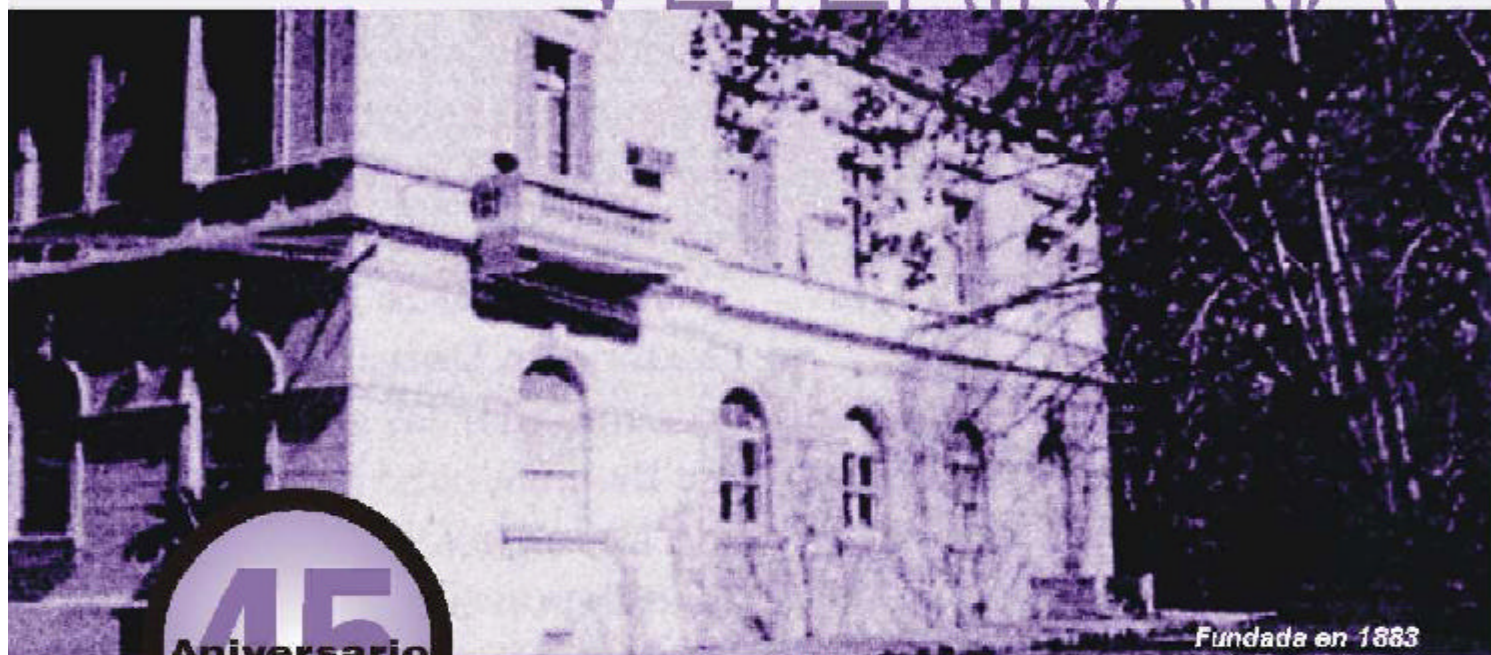


Revista de la Facultad de Ciencia Veterinarias

ISSN 1514259-0

ANALECTA VETERINARIA



45
Aniversario

Fundada en 1883

ANALECTA VETERINARIA
vol. 24 n° 2, 2004

Publicación de la
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS
UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA



Universidad Nacional de La Plata
Facultad de Ciencias Veterinarias

ANALECTA VETERINARIA

ANALECTA VETERINARIA vol. 24 n° 2, 2004

Publicación de la
Facultad de Ciencias Veterinarias
Universidad Nacional de La Plata

Autoridades

Decano

Dr. Edgardo Nosetto

Vicedecano

Bac. Reinaldo Fonrouge

Secretario Académico

Méd.Vet. Enrique Félix Costa

Secretario de Postgrado

Dra. Pilar Peral García

Secretario de Extensión Universitaria

Dr. Jorge Romero

Secretario de Ciencia y Técnica

Ing.Zoot. Fernando Noel Dulout

Secretario de Asuntos Estudiantiles

Méd.Vet. Fernando Marino

Secretaria de Gestión de Calidad

Dra. María Gabriela Echeverría

ANALECTA VETERINARIA

Director

Dr. Nestor Oscar Stanchi

Editor Responsable

Dr. Eduardo Marotta

Secretario de Redacción

Méd. Vet. Daniel O. Arias

Comité Editorial

(Facultad de Ciencias Veterinarias)

Dra. Liliana Lagrecca

Dr. Eduardo Gimeno

Bact. Carlos Gómez

Dr. Florestán Maliandi

Dr. Pablo E. Martino

Méd.Vet. Enrique Pennimpe

Dra. Pilar Peral García

Dr. Carlos Perfumo

Clasificada nivel 1 (superior de excelencia) por
CAICYT-CONICET

Consultores:

L Basso (Argentina), HA Brusco (Argentina), F Capano (Uruguay), A Conigliaro (Argentina), L Estol (Argentina), J Idiart (Argentina), E Montero Gei (Costa Rica), RA Fernández (Argentina), J Lasta (Argentina), L Rodríguez Roque (Costa Rica), A Fernández Alosa (Brasil), H Tersolo (Argentina), J Zorzópulos (Argentina), E Gimeno (Argentina), C Schenk (Argentina), E Coppos (Argentina), LM Friche Passos (Brasil), JM Gutiérrez (Costa Rica), R Cacchione (Argentina), F Cortés Benavides (España), M Carballo (España), RM Dauder (España), R de Torres (Argentina), P Ostroskywegman (España), J Surralles Calonge (España), N Auza (Argentina), M Barranteguy (Argentina), M Carballo (Argentina), JA Coppo (Argentina), C Corbellini (Argentina), F Costa (Argentina), C Eddi (Argentina), A Fosatti (Argentina), E Gentilini (Argentina), N Gómez (Argentina), S Gómez Cabrera (Argentina), C Gómez Dumm (Argentina), J González Tomé (Argentina), A Guglielmo (Argentina), I von Landzewsich (Argentina), N Leardini (Argentina), L León Vizcaino (España), C Lerena (Argentina), JC Lorente (Argentina), M Mariano (Argentina), H Molinuevo (Argentina), M Monina (Argentina), E Moras (Argentina), SJ de Oliveira (Brasil), A Parma (Argentina), J Pereira (Argentina), J Pistani (Argentina), B Ruksan (Argentina), B Rutter (Argentina), E Smitsaart (Argentina), J Troiano (Argentina), C Carfagnini (Argentina), J de Filippo (Argentina), C Machado (Argentina), I Sommerfelt (Argentina), P Soto (Argentina).

La revista ANALECTA VETERINARIA es una publicación semestral de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de La Plata, Argentina. Está destinada a la difusión de trabajos científicos en el campo de las Ciencias Veterinarias, generados en esta Unidad Académica y en otras instituciones. Asimismo, reflejará las actividades académicas de postgrado y de extensión que se desarrollan en esta Casa de Estudio.

The Journal ANALECTA VETERINARIA is a biannual publication of the College of Veterinary Sciences of the National University of La Plata, Argentina. It is dedicated to the diffusion of scientific reports in the field of the Veterinary Sciences, generated in this and in other institutions. Also, it will reflect the academic activities of graduate school and of extension that they are developed in this College.

ISSN 1514259-0 Versión Electrónica

Registro Propiedad Intelectual 77383

Dirección postal: CC 296 (B1900AVW)

La Plata, Buenos Aires, ARGENTINA

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

Queda prohibida la reproducción total o parcial por cualquier metodología del material impreso en esta revista sin el consentimiento expreso del Editor. Está autorizada la reproducción con fines académicos o docentes mencionando la fuente. El uso de nombres comerciales está destinado únicamente para la identificación y no implica el respaldo directo o indirecto de los Ministerios de la Nación Argentina ni de los países respectivos de donde provengan los trabajos. Tampoco se garantizan ni respaldan los productos promocionados en los avisos de publicidad.

Acceso Electrónico a ANALECTA VETERINARIA

Si tiene acceso a INTERNET, puede recuperar la revista electrónicamente y en forma gratuita accediendo a la página en la Web

www.fcv.unlp.edu.ar/analecta/analecta.html

Los números de la revista a partir del Volumen 18 están disponibles en formato de archivo: pdf (Portable Document File-Adobe Acrobat Reader®) y pueden imprimirse en cualquier impresora que permita diferenciar escala de grises o colores. Se recomienda que la misma posea un resolución mínima de 600 x 600 dpi.

Para más información sobre cómo recibir ANALECTA VETERINARIA electrónicamente, enviar un e-mail a la dirección: analecta@fcv.unlp.edu.ar

Si tiene dificultades para recuperar la revista electrónicamente envíe un mail a:
sgcorva@fcv.unlp.edu.ar

Revisión de estilo: Per. Eleonora Rolleri

ANALECTA VETERINARIA está indizada en el Índice Latinoamericano de Revistas Científicas LATINDEX (www.latindex.unam.mx), Ulrich's International Periodicals Directory (www.ulrichsweb.com) Zoological Records (www.biosis.org.uk/products_services/zrss.html) BIOSIS (<http://www.biosis.org>)

Citación de la versión electrónica: La citación de los artículos aparecidos en la versión electrónica de ANALECTA VETERINARIA (VE) debería seguirse según el siguiente ejemplo:

Costa E.F. y col. Alteraciones en la diferenciación y proliferación celular cutánea en bovinos, inducidas por Hipervitaminosis D de origen vegetal. *Analecta Veterinaria (VE)* 1998; 18,1/2: 7-13 (7 pantallas). Recuperable de www.fcv.unlp.edu.ar

Citación de la versión CD-ROM: La citación de los artículos aparecidos en la versión en CD-ROM de ANALECTA VETERINARIA (CD-ROM) debería seguirse según el siguiente ejemplo:

Tittarelli C.M. y col. Efecto de las lluvias sobre la composición mineral de gramíneas y *Lotus glaber mill* del partido de Magdalena. *Analecta Veterinaria (CD-ROM)* 2001; 21,1: 54-57 (4 pantallas).

ANALECTA

Pronunciación: «a-n&l-'ek-t&

Etimología: LatinModerno *analecta*, del Griego *analekta*, plural neutro de *analektos*, verbo de *analegein* recolectar, de *ana-* + *legein* reunir: selección miscelánea de pasajes escritos, cartas.

Impresión

Imprenta
La Plata CC296 (B1900AVW),
Buenos Aires, Argentina

Diseño

Prof.Dr. Nestor Oscar Stanchi
Diseño de Tapa
Andrea López Osornio (DCV)

Todos los trabajos publicados en ANALECTA VETERINARIA son sometidos a revisores externos.

El Editor se reserva el derecho de editar los artículos para clarificarlos y modificarlos el formato para adecuarlos al estilo de ANALECTA VETERINARIA.

All articles published in ANALECTA VETERINARIA are submitted to external scientific reviewers.

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

Impreso en papel libre de ácido
Printed in acid-free paper
Impreso en Argentina
Printed in Argentina



Se solicita canje - On demande l'échange - We ask for exchange - Si prega lo scambio
Man bitter um austauch - Pedese permuta - Oni petas intersangon

Artículos de Investigación

Research articles

CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS EN RECTO DE CONEJOS SENSIBILIZADOS Y DESAFIADOS POR VÍA ORAL CON OVOALBÚMINA.

Histopathological Changes in Rectum from Ovalbumin- Sensitized and Orally Challenged Rabbits.

SRoma, N Bassan, MA Vinuesa

5-9

Comunicaciones breves

Short communications

ENDOSCOPIA EN PEQUEÑOS ANIMALES. INFORME DE SU IMPLEMENTACIÓN EN EL HOSPITAL DE CLÍNICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA.

Endoscopy in Small Animals. Setting up of it in the Clinical Hospital of the Faculty of Veterinary Sciences, La Plata National University.

A Aprea, A Giordano, E Bonzo

10-15

HEPATIC LIPIDOSIS ASSOCIATED WITH MALNUTRITION AND PREGNANCY IN TWO BITCHES.

Lipidosis hepática asociada con malnutrición y preñez en dos perras

A Giordano, D Arias, S Araus, M Cohen, C Gobello

16-20

Revisiones

Review

TILMICOSINA: UN NUEVO ANTIBIÓTICO MACRÓLIDO DE USO VETERINARIO.

Tilmicosin: a new Macrolide Antibiotic for Veterinary use.

N Mestorino, JO Errecalde

21-28

UVEÍTIS RECURRENTE EQUINA.

Equine Recurrent Uveitis

GL Zapata

29-34

Artículos de Investigación

Research articles

EFECTO DEL ORDEÑE PARCIAL DURANTE EL AMAMANTAMIENTO SOBRE LA PRODUCCIÓN LÁCTEA DE CABRAS DE PARICIÓN SIMPLE. Partial milking effect on single parturition goats milk production. R Lacchini, M Calvetty Ramos, MG Muro, C Cordiviola, A Antonini. 7-10

MÉTODO DE TIPIFICACIÓN DE DNA A PARTIR DE MUESTRAS DE ORINA: SU UTILIDAD EN LA RESOLUCIÓN DE CASOS DE DOPING POSITIVOS EN EQUINOS. DNA typing method from urine samples: Its application in equine positive doping cases. EE Villegas-Castagnasso, V It, S Díaz, JP Lirón, A Rogberg, ME Kienast, MV Ripoli, CR Maderna, P Peral-García, G Giovambattista. 11-13

EVALUACIÓN DE LAS LESIONES MICROSCÓPICAS Y ULTRAESTRUCTURALES DE TRÁQUEAS DE POLLITOS INOCULADOS CON *Mycoplasma gallisepticum*. Microscopic and ultrastructural evaluation of tracheal lesions in chickens induced by *Mycoplasma gallisepticum*. MA Petruccelli, MV Piscopo, MF Unzaga, RO Cerdá, FP Marino. 14-17

Comunicaciones breves

Short communications

INVESTIGACIÓN DE LEPTOSPIRAS EN AGUAS DE LAGOS DEL ZOOLOGICO DE LA PLATA, ARGENTINA. Research of leptospiaras in water-lake from the zoo of La Plata, Argentina. M Gatti, D Arias, C Rosetti, S Selva, J Copes, R Laplace, P Martino, K Pellicer, N Stanchi. 18-20

ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER COLOR Y EVALUACIÓN DEL GRADO DE INSUFICIENCIA MITRAL CANINA. Color doppler echocardiography diagnosis in canine mitral disease. D Arias, M Tórtora, A Cruz, L Klima, M Huzman, R Rodríguez. 21-24

PRODUCCIÓN DE ANTÍGENOS Y ANTICUERPOS PARA LA INVESTIGACIÓN DE *Corynebacterium kutscheri* Y *Bordetella bronchiseptica* EN ANIMALES DE LABORATORIO MEDIANTE LA TÉCNICA DE MICROAGLUTINACIÓN DIRECTA EN PLACA. Antigens and antibodies production of *Corynebacterium kutscheri* and *Bordetella bronchiseptica* for diagnosis by using direct microagglutination technique in laboratory animals. JM Laborde, P Cagliada, C Carbone. 25-28

Informaciones

Notes

Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication Updated November 2003. 29-46

CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS EN RECTO DE CONEJOS SENSIBILIZADOS Y DESAFIADOS POR VÍA ORAL CON OVOALBÚMINA

S Roma, N Bassan, MA Vinuesa

Cátedra de Histología, Citología y Embriología. Facultad de Medicina.
Sede Regional Rosario. Universidad Abierta Interamericana. Rosario. Argentina.

Resumen: La alergia digestiva es una entidad frecuente y diagnosticable en distintas especies. Corresponde a respuestas inmunes anómalas en animales previamente sensibilizados, frente al ingreso por vía oral del antígeno y que pueden ser detectadas histopatológicamente. El objetivo fue describir los cambios histopatológicos del recto de conejos sensibilizados y desafiados con ovoalbúmina (OVA). Treinta conejos neozelandeses se dividieron en 3 grupos (G). G1: control, G2: sensibilizados por vía subcutánea con OVA y G3: sensibilizados con OVA y desafiados por vía oral con OVA. Muestras de recto se procesaron mediante técnica convencionales para microscopía óptica. La histopatología reveló en G3 edema focalizado en las tunicas mucosa y submucosa, linfangiectasias e infiltrado de eosinófilos, mientras que G1 y G2 no exhibieron alteraciones. El conejo constituye un modelo biológico de interés para el estudio de la reacción local de hipersensibilidad. El recto forma parte del sistema inmune común de las mucosas y por su fácil acceso a la biopsia y la simplicidad del estudio histopatológico, permite ser un referente de lo ocurrido en otros sitios del aparato digestivo. Los patrones histopatológicos descriptos, sumados a otros datos clínicos, permiten diagnosticar alergia digestiva y servirían, además, para la detección de alérgenos en los alimentos balanceados.

Palabras clave: histopatología, recto, conejo, sensibilización y desafío.

HISTOPATHOLOGICAL CHANGES IN RECTUM FROM OVALBUMIN- SENSITIZED AND ORALLY CHALLENGED RABBITS

Abstract: Food allergy is a frequent disturbance that may be diagnosed in different animal species. In a previously antigen-sensitized host, a further exposure to the putative antigen results in an altered immune response, able to promote a gastrointestinal anaphylactic reaction characterized by typical clinicopathological changes. The aim of the present work was to describe the histopathological modifications in rectum from ovalbumin (OVA) sensitized and further challenged rabbits. Thirty adult New Zealand rabbits were divided into three groups (G). G1: control. G2: OVA subcutaneously sensitized. G3: OVA sensitized followed by OVA oral challenge. Rectum samples were fixed in formaldehyde, paraffin-embedded and stained with H&E. Histopathological analyses from G3 rabbits showed localized oedema in mucosa and submucosa, lymphangiectasis together with eosinophil leukocyte infiltration. G1 and G2 animals remained without changes. The rabbit constitutes a useful animal model for studying the local anaphylactic immune reaction. Furthermore, the rectum belongs to the common immune mucosal system, reflects the immune responses taking place in another mucosal sites, and it is also accessible to biopsy. The allergic pattern of present histopathological findings reinforces the suitability of this model for the detection of food allergy.

Key Words: histopathology, rectum, rabbit, sensitization and challenge.

Fecha de recepción: 11/05/04

Fecha de aprobación: 07/10/04

Dirección para correspondencia: Stella Roma, Cátedra de Histología, Citología y Embriología. Facultad de Medicina. Sede Regional Rosario. Universidad Abierta Interamericana. Ovidio Lagos 944. Rosario. Argentina. **E-mail:** stellaroma@uolsinectis.com.ar

INTRODUCCIÓN

La alergia digestiva es una entidad frecuente y diagnosticable en distintas especies. Se entiende como tal a las respuestas inmunes anómalas que se desarrollan en animales previamente sensibilizados, al incorporar por vía digestiva sustancias que contienen el alérgeno al cual están sensibilizados (1).

Normalmente, los antígenos alimentarios atraviesan la barrera mucosa, siguiendo una vía de entrada apropiada, e inducen una respuesta inmune de tolerancia (2). Puede ocurrir que, en determinadas situaciones (barrera mucosa alterada), ingresen en forma inapropiada y produzcan sensibilización con altos niveles de IgE específica que se une a la superficie celular de mastocitos y basófilos (3, 4, 5, 6, 7).

Un nuevo contacto del antígeno en el intestino del animal sensibilizado desencadena una cascada de hechos que conducen a la generación de una reacción inflamatoria aguda anafiláctica local (8, 9, 10).

Esta entidad ha sido descripta principalmente en perros y gatos, destacándose en ellos diarreas y vómitos, aunque resultan más notorios los signos cutáneos. En piel produce una dermatosis con prurito constante que puede ser generalizado o localizado en la mitad caudal del cuerpo o en orejas. También pueden hallarse seborrea, eritema y pápulas y rasgado intenso que predispone a la sobreinfección bacteriana o micótica (11).

El cuadro clínico puede ser rebelde, respondiendo débilmente a los corticoides y si no es sospechado, puede confundirse con otras entidades.

Esta reacción presenta, además, modificaciones histopatológicas, que sumadas a los signos clínicos, permiten el diagnóstico anatómico de la alergia digestiva.

El objetivo del presente trabajo fue estudiar mediante técnicas de microscopía convencional, las alteraciones histopatológicas en el recto de conejos sensibilizados con ovoalbúmina (OVA) por vía subcutánea y desafiados con OVA por vía oral.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudiaron 30 conejos neozelandeses adultos de aproximadamente 3 kg de peso, divididos en tres grupos:

Grupo 1 (n=10): control normal.

Grupo 2 (n=10): sensibilizado con OVA

por vía subcutánea (SC).

Grupo 3 (n=10): sensibilizado por vía subcutánea con OVA y desafiado por vía oral con OVA.

Los conejos de los grupos 2 y 3 fueron sensibilizados por vía subcutánea en dos oportunidades, con un intervalo de 15 días, con 2 ml de una suspensión de 70 µg de OVA en 30 mg de hidróxido de aluminio/ml. Quince días después de la última sensibilización, previo ayuno de 24 h, los animales del grupo 3 fueron desafiados por vía oral, mediante cánula intragástrica, con 20 ml de una solución de 750 mg de OVA en 20 ml de solución salina (12, 13, 14).

La sensibilización de los animales se estudió mediante el test de anafilaxia cutánea pasiva (PCA). Ésta se desarrolló en ratas Wistar de 8 semanas a las que se inyectó subcutáneamente, en cuatro lugares distintos de la piel del lomo, 0,05 ml de suero de conejo sensibilizado en diluciones de 1/40; 1/80; 1/160 y 1/320. Como control se administró de la misma forma suero de conejo no sensibilizado. Después de 48 h, las ratas fueron inyectadas por vía endovenosa con una solución de 1 mg de OVA en 0,05 ml de PBS con Evans Blue al 1%. Se consideraron positivas aquellas diluciones que provocaron máculas azuladas de 5 mm o más de diámetro (15).

Los animales se sacrificaron por sobredosis de éter sulfúrico 24 h después del desafío oral, de acuerdo a las consideraciones aprobadas por el Comité de Ética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario.

De cada animal se tomaron dos muestras de recto, las que se fijaron en formol buffer, se procesaron por técnica habitual, se incluyeron en parafina y se colorearon con hematoxilina y eosina.

RESULTADOS

El test de anafilaxia cutánea pasiva resultó positivo hasta la dilución 1/160, indicando niveles de IgE específica anti-OVA.

En la macroscopía se reconoció que la vertiente interna del recto de los animales del G3, mostraba áreas sobreelevadas, edematosas y brillantes. El edema no fue continuo, sino focalizado, intercalado con áreas de apariencia habitual.

En la microscopía, los rectos de conejos sensibilizados y desafiados por vía oral mos-

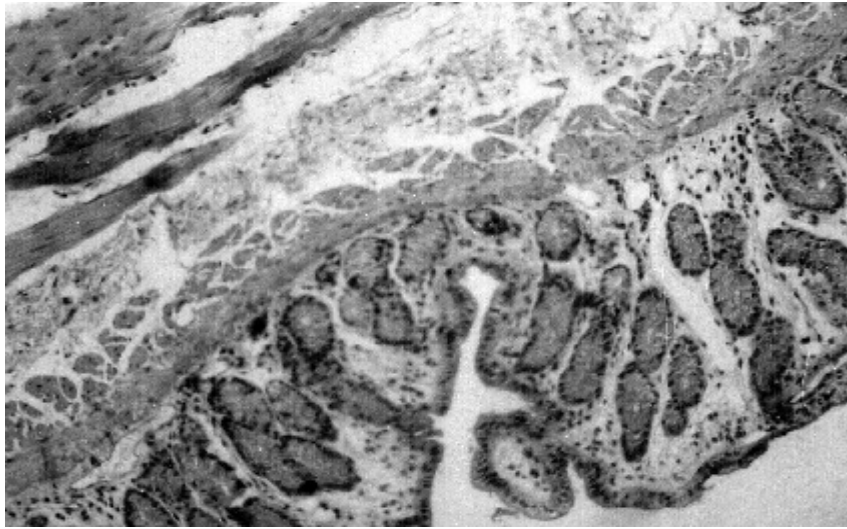


Foto 1. Pared rectal de conejo. Histología normal. H.E. 100X.
Photo 1. Rectum from rabbit. Normal histology. H&E. 100X.



Foto 2. Grupo 3. Edema de la túnica mucosa. H.E. 200X.
Photo 2. Group 3. Mucosal edema. H&E. 200X.

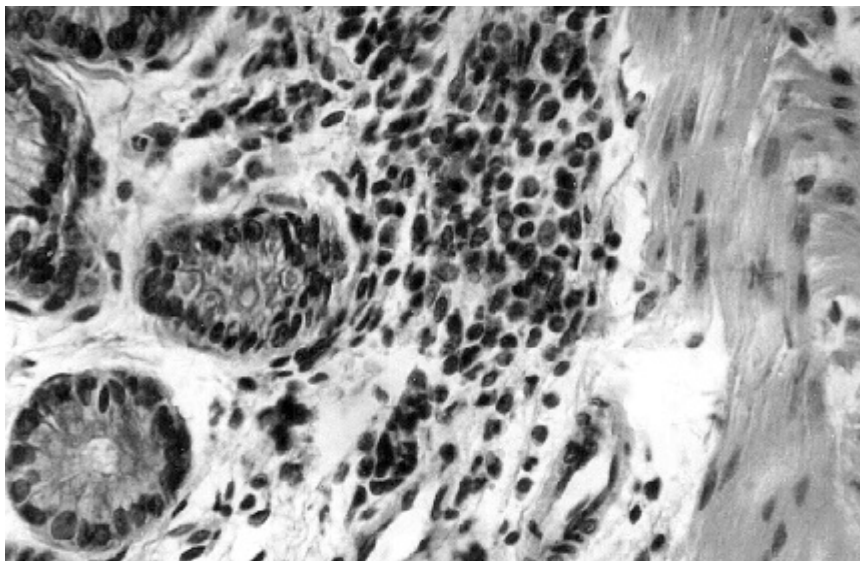


Foto 3. Grupo 3. Infiltrados inflamatorios ricos en eosinófilos.
H.E. 400X.
Photo 3. Group 3. Inflammatory infiltrates rich in eosinophil leukocytes 400X.

traron engrosamiento del espesor parietal, con edema localizado en las tunicas mucosa y submucosa, linfangiectasias e infiltrado inflamatorio perivascular y subepitelial conformado predominantemente por eosinófilos (Fotos 1 a 3). Es de recalcar que estas modificaciones no fueron difusas, sino que adoptaron un patrón parcheado, alternando con focos preservados.

DISCUSIÓN

El conejo posee como mecanismo típico de su fisiología digestiva, la cecotrofia (16). Debido a ello las macromoléculas recirculan y entran en contacto varias veces con la mucosa digestiva (17). Esto constituye una ventaja, que hace de este lagomorfo un modelo biológico de suma utilidad en el estudio de la reacción local de hipersensibilidad (18).

La mucosa rectal, desde el punto de vista inmunológico, integra el sistema inmune mucoso común que, a partir de la recirculación linfocitaria, hace que las superficies mucosas de sitios anatómicos alejados reaccionen ante los antígenos de manera similar, independientemente de la vía mucosa de ingreso (19). La relativa accesibilidad del recto, permite realizar estudios que posibilitan, a partir de determinados patrones celulares e histopatológicos, establecer un diagnóstico certero de alergia alimentaria (20).

Por otra parte, es importante conocer la inmunofisiología de la mucosa rectal, ya que esta vía puede ser utilizada para la administración de vacunas, evitándose así el posible deterioro por la acción enzimática de los jugos digestivos, la acidez gástrica o por la mecánica del peristaltismo (21).

La ovoalbúmina es un antígeno soluble que no integra la dieta habitual del conejo. Cuando es administrada en forma subcutánea, genera sensibilización con producción de IgE específica, la que se une, predominantemente, a la superficie de mastocitos y basófilos (12). El desafío posterior, en animales previamente sensibilizados con el antígeno en cuestión, produce una respuesta alérgica anafiláctica en todas las superficies mucosas, de mayor magnitud en aquellas que contactan directamente con el antígeno (12, 17, 22).

En los animales sensibilizados no se observaron cambios en la pared del recto; en cambio, en los conejos sensibilizados y desafiados, la edematización en las tunicas mucosa y submucosa, las linfangiectasias y la infiltración de eosinófilos, expresan la acción de mediadores vasodilatadores y proinflamato-

rios. Este patrón es similar al hallado por otros autores y por nuestro grupo en trabajos anteriores, en intestino delgado y en otros sectores del tubo digestivo del conejo (17, 23).

El recto de conejo constituye un modelo biológico de interés para establecer la presencia de alérgenos en los alimentos balanceados. Consideramos que la accesibilidad del recto a la obtención de biopsias y la simplicidad del estudio histopatológico, le confieren valor en el diagnóstico de la alergia digestiva de animales

BIBLIOGRAFÍA

1. Taylor SL, Hefle SL. Food science perspective on food allergy. *Allergy* 1998; 53 (Suppl 46): 5-7.
2. Holt PG. Mucosal immunity in relation to the development of oral tolerance/ sensitization. *Allergy* 1998; 53: 16-19.
3. Mayer L. Mucosal immunity and gastrointestinal antigen processing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 4-11.
4. Brandtzaeg P. The human intestinal immune system: Basic cellular and humoral mechanisms. *Baillieres Clin Rheumatol* 1996; 10: 1-24.
5. Strober W, James SP. The immunologic basis of inflammatory bowel disease. *J Clin Immunol* 1986; 6: 415-432.
6. van Ree R, Akkerdaas J, van Leeuwen A, Fernandez Rivas M, Asero R, Knul-Bretlova Vknulst A, Aalberse R. New perspectives for the diagnosis of food allergy. *Allergy Clin Immunol Int* 1998; 12: 7-12.
7. Sampson HA. Food allergy. *JAMA* 1997; 278: 1888-1894.
8. Placenti G, Bertolini A, Spezia E, Piscione T, Boner AL. Ability of new infants formula prepared from partially hydrolysed whey to induce anaphylactic sensitization: evaluation in guinea pig model. *Allergy* 1994; 49: 361-364.
9. Miller K, Laugee J, Meredith C. The monitoring of effects of food components on immunoreactivity in experimental animals. *Allergy* 1998; 53: 35-37.
10. Vinuesa M, Tanaka Y, Hakugawa J, Jae Bae S, Katayama I. *In situ* expression of interleukin-4, 5 and 6 in Peyer's patch from ovalbumin (OVA)-sensitized BALB/c mice after oral challenge. *International Allergology* 1997; 46 (4): 42-46.
11. Jones T, Hunt RD, King NW. *Veterinary Pathology*. 6th. Ed. Williams and Wilkins. Baltimore (USA), 1997; p. 844-845.
12. Bassan N, Vinuesa M, Pérez F, Roma S, Bernardi S, Lagrutta M. Mastocitos Azul Alciano positivos en la mucosa del ciego de conejos normales y esplenectomizados, sensibilizados y desafiados con ovoalbúmina. *Analecta Vet.* 1998; 18: 15-20.
13. Bassan N, Vinuesa M, Roma S, Bernardi S, Pérez F, Araujo A. Población intraepitelial de linfocitos T

en íleon de conejos sensibilizados con Ovoalbúmina. Acta Gastroenterol Latinoam 1998; 28: 183-187.

14. Bassan N, Vinuesa M, Pérez F, Roma S, Bernardi S. Células enteroendócrinas intraepiteliales en ciego y apéndice de conejos sensibilizados con Ovoalbúmina. Acta Gastroenterol Latinoam 1999; 29: 313-317.

15. Tomoe S, Iwamoto I, Yoshida S, Tomioka H. The *in vivo* depletion of CD4+ T cells prevents antigen-induced eosinophil infiltration into mouse skin. Jpn J Allergol 1992; 572-578.

16. Fekete S. Recent finding and future perspectives of rabbit's digestive physiology. Cuni-Sciences 1987; 4(3): 1-9.

17. Bassan N, Roma S, Vinuesa M, Pérez F, Bernardi S, Araujo A. Ciego de conejos sensibilizados con ovoalbúmina y desafiados por vía oral: histoinmunopatología. Patología. Revista Latinoamericana. 1999; 37: 87-92.

18. Bassan N, Vinuesa M, Pérez F, Roma S. Modelo biológico para la detección de antígenos alimentarios. Archivos Latinoamericanos de Nutrición 2002; 52(3): 249-256.

19. Klavinskis L, Barnfield C, Gao L, Parker S. Intranasal immunization with plasmid DNA-lipid complexes elicits mucosal immunity in the female genital and rectal tracts. J Immunol 1999; 162: 254-262.

20. Honma K, Kohno Y, Hirano K, Shimojo N, Suzuki H, Hoshioka A, Niimi H. Diagnosis of food allergy based on rectal mucosa cytology. Arerugi 1992;41: 749-756.

21. Kantele A, Häkkinen M, Moldoveanu Z, Lu A, Savilahti E, Alvarez R, Michalek S, Mestecky J. Differences in immune responses induced by oral and rectal immunizations with *Salmonella typhi* Ty21a: evidence for compartmentalization within the common mucosal immune system in humans. Infection and Immunity 1998; 66: 5630-5635.

22. Bassan N, Vinuesa M, Roma S, Pérez F, Fodor M, Araujo A. Células enteroendócrinas en ciego y apéndice de conejo. Analecta Veterinaria 2000; 20:1-4.

23. Perdue M, Chung M, Gall G. Effect of intestinal anaphylaxis on gut function in the rat. Gastroenterol 1984; 86: 391-397.

ENDOSCOPIA EN PEQUEÑOS ANIMALES. INFORME DE SU IMPLEMENTACIÓN EN EL HOSPITAL DE CLÍNICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

A Aprea¹, A Giordano¹, E Bonzo²

¹Servicio de Diagnóstico por Imágenes. Área Endoscopia. ²Cátedra de Bioestadística. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata.

Resumen: Se describe la implementación del Área Endoscopia en pequeños animales en la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de La Plata, la importancia de la técnica en el diagnóstico y tratamiento de diferentes enfermedades y se realiza un informe estadístico de los estudios realizados en el año 2003.

Palabras Claves: endoscopia, caninos, estadística.

ENDOSCOPY IN SMALL ANIMALS. SETTING UP OF IT IN THE CLINICAL HOSPITAL OF THE FACULTY OF VETERINARY SCIENCES, LA PLATA NATIONAL UNIVERSITY

Abstract: We carried out a description of the setting up of the Endoscopy in small animals area in the Faculty of Veterinary Sciences of the National University of La Plata, the importance of the technique in the diagnosis and treatment of different illnesses and a statistical report of the studies carried out in the year 2003.

Key words: endoscopy, canine, statistic

Fecha de recepción: 04/05/04

Fecha de aprobación: 13/09/04

Dirección para correspondencia: Adriana Aprea, Servicio de diagnóstico por imágenes, Área Endoscopia. CC 296, (B1900AVW) La Plata, ARGENTINA.

E-mail: endoscopia@fcv.unlp.edu.ar

INTRODUCCIÓN

La endoscopia (del griego *endo*: dentro y *skopein*: ver u observar) es en la actualidad uno de los mejores métodos para examinar cavidades orgánicas en un cuerpo vivo. Es una técnica de diagnóstico mínimamente invasiva que comenzó a utilizarse en medicina veterinaria a principios de la década del 70 (1). La oportunidad de observar directamente y obtener muestras de tejido de una manera muy poco invasiva, ha modificado enormemente las posibilidades de diagnóstico y ha permitido la implementación de tratamientos específicos para diferentes enfermedades de los pequeños animales (2, 3, 4, 5).

Actualmente es una técnica ampliamente difundida que se encuentra en constante evolución. El gran avance tecnológico en el tratamiento de las imágenes, las innovaciones en los diferentes instrumentos utilizados y las mejoras introducidas en las diferentes técnicas hacen, de la endoscopia flexible, una valiosa herramienta de diagnóstico y tratamiento (1, 6).

Como en todos los casos en los que se requiere un soporte tecnológico, el equipamiento es muy costoso y su amortización en una clínica particular es difícil de lograr. Institucionalmente estas dificultades se ven aminoradas debido al gran caudal de pacientes tanto internos como derivados por veterinarios en la práctica privada desde diferentes puntos de la Provincia de Buenos Aires.

En la Facultad el equipamiento fue obtenido gracias a la donación de la *Japan International Cooperation Agency* (JICA) en el marco del Convenio celebrado entre esta Casa de Estudios y el gobierno de Japón (*After Care*). Paralelamente a la donación, docentes de esta Facultad fueron designados como «becarios contraparte» para recibir entrenamiento personalizado en clínica y endoscopia en las Universidades de Tokio y Osaka Prefecture, Japón. Las dificultades de financiación y recursos humanos se vieron disminuidas gracias a esta colaboración, motivo por el cual el desarrollo del plan de implementación de endoscopia en la práctica veterinaria (ideal 5 años) (1, 8), se llevó a cabo aceleradamente en aproximadamente un año.

EQUIPAMIENTO

En la actualidad, la Facultad cuenta con una torre de video endoscopia utilizada para los estudios de dinámica del aparato respiratorio superior de equinos en movimiento. El Servicio de Diagnóstico por Imágenes del Área

Endoscopia está provista de: un colonofibroscopecio Olympus® CF- EL de 13 mm de diámetro externo y 1,68 mm de largo, un fibrogastroscopecio pediátrico GIF/30 de 2 mm de diámetro externo y 1,0 mm de largo, una unidad de control de cámara Olympus® OTV-S6C, una cámara OES video system® OTV-S6 A10-T1 Olympus®, un monitor color OEV® 143; una video impresora color OEP-3®, una fuente de luz Evis® Universal CLV-U40 y un aspirador Olympus®. Para el registro de los estudios se utiliza una computadora Pentium® 4 con placa digitalizadora para captura directa de imágenes y un software de edición Pinnacle® 8. Equipo de anestesia inhalatoria pediátrico Kimura Medical Instruments®, Modelo Compact-15 (vaporizador de isofluorano AIV-5®, ventilador portátil KV-1+IAC22OV®, manómetro Factory set®).

ESTUDIOS REALIZADOS

Los procedimientos endoscópicos en general incluyen:

1. Endoscopia digestiva alta (esófago gastro duodenoscopia)
2. Endoscopia digestiva baja (recto colonoscopia)
3. Rinoscopia anterior y posterior
4. Laringo tráqueo broncoscopia
5. Cistoscopia
6. Vaginoscopia
7. Otoscopia
8. Laparoscopia
9. Toracoscopia
10. Artroscopia

Los equipos con los que se cuenta nos permiten realizar los primeros siete estudios mencionados tanto en caninos como en felinos. El fibroscopecio a utilizar depende del tamaño del paciente y del estudio a realizar. En general el colonofibroscopecio se emplea para estudios digestivos altos y bajos en caninos y felinos de tamaño mediano a grande, utilizándose el fibrogastroscopecio pediátrico para estudios digestivos en felinos y caninos pequeños, rinoscopia, otoscopia, laringotraqueoscopia, cistoscopia y vaginoscopia. Los estudios laparoscópicos, toracoscopia y artroscopia requieren de equipamiento rígido no disponible en el Servicio en la actualidad.

En el Área Endoscopia de pequeños animales se reciben pacientes internos, que ingresan al Hospital por el Área de Clínica Médica y pacientes provenientes de veterinarios de práctica privada. Los mismos son derivados por el médico de cabecera, quien debe remitir la orden de prescripción del estudio, así como una historia clínica adjuntando los es-

A. Aprea y col.

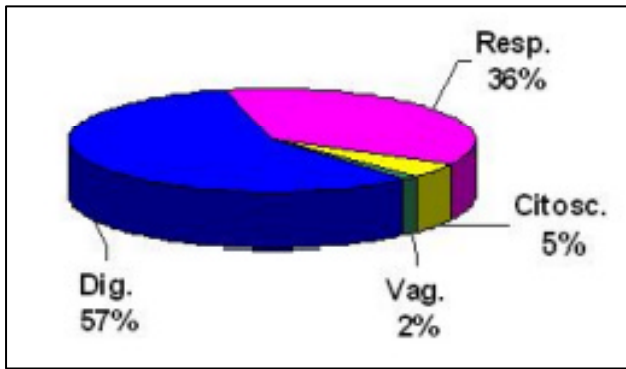


Figura 1. Estudios endoscópicos solicitados (sobre 66 pacientes caninos).

Figure 1. Endoscopic Studies requested (in 66 canine patients).

Dig: digestivo Resp: respiratorio Citosc: citoscopia Vag: vaginoscopia

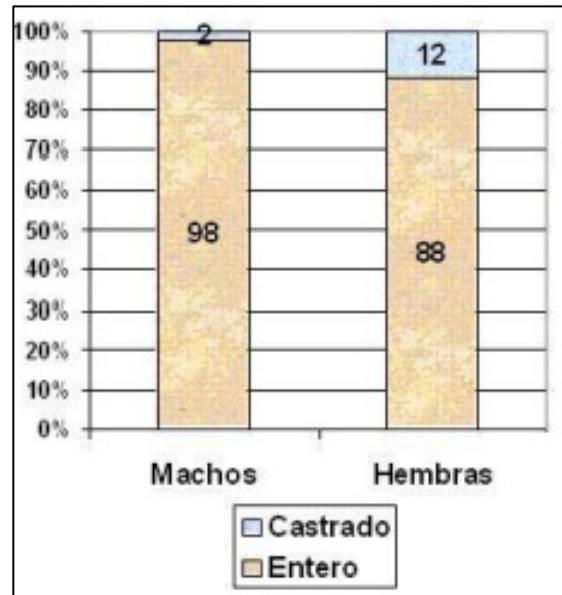


Figura 2. Sexo de los caninos asistidos (sobre 66 pacientes).

Figure 2. Sex of the attended canines (in 66 canine patients).

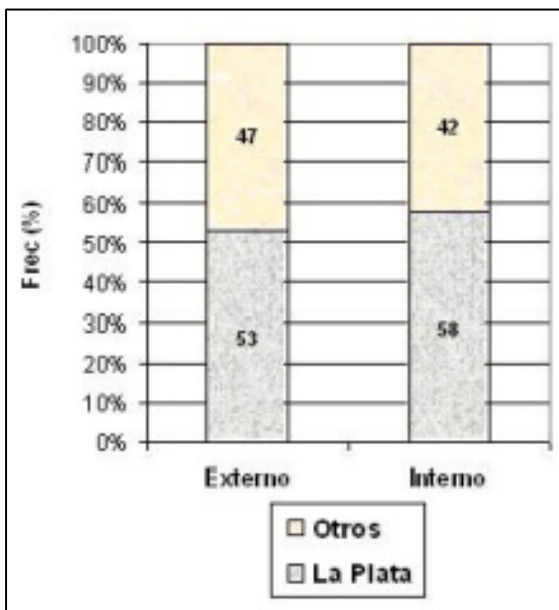


Figura 3. Procedencia de los casos externos e internos (sobre 66 pacientes caninos).

Figure 3. Origin of the external and internal cases (in 66 canine patients).

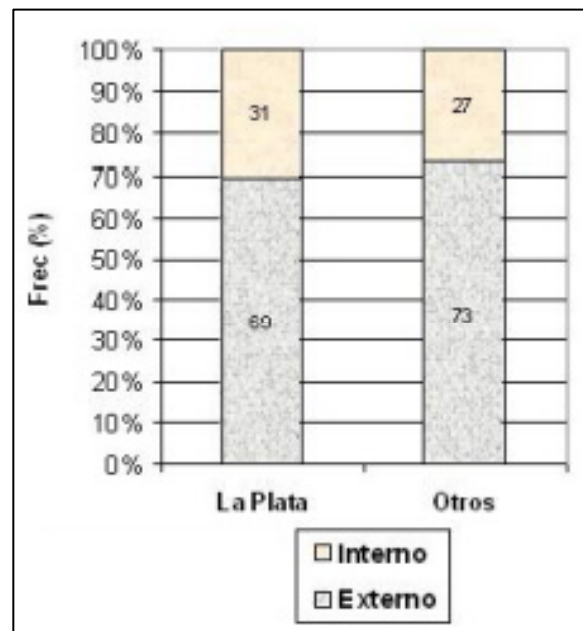


Figura 4. Distribución de los pacientes externos e internos según procedencia (sobre 66 pacientes caninos).

Figure 4. The external and internal patients distribution according to origin (in 66 canine patients).

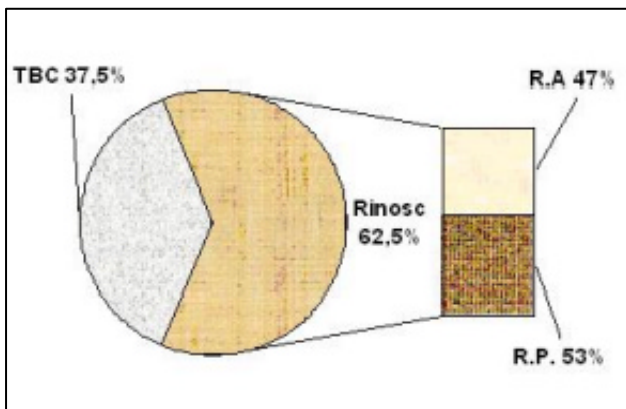


Figura 5. Endoscopias respiratorias (sobre 24 pacientes caninos).

Figure 5. Respiratory endoscopies (in 24 canine patients).

TBC: traqueobroncoscopia, Rinos: rinoscopia, RA: rinoscopia anterior, RP: rinoscopia posterior

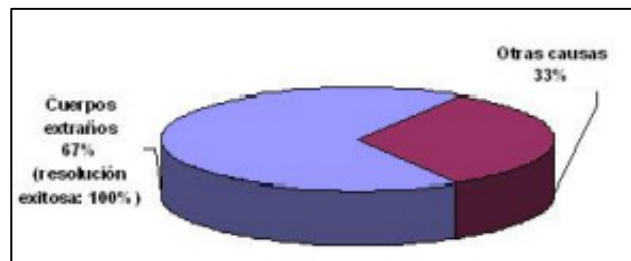


Figura 6. Tos aguda y presencia de cuerpos extraños

Figure 6. Acute cough and presence of foreign bodies

tudios complementarios realizados hasta el momento. Como la mayoría de los estudios se realizan bajo anestesia general es requisito un estudio electrocardiográfico de riesgo y laboratorio de rutina. Las prácticas se realizan concertando turnos previamente de lunes a viernes de 8:30 a 15:00 h personalmente o por Teléfono (0221-423663/64 int. 463 E-mail: *endoscopia@fcv.unlp.edu.ar*).

La preparación del animal varía de acuerdo al estudio a realizar, pero en general se requiere un ayuno de sólidos de aproximadamente 24 h y de 48 h en el caso de endoscopias digestivas bajas.

INDICACIONES

Las indicaciones generales de la endoscopia están enumeradas en la Tabla 1 (5, 7, 9).

Durante el 2003 ingresaron 77 pacientes para la realización de estudios endoscópicos tanto diagnósticos como terapéuticos. Este trabajo se referirá a las endoscopias realizadas en caninos.

RESULTADOS

El período analizado está comprendido entre enero a diciembre de 2003. Durante el mismo se realizaron 66 estudios en caninos, los cuales se detallan en la Figura 1.

En la Figura 2 se detalla el sexo de los caninos asistidos. El 98% de los machos son enteros y solamente el 2% está castrado. En las hembras el 88% están enteras y el 12% están castradas.

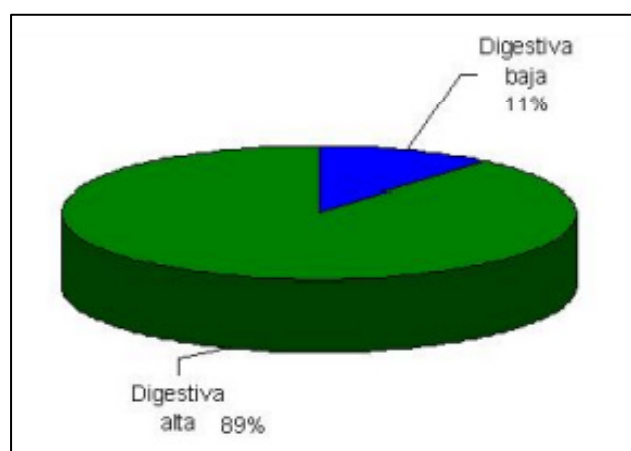


Figura 7. Endoscopias del sistema digestivo (sobre 38 pacientes caninos).

Figure 7. Digestive system endoscopies (in 38 canine patients).

DB: digestiva baja, DA: digestiva alta

Con respecto a las edades, la mínima fue 0-6 meses y la máxima 13 años.

La procedencia de los casos fue clasificada en internos (29%) y externos (71%), y a su vez estos fueron clasificados según barrios. Esta clasificación arrojó como resultado que el 53% de los casos externos, y el 58% de los Internos provenían de La Plata. El resto de los casos provenían de localidades cercanas a La Plata y de Capital Federal (Figura 3 y 4).

A continuación se analizan por separado los estudios del aparato respiratorio y los del aparato digestivo.

Aparato respiratorio

De las 24 endoscopias realizadas en vías respiratorias, el 37,5% fueron traqueobroncoscopias y el 62,5% rinoscopias (y de estas el 47% rinoscopia anterior y el 53% rinoscopia posterior) (Figura 5).

El 54 % de los caninos a los que se les practicó endoscopias respiratorias son mestizos y el 46% restante se reparte en diversas razas sin predominio de ninguna.

En la Tabla 2 se detallan los signos y hallazgos, según estudios realizados en el aparato respiratorio. En el 67% de los casos en el que se indicó estudios respiratorios por presentar el animal tos aguda se hallaron cuerpos extraños (semillas o material no identificado). En el 100% de los casos con presencia de cuerpo extraño se practicó la extracción con éxito (Figura 6). El 95% de las endoscopias respiratorias arrojó resultados positivos. En 5% no se hallaron anomalías.

Aparato digestivo

De las 38 endoscopias realizadas en aparato digestivo, el 89% fueron digestivas altas y el 11% digestivas bajas (Figura 7).

El 42% de los caninos a los que se les practicó endoscopias digestivas eran mestizos,

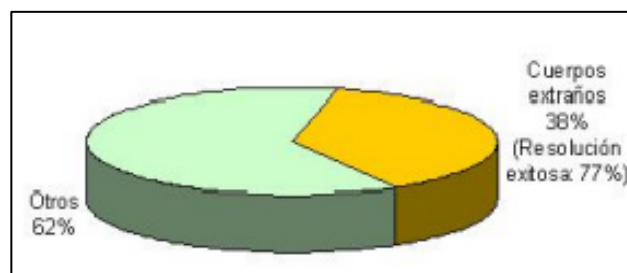


Figura 8. Hallazgos de cuerpos extraños digestivos (sobre 38 pacientes caninos).

Figure 8. Digestive foreign bodies findings (in 38 canine patients).

A. Aprea y col.

Tabla 1- Indicaciones generales de la endoscopia
Table 1- General indications of the endoscopy

<p>Digestiva Alta Vómito crónico Diarrea crónica Hematemesis Cuerpo extraño Disfagia Regurgitación Melena Dilatación y estenosis esofágica Colocación de tubo de gastrostomía</p>	<p>Traqueo Broncoscopia Tos crónica Cuerpo extraño Estridor Hemoptisis Daño traqueal Disnea Cambios en la fonación</p>
<p>Digestiva Baja Diarrea crónica Vómito crónico Hematoquezia Disquezia Constipación crónica Incontinencia fecal Evaluación previa a tratamiento médico o quirúrgico</p>	<p>Cistoscopia Hematuria crónica Disuria Enuresis Tenesmo Incontinencia Trauma urinario</p>
<p>Rinoscopia Descarga nasal crónica Estornudo crónico Cuerpo extraño Epistaxis Deformación nasal</p>	<p>Vaginoscopia Descarga vaginal</p> <p>Otoscopia Otitis externa crónica Otitis media Evaluación de membrana timpánica</p>

Tabla 2. Signos y hallazgos de las endoscopias respiratorias (sobre 24 pacientes caninos).
Tabl2 2. Signs and findings of the respiratory endoscopies (24 canine patients).

Estudio	Signos	Cantidad	%	Hallazgos
Rinoscopia posterior	Descarga nasal	5	62,5	En 75% de las rinoscopias posterior se hallaron masas, en el 25% restante se hallaron eritema y congestión
	Otros (disnea, estornudos)	3	37,5	
	Total	8	100	
Rinoscopia anterior	Descarga nasal	7	100	En el 85% de las rinoscopias anterior se hallaron masas. En 15% no se observaron anomalías
	Total	7	100	
Traqueobroncoscopia	Disnea	3	33	33% congestión, cicatriz 22% cuerpos extraños 22% nódulos 22% sin particularidades
	Tos aguda	3	33	
	Tos crónica	2	22	
	Disfagia	1	11	
	Total	9	100	

y el 58% restante se reparte en diversas razas sin predominio de ninguna.

En la tabla 3 se detallan los signos y hallazgos según estudios realizados en el aparato digestivo.

Si bien en el 29% de los casos de endoscopias digestivas altas se sospechaba presen-

cia de cuerpo extraño, en realidad en el 38% de las mismas se hallaron cuerpos extraños (agujas, huesos o pelotas). En el 77% de esos casos se procedió a la extracción endoscópica con éxito (Figura 8).

El 92% de las endoscopias digestivas arrojó resultados positivos. En 8% no se hallaron anomalías.

Tabla 3. Signos y hallazgos de las endoscopias digestivas (sobre 38 pacientes caninos).
Table 3. Signs and findings of the digestive endoscopies (38 canine patients).

Estudio	Signos	Cantidad	%	Hallazgos
Digestiva alta	Vómito crónico	14	41	En el 91% de las endoscopias digestivas altas se hallaron anomalías
	Cuerpo extraño	10	29	
	Vómito agudo	3	9	
	Inespecíficos (adelgazamiento, disfagia, anorexia)	7	21	
	Total	34	100	
Digestiva baja	Varios (hematoquezia, tenesmo, diarrea crónica, anorexia)	4	100	En el 100% de las endoscopias digestivas bajas se hallaron anomalías
	Total	4	100	

Cistoscopia

El 4,5% de los estudios endoscópicos en caninos corresponden a cistoscopia. El 100% de los pacientes fueron hembras enteras y las indicaciones fueron hematuria crónica, disuria, enuresis, tenesmo, incontinenia.

Vaginoscopia

El 1,5% de los estudios endoscópicos en caninos corresponden a vaginoscopias.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La endoscopia es un área de reciente incorporación en el Hospital Escuela de la Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata. El alto porcentaje (71%) de pacientes externos que fueron derivados al área demuestra la necesidad urgente de la existencia de un servicio de endoscopia en la zona. La realización de las endoscopias resolvió en algunos pacientes situaciones clínicas imposibles de resolver por otros medios, como por ejemplo la presencia de cuerpos extraños en bronquios en pacientes que se presentaron por tos aguda. Sirvió como método de diagnóstico definitivo en animales derivados con presunción de enfermedad digestiva alta crónica (sin sospecha presuntiva de cuerpo extraño). La misma ha resultado ser exitosa en el 100% de los casos que presentaban cuerpos extraños tanto en vías respiratorias como digestivas (endoscopia terapéutica). El éxito de la misma evitó el ingreso a quirófano para la realización de cirugías de alta complejidad en el caso de las de cuerpo extraño en árbol respiratorio, siendo éstas en su mayoría cirugías de alto riesgo para el paciente y de alto costo para el propietario. La posibilidad de observar directamente las mucosas, luz y contenido en los diferentes órganos como así también la obtención de muestras para estudios citológicos o histopatológicos y la implemen-

tación de técnicas terapéuticas, hacen de la endoscopia una técnica de mucha utilidad para la práctica clínica. Es necesario que el veterinario se familiarice con la misma y tenga en cuenta sus alcances y beneficios en la clínica diaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jones BD. Incorporating Endoscopy in Veterinary Practice. Comp of Cont Education 1998; 20 (3): 307-313.
2. Belshaw BE, Overduin LM. Endoscopy in gastroenterology: Advantages in diagnosis. Tijdschrift Voor Diergeneeskunde 1991; 116 (1): 1-5.
3. Guilford WG. Gastrointestinal Endoscopy. En Strombeck (ed): Strombeck's Small Animal Gastroenterology. Ed. WB Saunders Company. Philadelphia. 1996, p. 114-129.
4. Rodriguez Franco F. Endoscopia Digestiva. Seminario de Gastroenterología en el perro y en el gato. V Vocalía AVEPA, Marzo/ 95, Granada, 1995 p. 1-8.
5. Tams T. Chronic Diseases of the Small Intestine. En Tams (ed): Handbook of Small Animal Gastroenterology. Ed. W.B Saunders Company, Philadelphia 1996, p 267-319.
6. Usón J. La endoscopia como técnica de exploración del aparato digestivo en pequeños Animales. O medico veterinario. Lisboa. 1993, 35 (7): 12-18.
7. Guilford WG. Approach to Clinical Problems in Gastroenterology. En Strombeck (ed) : Strombeck's Small Animal Gastroenterology. Ed. WB Saunders Company. Philadelphia. 1996; p. 50-76.
8. Tams T. Endoscopy and Laparoscopy : indications and instrumentation. En Tams (ed): Handbook of Small Animal Gastroenterology. Ed. W.B Saunders Company, Philadelphia 1996; p. 137-162.
9. Tams T. Gastrointestinal Symptoms. En Tams (ed): Handbook of Small Animal Gastroenterology. Ed. W.B Saunders Company, Philadelphia 1996, p. 1-73.
10. Tams TR. Small Animal Endoscopy, 2nd edition. Ed. Mosby. Missouri, 1999.

HEPATIC LIPIDOSIS ASSOCIATED WITH MALNUTRITION AND PREGNANCY IN TWO BITCHES

A Giordano¹, D Arias¹, S Araus¹, M Cohen², C Gobello¹

¹Small Animal Clinic. Faculty of Veterinary Sciences
National University of La Plata, Argentina. Faculty of Veterinary Sciences

²Hospital de Niños Sor Maria Ludovica de La Plata

Abstract: In some Latin American countries ascites has been observed to occur at different times after whelping in bitches fed low protein diets. The aim of this article was to describe two cases of bitches in which ascitis associated to hepatic lipidosis developed after parturition. Blood samples evidenced abnormalities compatible with liver disease. Abdominal paracentesis revealed an aseptic transudate fluid and ultrasonography hepatic hyperechogenicity. Definitive diagnosis was carried out by liver percutaneous needle ultrasound guided aspiration core biopsy. Histological findings showed dispersed parenchyma with macro and microvesicular fatty hepatocytes, some focus of intracellular cholestasis and isolated intralobulillar necrosis. Decreasing physical activity, a combination of furosemide and spironolactone and antibiotics for 21 days were indicated in both cases. Feeding modifications consisted on a high quality protein and low sodium diet. Ascitis decreased within the 3 days of treatment in both cases. Six weeks after the first consultation one bitch remained in a good clinical condition while the other one died. It is concluded that, in bitches, hepatic lipidosis can be considered as a post partum problem when the anamnesis reveals a long term hypoprotein diet.

Key Words: lipidosis- malnutrition- pregnancy- bitch

LIPIDOSIS HEPÁTICA ASOCIADA CON MALNUTRICIÓN Y PREÑEZ EN DOS PERRAS

Resumen: En algunos países latinoamericanos se observó que la ascitis ocurre en diferentes momentos post parto en perras alimentadas con dietas hipoproteicas. El objetivo de este artículo fue describir 2 casos de perras con ascitis asociada a lipidosis hepática desarrollada después del parto. Las muestras de sangre evidenciaron anormalidades compatibles con enfermedad hepática. La paracentesis abdominal reveló un trasudado aséptico y la ultrasonografía hiperecogenicidad hepática. Se arribó al diagnóstico definitivo por biopsia por aspiración con aguja percutánea ecodirigida del hígado. Los hallazgos histológicos mostraron un parénquima disperso con hepatocitos con grasa macro y microvesicular, algunos focos de colestasis intracelular y necrosis aislada intralobulillar. En ambos casos se indicó reducir la actividad física, una combinación de furosemida y espironolactona y antibióticos por 21 días. Las modificaciones en la alimentación consistieron en administrar una dieta con proteínas de alta calidad y baja en sodio. La ascitis decreció dentro de los 3 días de tratamiento en ambos casos. Seis semanas después de la primera consulta una de las perras mejoró su estado clínico y la otra murió. Se concluye que, en perras, la lipidosis hepática puede ser considerada como un problema post parto cuando la anamnesis revela una dieta prolongada hipoproteica.

Palabras claves: lipidosis- malnutrición- preñez- perra

Fecha de recepción: 19/05/04

Fecha de aprobación: 09/09/04

Dirección para correspondencia: Cristina Gobello, Cátedra de Clínica de pequeños animales. CC 296, (B1900AVW) La Plata, ARGENTINA.

E-mail: cgobello@fcv.unlp.edu.ar

INTRODUCTION

Hepatic lipidosis is defined as the excessive storage of fat in the liver cells. It is an acquired liver disease that has been related to multiple etiologies such as starvation, diabetes mellitus, obesity, drug injury and toxicities in both dogs and cats (1).

In humans hepatic lipidosis has been associated, among other causes, either with malnourishment or pregnancy (2,3). The Kwashiorkor disease is a protein deficiency syndrome described in young children fed with a carbohydrate diet. It is characterized by generalized edema, apathy and a macrovesicular fatty hepatopathy (3). These hepatic changes are known to be due to both fat movement from body deposits and to lipoprotein synthesis disorders (3).

In late pregnant women, it has been described an uncommon severe liver disease which histologic hallmark is microvesicular fatty hepatic changes usually associated with inflammatory cell infiltrates within the lobules as well as canalicular cholestasis. Although the exact etiology of this hepatic condition has not been yet well understood, it is suggested that mitochondrial injury might be involved in its pathogenetic pathway (2, 4, 5). There may, very probably, be subclinical milder forms of this last hepatopathy (2, 4).

During the last years, in some Latin American countries, ascites has been observed to occur at different times after whelping in bitches fed low protein diets (unpublished observation). Up to our knowledge, these bitches were never studied in detail. The aim of this article was to describe two cases of bitches in which ascitis associated to hepatic lipidosis developed after parturition. Due to the similarity of both cases they were described together throughout the article and differences pointed out.

CASE REPORTS

A 4 year old Pekinese and a 3 year old Siberian Husky bitches with ascitis were referred to La Plata Veterinary Faculty during 2002. Both bitches were multiparous, had whelped normally their last litters 6 months ago and had no history of drugs administration. Their litters were of 5 and 9 puppies, respectively, they were all normal at birth, although the ones of the Pekinese bitch died within their first month of life because of unknown reasons.

For nearly a year before consultation the

bitches had been fed a low protein diet, based mainly on carbohydrates (90% rice or pasta). According to history, in both cases abdominal distension was first noticed one month after parturition and then gradually increased. The bitches were in a poor body condition, slightly depressed and weak with pale mucus membranes at the moment of the first consultation. Their abdomen were distended and tense evidencing fluid content (Figures 1 a, b). Their appetite was conserved and body temperature normal in the Siberian bitch, although rectal temperature was 39 °C in the Pekinese bitch.

Diagnosis

The eventual association of ascitis to heart failure was ruled out by a complete cardiologic examination based on ECG and echocardiography. Blood samples were taken for hemogram and biochemical profile. Results are shown in Table 1. Urinalysis revealed normal findings in both cases. Abdominal ultrasonography showed hypoechoic fluid compatible with ascitis and a normal sized hyperechoic liver with mild signs of portal hypertension (6; Figure 2). Abdominal paracentesis was carried out for cytological, biochemical and microbiological analysis. Results revealed the aseptic transudate characteristics of the ascitis fluid in both cases (Table 2).

Definitive diagnosis was carried out by liver percutaneous needle ultrasound guided aspiration core biopsy. Tissue samples obtained were fixed in 10 % formalin, embedded in paraffin and stained with hematoxylin and eosin according to routine procedures for histological study (5). Histological findings evidenced dispersed parenchyma with macro and microvesicular fatty hepatocytes, some focus of intracellular cholestasis and isolated intralobulillar necrosis (Figure 3).

Treatment

No specific therapy has been described for hepatic lipidosis (2, 8). Decreasing physical activity and a symptomatic - supportive therapy were indicated in both cases (2, 8, 9). A combination of furosemide 3 mg/kg q 8 h IM and spironolactone 3 mg/kg q 24 h PO was administered during the first 21 days. Amoxicillin 22 mg/kg PO q 12 h for 21 days was also indicated in both cases. Feeding modifications consisted on the indication of a home made highly digestive, high quality protein and low sodium diet (8, 10).

Follow Up

In both bitches general condition improved gradually within the 3 days of treatment and ascitis were mild at that moment.



Figure 1. a) Pekinese bitch. b) Siberian Husky bitch. Both pictures were taken on the day of the first presentation. A marked abdominal distension could be seen.

Figura 1. a) Perra Pequines b) Perra Siberiana Husky. Ambas fotos se tomaron en el día de la primera visita. Se observa una marcada distensión abdominal

One week later, the animals had gained weight and ascitis was absent. A second hepatic aspiration was not permitted by the owners. The Siberian bitch remained in good physical condition at the time of her last visit to the Faculty 6 weeks later the first consultation, while the Pekinese died on the same week. Unfortunately, necropsy was not allowed by the owner.

DISCUSSION

Hepatic lipidosis is a potentially reversible condition if the primary problem is controlled (1). Most human patients with macrovesicular fatty liver changes are asymptomatic and have modest biochemical test abnormalities (4, 10). Conversely, microvesicular fatty change is a more ominous finding than its large droplet counterpart. Although, in pregnant women who survive, the fat rapidly remits, disappearing in a few weeks and normal hepatic histology is restored (4).



Figure 2. Abdominal ultrasonography. Hypoechoic fluid compatible with ascitis (right) and a hyperechoic liver (left).

Figura 2. Ultrasonografía abdominal. Fluido hipoeicoico compatible con ascitis (derecha) e hígado hipereicoico (izquierda).

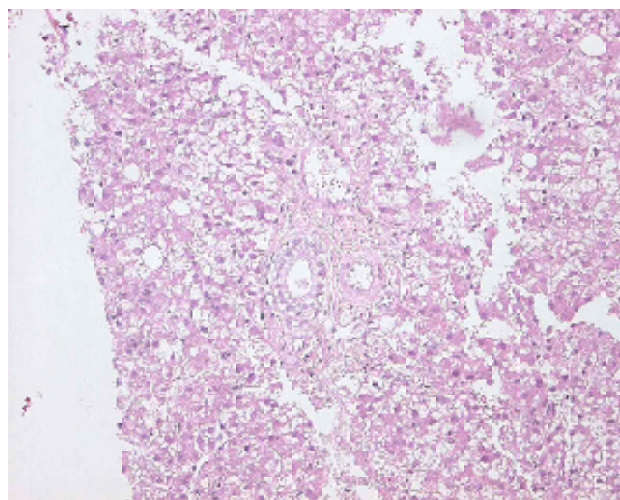


Figure 3. Liver histology showing microvesicular fatty change of hepatocytes. Notice that some large lipid droplets distending the hepatocyte cytoplasm were also present. (H&E x 80).

Figura 3. Histología hepática mostrando cambios grasos microvesiculares de los hepatocitos. Nótese que también están presentes algunas gotas grandes de lípidos que distienden los citoplasmas de los hepatocitos (H&E x 80).

In the present cases, hemogram (anemia in both bitches, and mild leukocytosis and lymphopenia in the Pekinese bitch indicating an stress response) and serum (decreased urea in the Pekinese, increased alkaline phosphatase in the Siberian and a decreased albumin/globulin ratio in both bitches) parameters revealed abnormalities compatible with liver disease, being more severe in the Pekinese bitch (10, 11). Ascitis could be attributed to both hypoalbuminemia and portal hypertension. The histologic liver findings evidenced

Table 1: Hematology and chemistry profiles of the bitches suffering post partum ascitis.

Tabla 1: Hematología y perfiles químicos de las perras con ascitis post parto.

	Pekinese bitch	Siberian Husky bitch
Erythrocytes mm ³	4.210.000	3.000.000
Packed cell volume (%)	27.4	22
Hemoglobin g%	8.9	7.5
Leukocytes mm ³	19.600	11.000
Mature neutrophils (%)	91	65
Band neutrophils (%)	0	2
Eosinophils (%)	1	8
Lymphocytes (%)	8	25
Basophils (%)	0	0
Monocytes (%)	0	0
Glucose (mg/dl)	68	94
Urea (mg/dl)	11	35
Creatinine (mg/dl)	0.44	1.05
Total Cholesterol (mg/dl)	77	149
Total protein (g/dl)	4.9	6.7
Albumin (g/dl)	2.1	2.4
Globulin (g/dl)	2.76	3.79
Albumin/ Globulin	0.78	0.69
Total bilirubin (mg%)	0.18	0.45
Alkaline phosphatase (U/L)	124	310
AST (SGOT) (U/L)	117	22
ALT (SGTP) (U/L)	60	17

Table 2: Analysis of ascitis fluid of the same animals.

Tabla 2: Análisis del líquido ascítico de las mismas perras.

	Pekinese bitch	Siberian Husky bitch
Aspect	watery	watery
Density	1.010	1.010
Total protein g/dl	100	50
Rivalta reaction	positive	negative
Glucose mg/dl	100	60
Bilirubin	negative	negative
pH	8	7.5
Bacteriological exam	negative	negative
Bacteriological culture	negative	negative
Cytological exam /mm ³	100	100

mixed macro and microvesicular fatty changes, characteristic of both Kwashiorkor and pregnancy fatty liver in humans, respectively. In spite of the fact that a second hepatic aspiration was not carried out, the complete clinical recovery within 6 weeks might suggest the reversibility of the liver changes in the Siberian Husky bitch.

Interestingly, late pregnancy lipidosis presentation in women appears in a period approximately equal to the 2 month canine pregnancy plus the six months that the condition took to become clinically evident in both animals. Hepatic changes in the Siberian and the Pekinese might be a mild and a severe form,

respectively of the human pregnancy fatty liver.

Actually, the exact etiopathogenesis of the liver changes of these cases could not be fully explained in the present article. In humans, Kwashiorkor signs appear in young children, when protein requirements are essential. We hypothesized that a similar situation could be true in pregnant and lactating bitches triggering the syndrome.

If the hepatic changes in these bitches represented a combination of both human syndromes or if one of them was primary remains to be elucidated. Although, more animals with

C. Gobello y col.

this problem should be studied in detail, it is concluded that, in bitches, hepatic lipidosis can be considered as a post partum problem when the anamnesis reveals a long term hypoprotein diet.

REFERENCES

1. Johnson SE. Diseases of the liver. In: Ettinger SJ Feldman EC Textbook of Veterinary Internal Medicine 4th ed. Philadelphia, B.W. Saunders. 1995; 1313-1358.
2. Jeffries GH. Liver diseases. In: Beeson PB; Mc Dermott W (ed) Textbook of Medicine 14th ed. Philadelphia, B.W. Saunders. 1975; 1107-1207.
3. Scrimshaw S. Nutritional diseases. In: Beeson PB; Mc Dermott W (ed) Textbook of Medicine 14th ed. Philadelphia, B.W. Saunders. 1975; 842-924.
4. Lee RG. Fatty change and steatohepatitis. Diagnosis Liver Pathology Philadelphia, Mosby. 1994; 167- 194.
5. Snover DC. Nonneoplastic Liver Disease. In: Sternberg, SS. Diagnostic Surgical Pathology 3^d ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 1999; 1509-1621.
6. Hunt CM, Sharara AI. Liver disease in pregnancy. Am Fam Physician. 1999; 15; 59 (4): 829-836.
7. Nyland TG, Matton SJ, Winer ER. Ultrasonography of the liver. In: Nyland, TG, Matton SJ. Veterinary ultrasound. Philadelphia, B.W. Saunders. 1995; 52-72,
8. Bunch SE. Specific and symptomatic medical management of diseases of the liver. In: Ettinger SJ Feldman EC Textbook of Veterinary Internal Medicine 4th ed. Philadelphia, B.W. Saunders. 1995; 1359-1371.
9. Everson GT. Liver problems in pregnancy: part 2. managing pre-existing and pregnancy-induced liver disease. Medscape Womens Health. 1998; 3 (2): 2
- 10- Ochs A. Acute hepatopathies in pregnancy: diagnosis and therapy. Schweiz Rundsch Med Prax 1992; 18; 81 (34): 980-982.
11. Center SA. Pathophysiology and laboratory diagnosis of liver disease. In: Ettinger SJ Textbook of Veterinary Internal Medicine 3rd ed. Philadelphia, B.W. Saunders. 1992: 1421-1478.

TILMICOSINA: UN NUEVO ANTIBIÓTICO MACRÓLIDO DE USO VETERINARIO

N Mestorino, JO Errecalde

Cátedra de Farmacología, Farmacotecnia y Terapéutica. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de la Plata. INCAM, Verónica-Cañuelas, Buenos Aires

Resumen: La tilmicosina (TMS) es un antibiótico macrólido, sintetizado a partir de la tilosina, desarrollado exclusivamente para ser usado en medicina veterinaria. Tiene muy buena actividad contra microorganismos gram positivos, con actividad significativa contra ciertas bacterias gram negativas y micoplasmas. La tilmicosina, como todos los macrólidos, es bacteriostática, aunque puede ser bactericida a altas concentraciones y frente a determinados microorganismos. El perfil farmacocinético de la tilmicosina se caracteriza por bajas concentraciones plasmáticas, pero altas y persistentes concentraciones tisulares. Aunque las concentraciones plasmáticas fueron tradicionalmente las que orientaron la actividad antibiótica, es evidente que las concentraciones tisulares son un mejor indicador de llegada al sitio de la infección. El comportamiento farmacocinético de la tilmicosina con elevadas concentraciones tisulares sugiere elevada eficacia. Este artículo hace una revisión del mecanismo de acción, actividad antimicrobiana, comportamiento farmacocinético-farmacodinámico e indicaciones de este novedoso agente antimicrobiano.

Palabras clave: macrólidos, tilmicosina, farmacocinética, farmacodinamia, eficacia, residuos

TILMICOSIN: A NEW MACROLIDE ANTIBIOTIC FOR VETERINARY USE

Abstract: Tilmicosin (TMS) is a macrolide antibiotic, synthesized from tylosin, exclusively developed for in veterinary use. It has a very good activity against Gram-positive microorganisms, with significant activity against certain Gram-negative bacteria and mycoplasma. Tilmicosin is bacteriostatic, like all macrolide antibiotics, although the drug may be bactericidal in high concentrations against selected organisms. The pharmacokinetic profile of tilmicosin is characterized by low plasma drug concentrations but high and persistent tissue concentrations. Although plasma drug concentrations are the traditional predictors of antibiotic activity, it is clear that tissue concentrations are a better indicator of presence of the drug in the infection site. The pharmacokinetic characteristics of tilmicosin with high tissue concentrations suggests high efficacy. This article presents a revision of the mechanism of action, antimicrobial activity, pharmacokinetic-pharmacodynamic profile and indications of this novel antimicrobial agent.

Key words: Macrolides, Tilmicosin, Pharmacokinetic-Pharmacodynamic, Efficacy, Residues

Fecha de recepción: 02/07/04

Fecha de aprobación: 09/11/04

Dirección para correspondencia: Nora Mestorino CC 296 (B1900AVW) La Plata, Argentina. Tel/Fax: 0221-4257980.

E-mail: noram@fcv.unlp.edu.ar

INTRODUCCIÓN

Los antimicrobianos han provisto a los veterinarios de herramientas excepcionalmente poderosas para el tratamiento y control de las enfermedades bacterianas. Las estrategias para su uso han estado basadas esencialmente en la manutención de concentraciones (usualmente en plasma) superiores a aquellas que inhiben el crecimiento del organismo *in vitro* (concentración inhibitoria mínima - CIM). También ha sido sugerido que concentraciones múltiples de la CIM pueden ser un indicativo de un éxito seguro. Un conocimiento más acabado de los mecanismos de actividad antimicrobiana ha llevado al entendimiento de que estrategias específicas de exposición para antimicrobianos con mecanismos de acción particulares, conferirán mayor eficacia a las drogas.

La quimioterapia antibacteriana enfrenta varios desafíos. Se necesita penetrabilidad a tejidos escasamente accesibles, lo que se mide a través de un elevado volumen de distribución y penetrabilidad a células, en las que se acantonan determinados microorganismos que generan infecciones persistentes. Una elevada eficacia es crucial, la que está inevitablemente vinculada a una prolongada persistencia (que dará lugar a un prolongado tiempo de contacto en el sitio en que se encuentra el agente etiológico). En general, un amplio espectro de acción es importante, si bien con determinados fármacos un espectro estrecho puede ser bueno frente a un diagnóstico definido.

La tilmicosina (TMS) es un antibiótico macrólido, sintetizado a partir de la tilosina, que ha estado disponible en los Estados Unidos desde 1992 y ha sido aprobado para el tratamiento de la enfermedad respiratoria asociada con *Pasteurella* y especies de *Mycoplasma* (1, 2, 3, 4) en ovinos, bovinos de carne y vacas en el período de secado; también fue aprobado su uso en porcinos como aditivo de los alimentos para el control de enfermedades respiratorias asociadas con *Actinobacillus pleuropneumoniae* y *P. multocida* (5, 6).

De la relación pH corporal - pKa de la tilmicosina podemos afirmar que es un antibiótico predominantemente no ionizado, altamente liposoluble y parcialmente ligado a proteínas. Estas características le permiten pasar a través de las membranas celulares y distribuirse en el cuerpo del animal rápida y ampliamente. La tilmicosina es incorporada y transportada fundamentalmente por los macrófagos y polimorfonucleares activados. Pasa

a través de la pared de estas células blancas llegando al lisosoma. Una vez que los macrófagos toman contacto con las bacterias, comienzan a emitir pseudópodos con el fin de englobarlas y esta pasa al contenido celular del macrófago y de allí al lisosoma donde existe tilmicosina, produciéndose dos acciones: por un lado la tilmicosina afecta la síntesis proteica bacteriana evitando la multiplicación y por el otro las enzimas lisosomales destruyen a la bacteria. Es por esta razón que llega al pulmón o cualquier tejido comprometido rápidamente, obteniéndose concentraciones mayores a 3,12 µg/ml y permaneciendo en el sitio de infección en altas concentraciones por lo menos hasta 72 horas post aplicación.

Debido a la TMS que es una base orgánica débil, tiende a concentrarse en sitios ácidos. A medida que avanza el grado de neumonía, disminuye la habilidad de efectuar el intercambio dióxido de carbono-oxígeno, aumentando los niveles del primero y, por consiguiente, disminuyendo el pH. Estas características explican porqué la TMS alcanza altas y persistentes concentraciones en los tejidos (que siempre tienen un pH algo inferior al del plasma), más aún en aquellos que se encuentran infectados, e inclusive en tejidos consolidados donde el pH es aún más bajo.

Para el tratamiento de la Enfermedad Respiratoria Bovina (ERB), pietín y queratoconjuntivitis es deseable encontrar un producto que tenga, no solamente actividad bactericida contra los agentes etiológicos, sino una excelente penetrabilidad en tejidos poco accesibles y/o patológicamente comprometidos.

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

La fórmula molecular de la tilmicosina es: $C_{46}H_{80}N_2O_{13}$ (Fig. 1), con un peso molecular de 869.15. Es soluble en solventes orgánicos como hexano, acetona, acetonitrilo, cloroformo, diclorometano, etil acetato, metanol y tetrahidrofurano; su solubilidad en agua es dependiente de la temperatura y del pH.

El producto comercial está constituido por una mezcla de 82-88% del isómero cis y un 12-18% del isómero trans. Las formulaciones disponibles de tilmicosina incluyen inyectables para ser administrados por vía subcutánea en bovinos y ovinos a razón de 10 mg/kg de peso en dosis única y formulaciones orales para porcinos a razón de 200-400 mg/kg de alimento durante 10 a 21 días, equivalente a 8-20 mg/kg por día.

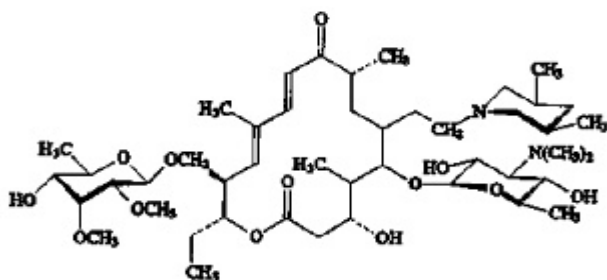


Fig. 1. Estructura química de tilmosina.
Fig. 1. Tilcomisin chemical structure

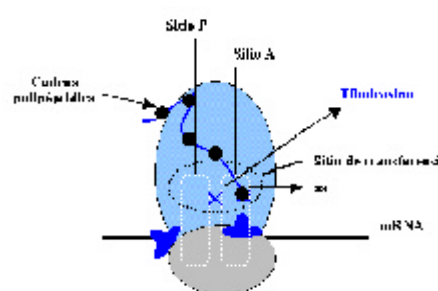


Fig.2. Mecanismo de inhibición de la síntesis proteica bacteriana por antibióticos macrólidos.

Fig.2 Protein synthesis inhibition mechanism by macrolide antibiotics.

ESPECTRO

La tilmosina tiene amplio espectro, con actividad muy significativa frente a bacterias Gram positivas, ciertas Gram negativas y micoplasmas:

Microorganismo	MIC (g/ml)
<i>Pasteurella haemolytica</i>	3,12 *
<i>Pasteurella multocida</i>	6,25 *
<i>Haemophilus somnus</i>	6,25 *
<i>Mycoplasma dispar</i>	0,097 *
<i>Mycoplasma bovirhinis</i>	0,024 *
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,78 *
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3,12 *
<i>Actinomyces pyogenes</i>	0,024 *
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	1,56 *
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	0,195 *
<i>Moraxella bovis</i>	1 **
<i>Clostridium perfringens</i>	3,12 *
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	3,12 *

* Ose, EE (5)

** Zielinski & Piscitelli, (7)

MECANISMO DE ACCIÓN

Los antibióticos macrólidos son agentes bacteriostáticos que inhiben la síntesis proteica por su unión reversible a la subunidad ribosomal 50S del microorganismo sensible (Fig. 2), en donde pueden interferir con la formación de complejos de iniciación para la síntesis de cadenas de péptidos o con las reacciones de aminoacil translocación. Esto impide a la bacteria continuar con su ciclo vital.

BASES FISIOPATOLÓGICAS Y FARMACOLÓGICAS

Los bovinos son especialmente susceptibles a la enfermedad respiratoria debido a varias razones: tienen un espacio muerto superior al de otras especies; los alvéolos y bronquiolos terminales carecen de ventilación colateral, por lo que la obturación de solamente un conducto u orificio, da lugar al bloqueo de uno o más alvéolos; la hipoxia, que se produ-

ce hacen que, con mayor facilidad que en otras especies, se genere un efecto vasoconstrictor que empeora el fenómeno. El bovino tiene un pobre sistema fibrinolítico, que complica aún más la limpieza del sistema bronquial terminal y alveolar. El "feedlot" agrega poderosas razones ambientales a la susceptibilidad basada en las razones anteriores.

Cuando a todo lo antedicho se suma una zona de consolidación pulmonar, se genera un gran desequilibrio que da lugar a una mala oxigenación y a una disminución de la capacidad fagocítica.

La pasteurelosis neumónica es una enfermedad de los animales domésticos de particular incidencia en terneros en feedlot (8, 9), siendo *Pasteurella haemolytica* A1 el agente etiológico más común (10). Los factores de virulencia de los microorganismos y la inflamación que sufre el pulmón son los responsables de la injuria tisular asociada a la falla respiratoria en la neumonía bacteriana.

Las células eucarióticas, como los polimorfo nuclear neutrófilos (PMN), pueden morir por dos procesos distintos: necrosis y apoptosis (11, 12, 13). Cuando mueren por necrosis, la célula se podría decir que estalla, derramando compuestos proteolíticos en los tejidos circundantes y amplificando la inflamación local. Se trata de una muerte celular abrupta y desorganizada. En cambio a través del proceso apoptótico, las organelas citoplasmáticas se mantienen intactas, la cromatina nuclear se condensa y se adhiere a mono y oligonucleosomas (13). La preservación de la integridad de la membrana en los PMN apoptóticos ayuda a minimizar la inflamación y la subsiguiente injuria (13). Por otra parte, en las células apoptóticas se produce la externalización de la fosfatidilserina de la membrana y son rápidamente fagocitadas por los macró-

fagos (13, 14, 15, 16). Este proceso termina de "empaquetar" a la célula apoptótica impidiendo la descarga y jugando un rol esencial en la resolución de la enfermedad.

Estudios recientes sugieren que la capacidad de inducción de apoptosis de los neutrófilos por la TMS puede tener efectos antiinflamatorios (17, 18). La acumulación local de PMN y leucotrienos B4 en el sitio de inflamación juega un rol central en la patogénesis de la pasteurelisis bovina (9, 19, 20; 21). Los PMN liberan grandes cantidades de reactivos oxidados y enzimas proteolíticas que fijan a la bacteria invasora y paralelamente dañan el epitelio bronquial. Estos productos del hospedador conjuntamente con las leucotoxinas, contribuyen a retrasar la eliminación de *P. haemolytica* y la subsiguiente inflamación crónica.

La eficacia clínica de la TMS en el tratamiento de la neumonía por pasteurelisis ha sido atribuida a su comportamiento farmacodinámico en los tejidos apropiados (22, 23, 24) y a bajas concentraciones inhibitorias (25), además del efecto antiinflamatorio mencionado.

FARMACOCINÉTICA - FARMACODINAMIA

La concentración de tilmicosina generalmente es baja en el suero bovino pero muy alta en tejidos. Este antibiótico tiene una fuerte interacción con fagocitos (monocitos, macrófagos y neutrófilos de sangre, pulmón y glándula mamaria) y con las células epiteliales de la glándula mamaria. Presenta una distribución subcelular que se manifiesta en un 70-80% a nivel lisosomal. Esta integración representa un papel fundamental en la eficacia de la misma frente a microorganismos intracelulares (26). La tilmicosina se acumula en pulmón y los procesos infecciosos e inflamatorios aumentan su penetración tisular (27). Se puede decir, por lo tanto que la droga se concentra en células más que en plasma y en el fagolisosoma más que en el citoplasma.

El efecto post antibiótico (PAE) es la capacidad de un determinado agente de mantener actividad antibacteriana más allá del momento en que sus concentraciones caen por debajo de la concentración inhibitoria mínima.

La TMS tiene efecto post-antibiótico (PAE) in vitro frente a algunos Gram negativos importantes en bovinos y porcinos (*Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, *Borde-*

tella bronchiseptica y *Actinobacillus pleuropneumoniae*) (28). Se trata de un mecanismo dependiente de la concentración alcanzada. Tilmicosina y tilosina presentan un PAE por 8 horas cuando se logran concentraciones 8 veces la CIM.

Tanto en bovinos como en ovinos y caprinos, luego de la administración subcutánea, la droga se absorbe rápidamente y se distribuye extensamente en todo el organismo. Penetra rápidamente a leche y alcanza concentraciones altas, su elevado volumen de distribución es la prueba más clara de su gran penetrabilidad tisular.

RESIDUOS TISULARES

Los residuos se encuentran primariamente en hígado y riñón y en menor grado en músculo y grasa. Niveles residuales pueden permanecer en la zona de inyección durante un periodo prolongado; fueron encontrados 2,94 mg/kg a los 28 días post-inyección en bovinos y 1,53 mg/kg a los 14 días post-inyección en ovinos. Estudios de depleción realizados en diferentes especies (ratas, bovinos, ovinos y porcinos) identificaron el compuesto madre como el principal residuo encontrado y también demostraron que éste fue el más persistente en hígado y riñón. En base a estos estudios se recomendó la molécula madre como residuo marcador y el hígado como tejido blanco para los programas de monitoreo, siendo el riñón una alternativa viable con un tiempo de descarte acordado en 28 días para animales productores de carne. La distribución de los residuos difiere entre aves y mamíferos, por lo cual se consideró apropiado recomendar diferentes Límites Máximos de Residuos (MRLs) para aves. Se estableció una Ingesta Diaria Admisible (ADI) de 240 µg/persona. La Agencia Europea para la evaluación de productos medicinales veterinarios (EMEA, 2002) fijó los siguientes MRLs (Tabla 1).

TOXICIDAD

Los antibióticos macrólidos son considerados seguros para su uso clínico, aunque pueden presentar ocasionalmente algunas reacciones adversas (29). Se han documentado efectos adversos de varios macrólidos sobre el sistema cardiovascular (30, 31, 32), pero con dosis muy superiores a las terapéuticas y en sujetos con compromiso cardíaco o con función renal alterada. Tilmicosina puede ejercer una acción tóxica sobre el sistema cardiovascular generalmente debido a la sobredosificación, ocasionando efectos cronotrópicos positivos e inotrópicos negativos. Los casos de toxi-

Tabla 1. Límites máximos de residuos (MRLs) para Tilcomicina establecidos por la Agencia europea para la evaluación de productos medicinales veterinarios (EMEA/MRL/827/02, Final, January 2002. Tilcomisin. Extension to all food producing species).

Table 1. Tilcomisin Maximum Residue Levels (MRLs) established for the Committee for veterinary medicinal products. (EMEA/MRL/827/02, Final, January 2002. Tilcomisin. Extension to all food producing species).

Sustancia farmacológica	Residuo Marcador	Especie Animal	MRLs	Tejido Blanco	Observaciones
Tilmicosina	Tilmicosina	Todas las especies productoras de alimentos, excepto aves	50 µg/kg	Músculo *	
			50 µg/kg	Grasa **	
			1000 µg/kg	Hígado	
			1000 µg/kg	Riñón	
			50 µg/kg	Leche	
		Aves	75 µg/kg	Músculo	No utilizar en animales productores de huevos para consumo humano
			75 µg/kg	Grasa y piel	
			1000 µg/kg	Hígado	
			250 µg/kg	Riñón	

* Peces: MRL relacionado a músculo y piel

** Porcinos: MRL relacionado a piel y grasa

idad cardiovascular documentada para la tilmicosina corresponden a grandes dosis administradas por vías no aprobadas (33, 34). Los animales jóvenes son considerados particularmente susceptibles a los efectos mencionados y en consecuencia, la molécula no ha sido aprobada para su utilización en corderos de un peso inferior a los 15 kg, ni tampoco debe usarse por vía parenteral en cerdos, equinos, primates ni humanos por su posible toxicidad cardiovascular.

EFICACIA CLÍNICA E INDICACIONES

La tilmicosina presenta actividad in vitro frente a varias bacterias asociadas a la enfermedad respiratoria, tales como *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, y micoplasmas (5, 35, 36). La enfermedad respiratoria porcina asociada con *Actinobacillus pleuropneumoniae* y *Pasteurella multocida* ha sido exitosamente controlada con tilmicosina incorporada en la ración de alimento a la dosis de 200-400 mg/Kg (37, 38, 39, 40). Thomson *et al* (41) demostraron que la administración de 400 ppm de TMS en el alimento durante 21 días no produjo efectos tóxicos.

Tilmicosina está indicada en terneros jóvenes para el tratamiento de neumonías a la dosis de 10 mg/kg por la vía subcutánea en dosis única (42). El tratamiento con este antimicrobiano disminuye el número de *Pasteurella haemolytica* en las secreciones nasales, por lo cual el uso profiláctico del mismo antes del transporte o al llegar al feedlot puede reducir

la incidencia de la enfermedad respiratoria aguda en terneros durante el período inicial de llegada, período en el cual los terneros se muestran más susceptibles a las infecciones (43).

Binder (44) demostró que la administración de TMS, en porcinos con neumonía enzootica, a razón de 300 mg/kg de alimento durante 9 días eliminó la presencia de *Pasteurella spp* y *Haemophilus spp*. Mientras que Moore *et al* (40) indicaron que el fosfato de TMS a razón de 200 a 400 mg/Kg de alimento es efectiva para controlar y prevenir la neumonía inducida por *A. pleuropneumoniae* en porcinos, cuando es administrado con el alimento por 21 días. Posteriormente, Paradis *et al* (45), demostraron la efectividad de tilmicosina a razón de 200 g/tonelada de alimento para controlar la pleuroneumonía en porcinos infectados experimentalmente con *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Frente a *Mycoplasma gallisepticum* en pollos se mostró altamente eficaz a una dosis de 50 mg/l de agua de bebida durante 5 días (46).

También está indicada para el tratamiento de mastitis bovina en el período de secado en administración intramamaria a razón de 10 ml (1500 mg) por cuarto. Se comprobó que la infusión intramamaria de tilmicosina produce la cura en un 74,2% de infecciones intramamarias por *Staphylococcus aureus* en el período de secado, siendo comparable con los

resultados obtenidos tras la administración de cefapirina benzatínica (47). Este antibiótico posee ciertas propiedades que pueden combatir las infecciones intramamarias durante el período de secado. Esas propiedades incluyen las interacciones observadas con los fagocitos y células epiteliales bovinas (48, 49). Tilmicosina es rápidamente acumulada en los macrófagos bovinos y en las células del epitelio mamario, esta captación por las células de la glándula mamaria depende de la viabilidad celular, temperatura y pH pero no es influenciada por ningún inhibidor metabólico (26). Hasta el presente, no existen formulaciones intramamarias a base de tilmicosina disponibles.

La Queratoconjuntivitis Infecciosa Bovina (QIB) es una de las enfermedades más difundidas y frecuentes del ganado en nuestro país y a nivel mundial, siendo su agente causal primario *Moraxella bovis*. Algunos factores predisponentes como el alto grado de polvo ambiental, radiación ultravioleta, presencia de moscas e infección con el virus IBR, parecen jugar un rol importante en la transmisión y desarrollo de los brotes de la enfermedad. Esta patología causa importantes pérdidas económicas (50) y debido a su alta incidencia y prevalencia es necesario implementar estrategias de prevención y/o tratamiento terapéutico de los brotes. Para el primer fin se utilizan bacterinas contra *M. bovis* sola o combinada con virus IBR inactivado, cuya efectividad es relativamente baja, debido a la complejidad del proceso etiopatogénico e inmunológico que desencadenan los factores de virulencia del organismo. Para la terapéutica de la enfermedad se utiliza una gran variedad de medicamentos, ya que *M. bovis* es sensible in vitro a muchos antibióticos, pero la especial localización del organismo hace que sólo las drogas que tengan buen acceso al mismo sean efectivas. La tilmicosina (10 mg/kg por la vía subcutánea) ha demostrado ser una droga apta para el tratamiento de la QIB, cuyos resultados superaron a los de la oxitetraciclina (300 mg intrapalpebral), posiblemente por una mayor persistencia en los tejidos oculares que impidieron reinfecciones, ya sea por *M. bovis* o por bacterias de la flora normal que, ocasionalmente, pueden complicar el proceso de cicatrización (51). La característica de la TMS de penetrar los macrófagos y viajar con estos le permite llegar a zonas inaccesibles, como la cámara anterior del ojo, y ejercer su efecto.

El pietín, enfermedad podal de los ruminantes, de distribución mundial y de una

gran importancia económica, es causada fundamentalmente por *Fusobacterium necrophorum* y *Bacteroides nodosus*. A estas bacterias se le agregan otras como *Spirochaeta penortha*, *Streptococcus sp.*, *Staphylococcus sp.* y *Corynebacterium pyogenes*, que agravan las lesiones y afectan las articulaciones del pie y la pezuña. A veces también contaminan las lesiones larvas de *Strongyloides*. Además del tradicional tratamiento local con pediluvios se debe realizar un tratamiento parenteral con antibióticos. Si nos remitimos a lo expuesto en características farmacocinéticas-farmacodinámicas de la tilmicosina, fundamentalmente su penetrabilidad en tejidos periféricos y células; y de acuerdo a su espectro de actividad y baja CIM, nos encontramos frente a un antibiótico de excelencia para el control de esta enfermedad.

CONCLUSIÓN

La tilmicosina es un macrólido con ciertas características que la diferencian de los otros integrantes del grupo. Su capacidad para inducir apoptosis de polimorfonucleares en presencia o ausencia de *P. haemolytica* con capacidad de disminuir el proceso inflamatorio local es esencial. Su habilidad para aumentar la translocación de fosfatidilserina, para inducir la ingestión de PMN por los macrófagos, sumada a sus propiedades antibacterianas complementan la capacidad antes mencionada. Su comportamiento farmacocinético-farmacodinámico (acción antibacteriana concentración dependiente, buena liposolubilidad, elevada distribución tisular, penetración y acantonamiento intracelular), genera la gran ventaja de administrarla en dosis única y la transforma en una herramienta terapéutica de elección para el tratamiento de infecciones bacterianas pulmonares, oculares y podales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crosier KK, Riviere JE, Craigmill AL. eds. Tilmicosin phosphate. In The Food Animal Residue Avoidance Databank. A Comprehensive Compendium of Food Animal Drug. 10th ed, p.386. Publications and Distribution Center, University of Florida, Gainesville, FL. 1996.
2. Mc Kellar QA. Pharmacology and Therapeutics. In Diseases of Sheep, 3rd. Edn. Eds Martín, W.B. & Aitken, L.D. pp. 463-473. Black-Well, Oxford. 2000.
3. Naccari F, Giofre F, Pellegrino M, Calo M, Licata P, Carli S. Effectiveness and Kinetic behavior of Tilmicosin in the Treatment of Respiratory Infections in Sheep. The Veterinary Record 2001; 148: 773-776.

4. Ziv G, Shem-Tov M, Glickman A, Winkler M, Saran A. Tilmicosin antibacterial activity and pharmacokinetics in cows. *J Vet Pharmacol Therap* 1995; 18: 340-345.
5. Ose EE. *In vitro* antibacterial properties EL-870, a new semisynthetic macrolide antibiotic. *Journal of Antibiotics*. 1987; 40: 190-194.
6. Federal Register, Rules and Regulation (Dec. 27 1996) 21 CFR Parts 556 and 558 – Animal Drugs, Feeds and Related Products; Tilmicosin Phosphate Type A Medical Article. In Federal Register, 61 (250): 68147-68148. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration.
7. Zielinski GC, Piscitelli HG. Susceptibilidad a los antibióticos de una colección de cepas argentinas de *Moraxella bovis*. Informe Final. Estación Experimental Marcos Juárez, INTA. 1999.
8. Brogden KA, Ackermann MR, Debey BM. *Pasteurella haemolytica* lipopolysaccharide-associated protein induces pulmonary inflammation after bronchoscopic deposition in calves and sheep. *Immun* 1995; 63: 3595-3599.
9. Frank GH. Pasteurellosis of cattle, p. 179-222. In -c. Adlam, and J.M. Rutter (ed.), *Pasteurella* and *pasteurellosis*. Academic Press Inc., San Diego, Calif. 1989.
10. Radostits OM, Blood DC, Gay CC. *Veterinary medicine: a textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, and horses*, p. 747. W.B. Saunders Co. Ltd., London, Great Britain. 1994.
11. Cohen JJ, Duke RC, Fadok VA, Sellins KS. Apoptosis and programmed cell death in immunity. *Annu Rev Immunol* 1992; 10: 267-293.
12. Golstein P, Ojcius DM, Young JDE. Cell death mechanisms and the immune system. *Immun Rev* 1991; 121: 29-65.
13. Wyllie AH. Apoptosis: an overview. *Br Med Bull* 1997; 53: 451-465.
14. Fadok V, Savill JS, Haslett C, Bratton DL, Doherty DE, Campbell PA. Different populations of macrophages use either the vitronectin receptor or the phosphatidylserine receptor to recognize and remove apoptotic cells. *J Immunol* 1992; 149: 4029-4035.
15. Savill JS, Wyllie Ah, Henson JE, Walport MJ, Henson PM, Haslett C. Macrophage phagocytosis of aging neutrophils in inflammation. Programmed cell death in the neutrophil leads to its recognition by macrophages. *J Clin Invest* 1993; 83: 865-875.
16. Savill J. Apoptosis in resolution of inflammation. *J Leukoc Biol* 1997; 61: 375-380.
17. Chin AC, Lee WD, Murrin KA, Morck DW, Merrill JK, Dick P, Buret AG. Tilmicosin induces apoptosis in bovine peripheral neutrophils in the presence or in the absence of *Pasteurella haemolytica* and promotes neutrophil phagocytosis by macrophages. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000; 44 (9): 2465-2470.
18. Lee WD, Flynn AN, LeBlanc JM, Merrill JK, Dick P, Morck DW. Tilmicosin-induced bovine neutrophil apoptosis is cell-specific and downregulates spontaneous LTB4 synthesis without increasing Fas expression. *Vet Res* 2004; 35 (2): 213-224.
19. Clinkenbeard KD, Clarke C.R, Hague CM, Clinkenbeard P, Srikumaran S, Morton RJ. *Pasteurella haemolytica* leukotoxin-induced synthesis of eicosanoids by bovine neutrophils *in vitro*. *J Leukoc Biol* 1994; 56: 644-649.
20. Henricks PAJ, Binkhorst GJ, Drijver AA, Nijkamp FP. *Pasteurella haemolytica* leukotoxin enhances production of leukotriene B4 and 5-hydroxyeicosatetraenoic acid by bovine polymorphonuclear leukocytes. *Infect Immun* 1992; 60: 3238-3243.
21. Morck DW, Merrill JK, Gard MS, Olson ME, Nation PN. Treatment of experimentally induced pneumonic pasteurellosis of young calves with tilmicosin. *Can J Vet Res* 1997; 61: 187-192.
22. Gorham PE, Carroll LH, McAskill JW, Watkins LE, Ose EE, Tonkinson LV, Merrill JK. Tilmicosin as a single injection treatment for respiratory disease of feedlot cattle. *Can Vet J* 1990; 31: 826-829.
23. Morck DW, Merrill JK, Thorlakson BE, Olson ME, Tonkinson LV, Costerton JW. Prophylactic efficacy of tilmicosin for bovine respiratory tract disease. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 202: 273-277.
24. Schumann FJ, Janzen ED, McKinnon JJ. Prophylactic tilmicosin medication of feedlot calves at arrival. *Can Vet J* 1990; 31: 285-288.
25. Hartman EG, Geryl J. Comparison between the minimal inhibitory concentration of tilmicosin and oxytetracycline for bovine pneumonia *Pasteurella haemolytica* isolates. *Vet Q*. 1993; 15: 184.
26. Scorneaux B, Shryock TR. Intracellular accumulation, subcellular distribution, and afflux of tilmicosin in bovine mammary, blood, and lung cells. *J Dairy Sci* 1999; 82 (6): 1202-1212.
27. Modric S, Webb AI, Davidson M. Effect of respiratory tract disease on pharmacokinetics of tilmicosin in rats. *Lab Anim Sci* 1999; 49 (3): 248-253.
28. Diarra MS, Malouin F, Jacques M. Postantibiotic and physiological effects of tilmicosin, tylosin, and apramycin at subminimal and suprainhibitory concentrations on some swine and bovine respiratory tract pathogens. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12 (3): 229-237.
29. Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Adverse effects of macrolide antibacterials. *Drug Safety* 1993; 9: 346-364.
30. Wakabayashi K, Yamada S. Effects of several macrolide antibiotics on blood pressure of dogs. *Japanese Journal of Pharmacology* 1972; 22, 799-807.
31. Tamargo J, De Miguel B, Tejerina MT. A comparison of josamycin with macrolides and related antibiotics on isolated rat atria. *European Journal of Pharmacology* 1982; 80: 285-293.
32. Freedman RA, Anderson KP, Green LS, Mason

- JW. Effect of erythromycin on ventricular arrhythmias and ventricular repolarization in idiopathic long QT syndrome. *American Journal of Cardiology* 1987; 59: 168-169.
33. Jordan WH, Byrd RA, Cochrane RL, Hanasono GK, Hoyt JA, Main BW, Meyerhoff RD, Sarazan RD. A review of the toxicology of the antibiotic Micotil 300. *Veterinary and Human Toxicology* 1993; 35: 151-158.
34. Main BW, Means JR, Rinkema LE, Smith WC, Sarazan RD. Cardiovascular effects of the macrolide antibiotic tilmicosin, administered alone and in combination with propranolol or dobutamine, in conscious unrestrained dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1996; 19: 225-232.
35. Inamoto T, Dikuchi K, Lijima H, Kawashima Y, Nakai Y, Ogimoto K. Antibacterial activity of tilmicosin against *Pasteurella multocida* and *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolated from pneumonic lesions in swine. *Journal of Veterinary Medical Science* 1994; 56: 917-921.
36. Jordan FTW, Horrocks BK. The minimum inhibitory concentration of tilmicosin and tylosin for *Mycoplasma gallisepticum* and *Mycoplasma synoviae* and a comparison of their efficacy in the control of *Mycoplasma gallisepticum* infection in broiler chicks. *Avian Diseases* 1996; 40: 326-334.
37. Backstrom L, McDonald J, Collins MT, Chung WB, Shryock TR, Ose EE. Efficacy of tilmicosin, and a combination of tylosin and sulfamethazine, for control of swine atropic rhinitis involving infection with toxigenic type D. *Swine Health Production* 1994; 2: 11-14.
38. Walters J, Brown DR, Tarrant ME. Efficacy of Pulmotil (tilmicosin in premix form) against naturally-occurring pneumonia in growing fattening pigs. In 6th International Congress of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology. Abstract O9. Edinburgh, UK. 1994.
39. Moore GM. Efficacy dose determination study of tilmicosin phosphate in feed for control of pneumonia caused by *Actinobacillus pleuropneumoniae* in swine. *American Journal of Veterinary Research* 1996; 57: 220-223.
40. Moore GM, Basson R, Tonkinson LV. Clinical field trials with tilmicosin phosphate in feed for the control of naturally acquired pneumoniae caused by *Actinobacillus pleuropneumoniae* and *Pasteurella multocida* in swine. *American Journal of Veterinary Research* 1996; 57: 224-233.
41. Thomson TD, Darby JM, Jordan WH, Tonkinson LV, Blais J, Chamberlain S. Safety of tilmicosin incorporated into swine grower rations. In 6th International Congress of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology. Abstract P25. Edinburgh, UK. 1994a.
42. Bishop Y. *The Veterinary Formulary*, 5th ed. The Pharmaceutical Press, London. 2001.
43. Frank GH, Briggs RE, Loan RW, Purdy CW, Zehr ES. Effects of tilmicosin treatment on *Pasteurella haemolytica* organisms in nasal secretion specimens of calves with respiratory tract disease. *Am J Vet Res* 2000; (5): 525-529.
44. Binder S, Le NB, Berner H, Bauer J. The effectiveness of tilmicosin in respiratory diseases of swine. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 1993; 106 (1): 6-9.
45. Paradis MA, Vessie GH, Merrill JK, Dick CP, Moore C, Charbonnea C, Gottschalk M, MacInnes JL, Higgins R, Mittal KR, Girard C, Aramir JJ, Wilson JB. Efficacy of Tilmicosin in the Control of Experimentally induced *Actinobacillus pleuropneumoniae* Infection in swine. *Can J Vet Res* 2004; 68 (1): 7-11.
46. Kempf I, Reeve-Johnson L, Gesbert F, Guittet M. Efficacy of Tilmicosin in the control of experimental *Mycoplasma gallisepticum* infection in chickens. *Avian Dis* 1997; 41 (4):802-807.
47. Nickerson SC, Owens WE, Fox LK, Scheifinger CC, Shryock TR, Spike TE. Comparison of tilmicosin and cephalixin as therapeutics for *Staphylococcus aureus* mastitis at dry-off. *J Dairy Sci* 1999; 82 (4): 696-703.
48. Dingwell RT, Duffield TF, Leslie KE, Keefe GP, DesCoteaux L, Kelton DF, Lissemore KD, Schukken YH, Dick P, Bagg R. The Efficacy of Intramammary Tilmicosin at Drying-off, and other Risk Factors for the Prevention of new Intramammary Infections during the Dry Period. *J Dairy Sci* 2002; 85: 3250-3259.
49. Dingwell RT, Leslie KE, Duffield TF, Schukken YH, DesCoteaux L, Keefe GP, Kelton DF, Lissemore KD, Shewfelt W, Dick P, Bagg R. Efficacy of Intramammary Tilmicosin and Risk Factors for Cure of *Staphylococcus aureus* Infection in the Dry Period. *J Dairy Sci* 2003; 86:159-168.
50. Medrano CA, Suarez VH. Efecto de la queratoconjuntivitis sobre la producción de terneros de destete. *Therios* 1984; 3 (12): 133-139.
51. Zielinski GC, Piscitelli HG, Perez-Monti H. Determinación de la eficacia de distintos niveles de dosificación y vías de administración de tilmicosin (Micotilá) en un brote natural de Queratoconjuntivitis Infecciosa Bovina. Informe Final. Estación Experimental Marcos Juárez, INTA. 1999.

UVEÍTIS RECURRENTE EQUINA

GL Zapata

Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Veterinarias.
Universidad Nacional de La Plata. Buenos Aires. Argentina.

Resumen La Uveítis Recurrente Equina (URE) es, en todo el mundo, la causa de ceguera más importante en equinos y mulares. La pérdida de la visión es el resultado de repetidos procesos inflamatorios de la úvea, ocurridos con intervalos impredecibles, con creciente severidad y de presentación uni o bilateral. La enfermedad también es conocida como oftalmía periódica, ceguera de la luna, iridociclitis recidivante o uveítis inmunomediada. El objetivo del presente trabajo es describir los aspectos anatómicos, fisiológicos e inmunológicos de la úvea, como así también, la etiología, sintomatología, terapia y pronóstico de la URE.

Palabras Claves: ojo, uveítis, ceguera, equino.

EQUINE RECURRENT UVEITIS

Abstract Equine recurrent uveitis (ERU) is the most common cause for blindness in horses and mules worldwide. Loss of vision is the result of inflammatory processes of the uveal tract of increasing severity and with an unknown period of recurrence. It can appear either uni or bilaterally. This condition is also known as Periodic Ophthalmia, Moon blindness, Iridocyclitis and Immunomediated uveitis. The goal of the present article is to describe the anatomy, physiology and immunology of the uveal tract. The etiology, signs, treatment and options of the URE are also discussed.

Key words: Eye, Uveitis, Blindness, Equine.

Fecha de recepción: 27/07/04

Fecha de aprobación: 09/09/04

Dirección para correspondencia: Gustavo Zapata, Hospital de Clínicas Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata. CC 296, (B1900AVW) La Plata, ARGENTINA.

E-mail: zapatagu@fcv.unlp.edu.ar

INTRODUCCIÓN

La uveítis recurrente equina es la causa de ceguera más común en el equino. Se la conoce con una gran diversidad de sinónimos como oftalmía periódica, ceguera de la luna, iridociclitis recidivante o uveítis inmunome-diada. Se caracteriza por episodios de uveítis activa con intervalos variables de periodos asintomáticos.

ANATOMÍA

El iris, cuerpos ciliares (úvea anterior) y coroides (úvea posterior) forman la úvea, una estructura altamente vascularizada y usualmente pigmentada (1, 2).

El iris se origina desde la porción anterior del cuerpo ciliar y se extiende centralmente para formar un diafragma, ubicado frente al cristalino, llamado pupila, ésta tiene forma horizontalmente elíptica en el equino adulto (1, 2, 3). En neonatos la forma es circular y adquiere la forma del adulto en 3 a 5 días post nacimiento (4).

En el borde pupilar superior se presentan masas oscuras que varían en forma, tamaño y número denominadas gránulos irídicos o gránula irídica (2).

El cuerpo ciliar se divide topográficamente en *pars plicata* anteriormente, formada aproximadamente por 100 pliegues (procesos ciliares) y *pars plana* posteriormente que se continúa con la coroides (2, 3).

La coroides es la porción posterior de la úvea y está compuesta por vasos sanguíneos y un tejido de soporte pigmentado. De acuerdo a su estructura se puede dividir en supracoroides, estroma con vasos grandes, con vasos medianos, tapetum y coriocapilar (2). La innervación de la coroides es de tipo simpática y parasimpática (2, 3).

La irrigación de la capa uveal se origina a partir de colaterales de la arteria oftálmica externa, las arterias ciliares anterior, posterior y corioretinales (5).

FISIOLOGÍA

El iris a través de sus músculos (constrictor y dilatador) actúa como diafragma que regula el ingreso de luz por la pupila; al segmento posterior. El reflejo pupilar fotomotor es más lento en comparación a otras especies (6).

El cuerpo ciliar, a partir del epitelio no pigmentado de los procesos ciliares, forma el

humor acuoso (HA), por secreción activa, ultrafiltración y difusión simple a partir del plasma (6). El HA es un líquido claro que ingresa en la cámara posterior y a través de la pupila pasa a la cámara anterior, donde drena por la vía convencional del canal de Schlemm (trabéculas corneoesclerales) y la vía no convencional (uveoescleral) (6). El equino, la vía uveoescleral tiene una función más importante en el drenaje que en otras especies (7).

La presión intraocular (PIO) es el resultado de la producción, circulación y drenaje del HA asociado a la rigidez de la capa fibrosa del ojo. El valor de la PIO es de 23,5 +/- 6,89 mmHg (Tonopen XL) (8). El cristalino y la córnea mantienen un intercambio de nutrientes y desechos metabólicos con el HA (6). La contracción y relajación de los músculos de los cuerpos ciliares produce la acomodación del cristalino (6, 7). La coroides es la principal fuente de nutrientes de la retina (6).

RESPUESTA INMUNOLÓGICA

Luego de un proceso inflamatorio de la úvea, ésta se comporta como un nódulo linfático, debido a que las células B memoria se mantienen en el tracto uveal por periodos prolongados (9). El aumento de los títulos de inmunoglobulinas en ojos con URE debería ser signo de producción local de anticuerpos y/o aumento de la permeabilidad de barreras intraoculares (10). La recurrencia causada por mecanismos inmunológicos es común cuando se estimula con el antígeno original o incluso por la exposición de antígenos originados en otra parte del organismo (11).

La inmunidad ocular es estimulada por antígenos que se reconocen como extraños o cuando el proceso inflamatorio altera la barrera inmunológica normal. Se desprende entonces que los cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad pueden jugar potencialmente un papel en la recurrencia de la uveítis (11).

Los mecanismos no específicos pueden estar involucrados en la uveítis recurrente. La alteración en los vasos sanguíneos oculares, cuerpo ciliar y el epitelio pigmentado retiniano torna al ojo más sensible a estímulos y a la recurrencia de uveítis; esta alteración puede ser consecuencia de una variedad de afecciones (11, 12).

REACCIÓN INFLAMATORIA

La reacción inflamatoria no granulomatosa y difusa de la úvea se produce por la ruptura de las barreras sangre-acuoso y sangre-retina. Las células y proteínas ingresan en-

tonces en el HA, la retina y el humor vítreo.

En la fase aguda, el iris y los cuerpos ciliares son infiltrados inicialmente por neutrófilos que posteriormente son reemplazados por células plasmáticas y por linfocitos (9).

En el estroma del iris y en la coroides puede persistir el infiltrado de linfocitos con características de folículos con células T periféricas y linfocitos CD3 centrales en las áreas perivasculares (13).

En la cámara anterior se puede encontrar exudado que contiene linfocitos, proteínas séricas y fibrina debido, esta última, a la activación del fibrinógeno por la presencia de factores de la coagulación (9). El mismo exudado puede estar presente en el humor vítreo (9).

El exudado fibrinoso presente en la cámara anterior y en el humor vítreo puede producir la formación de tejido conectivo con efectos devastadores en la morfología y función ocular (14). El infiltrado celular está presente usualmente en la coroides anterior, mientras que la infiltración linfocitaria perivascular puede ser observada en la papila óptica. La degeneración peripapilar por lesión retiniana puede ocurrir luego de episodios de inflamación (9).

ETIOLOGÍA

En la mayoría de los casos es imposible verificar una etiología específica (24). La fisiopatología de URE permanece aún como una incógnita. La teoría actualmente más aceptada es que se trata de una enfermedad inmunomediada producida por varias causas y que se manifiestan por reacciones de hipersensibilidad recurrentes a intervalos variados (12, 15). Se demostró que animales infectados con *Leptospira interrogans* (sv. *pomona*, *grippityphosa*, *icterohaemorrhagiae*, *canicola* y *hardjo*) presentaron signología de URE (16, 17, 18, 19, 20). Se estableció la relación antigénica entre la córnea, el cristalino y la *Leptospira interrogans* (21, 22). Se asoció también a la *Borrelia burgdorferi* como un posible agente etiológico (23). Los caballos parasitados con *Onchocerca cervicalis*, presentan signos de URE (9, 14); otras causas de URE se detallan en la tabla 1 (11, 14, 15). Se demostró que la raza Appaloosa es más susceptible a la URE (17).

SIGNOS CLÍNICOS

La uveítis aguda es una enfermedad dolorosa que se manifiesta con epifora, blefarospasmo, fotofobia y protusión de tercer párpado

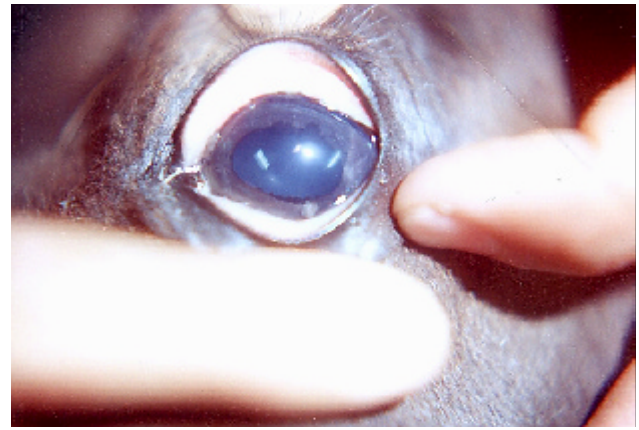


Fig. 1. Uveítis séptica en un potrillo, obsérvese la presencia de un coágulo de fibrina en la región ventral de la cámara.

Fig. 1. Septic uveitis in a foal. Note the presence of fibrin clot in the ventral anterior chamber.

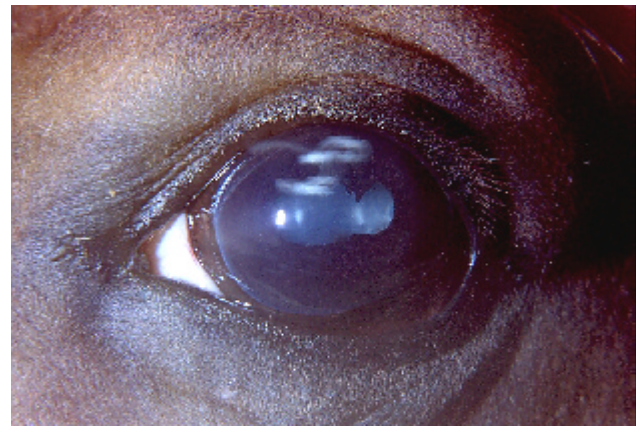


Fig. 2. Uveítis crónica en un equino pura sangre de carrera de 6 años, nótese la irregularidad del borde pupilar debido a sinequias posteriores, depósito de pigmento en la cápsula anterior del cristalino y cataratas.

Fig. 2. Chronic uveitis in a 6 year-old thorough breed. Note the irregularity of the pupil caused by posterior synechia, deposit of pigments on the anterior lens capsule and cataracts.

do (14, 24). Inicialmente, se observa un leve edema y vascularización corneal profunda, congestión de los vasos del iris e hiperemia conjuntival y ciliar. Debido a las alteraciones producidas por la inflamación es factible que se produzca hipema, hipopión, depósito de fibrina en la cámara anterior y efecto Tyndall positivo (Figura 1) (14, 25). La miosis es el resultado de la inflamación y del espasmo ciliar. Pueden observarse irregularidades en el borde de la pupila.

El valor de la PIO es generalmente bajo (hipotonía) debido a la inflamación de los procesos ciliares lo que produce una disminución en la producción de HA (24). En la cápsula anterior del cristalino es frecuente el depósito de fibrina o de pigmento (25, 26).

Se ha demostrado que la URE es la principal causa de cataratas en el equino (12, 25). En el vítreo puede observarse sangre (hemovítreo), presencia de flóculos, bandas de tracción y/o licuefacción. La corioretinitis peripapilar, con aspecto de lesión en mariposa, se asocia con el escape de proteínas o sangre desde los vasos retinianos, lo que produce desprendimiento exudativo de retina. La papila puede encontrarse congestiva (24, 27).

En los casos crónicos la vascularización y el edema corneal son más graves. Puede observarse luxación o subluxación del cristalino, el iris adherido al cristalino (sinequia posterior) o a la córnea (sinequia anterior), cataratas, despigmentación o hiperpigmentación del iris (Figura 2) (24, 27). La ceguera se debe a la formación de cataratas o a las secuelas de la corioretinitis (15). La persistencia de la hipotonía puede llevar a la atrofia del globo ocular (*ptisis bulbi*) (24). El glaucoma secundario y buftalmo son secuelas infrecuentes de la URE (12).

TRATAMIENTO MÉDICO

La terapia está orientada a suprimir la inflamación, el dolor y los futuros daños intraoculares (26, 28). El tratamiento debe ser agresivo y rápido para minimizar las alteraciones morfológicas y funcionales (15).

Antiinflamatorios

Tópicos: El acetato de prednisolona 1% y la dexametasona 0,1%, son los corticoides que han demostrado mejores resultados clínicos (15). La administración de dexametasona 0,1% durante 8 días produce concentraciones en sangre y orina que podrían dar positivos en las pruebas de doping (28). Se administran en forma de colirio cada 3 o 4 h o 4 a 6 veces cada 24 h en forma de ungüentos (24). Se pueden utilizar antiinflamatorios no esteroides como el flurbiprofeno 0,03% o suprofen 1% cada 6 h (26, 27).

Subconjuntival: Se aplica metil prednisolona 40 mg/ml cada 3 semanas (24).

Sistémicos: En la URE refractaria a la medicación tópica se utilizan Prednisolona 1 mg/kg oral (15) o dexametasona 10-40 mg cada 24 h intramuscular (24). Los antiinflamatorios no esteroides que se utilizan son el megluminato de flumixina 0,25-1 mg/kg intravenosa dos veces por día, fenibutazona 2,2 mg/kg intravenosa u oral cada 12 h y ácido acetil salicílico 25-100 mg/kg oral cada 12 h (15, 29).

Tabla 1. Diferentes etiología de URE.

Table 1. Causes of ERU

Causas infecciosas	Causas no infecciosas
<i>Toxoplasma gondii</i>	Trauma
<i>Brucella abortus</i>	Radiaciones
<i>Salmonella spp.</i>	Hipoxia tisular
<i>Streptococcus equi</i>	Variaciones en el pH sanguíneo
<i>Escherichia coli</i>	Neoplasias
<i>Rhodococcus equi</i>	
<i>Halicephalolus delitex</i>	
Virus influenza A	
Herpesvirus I y IV	
Coronavirus	
Retrovirus	

Midriáticos y Cicloplégicos:

Tópicos: La midriasis minimiza la formación de sinequias y alivian el dolor producido por el espasmo de la musculatura de los cuerpos ciliares. Estas drogas producen un cierre interendotelial a nivel capilar que evita la extravasación de plasma (15).

El sulfato de atropina al 1 o 4 % en forma de colirio se debe instilar cada hora hasta producir dilatación y luego mantenerlo con la frecuencia que sea necesaria. En forma de ungüento se debe aplicar 3 a 6 veces por día. Cuando se utiliza este tipo de medicación hay que realizar un control de la motilidad del intestino ya que puede producir cólico (24, 29).

Subconjuntival: La utilización de 5 mg de fenilefrina o 1-4 mg de sulfato de atropina en forma subconjuntival, logra una rápida midriasis (28).

Antibióticos tópicos y sistémicos

Los antibióticos tópicos y sistémicos se utilizan para prevenir la infección bacteriana secundaria. Tienen una importancia secundaria en el tratamiento de la URE idiopática, ya que la mayoría de los casos responden al tratamiento sintomático (24).

TRATAMIENTO A LARGO PLAZO

El objetivo del tratamiento a largo plazo es lograr que los episodios de recurrencia se produzcan con menor severidad y se presenten a intervalos más prolongados. El tratamiento debe continuar por varias semanas o meses luego de la remisión de los signos clínicos. Por tal motivo que se reduce la frecuencia y la dosis de la medicación utilizada en el estadio agudo (11). Los corticoides se aplican cada 12 a 24 h, la atropina 1% cada 3 o 7 días,

fenilbutazona 1 o 2 g diarios para un animal de 500 kg, ácido acetil salicílico 12 a 24 g diarios cada 500 kg. Desparasitar con ivermectina (*Onchocerca*), vacunar contra *Leptospira* (hay ciertas controversias y está contraindicado en cuadros agudos) (24, 26). Es importante prevenir la exposición a antígenos o circunstancias que provoquen episodios de recurrencia (11).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico comenzó a realizarse basado en los resultados favorables que se obtienen con vitrectomía en pacientes humanos con uveítis crónica. A través de este procedimiento se logra la extracción de exudados y productos de la inflamación conjuntamente con el humor vítreo que son reemplazados con solución electrolítica balanceada más 20 mg de sulfato de gentamicina (30). Si los medios transparentes perdieron esa característica el procedimiento se puede realizar por medio de un endoscopio (31).

Se ha demostrado que este tratamiento permite mejorar la visión además de detener la destrucción progresiva de los tejidos oculares (32).

Otra técnica es la colocación de un implante de Cyclosporina A (Inmunosupresor) entre la esclerótica y la *pars plana* (33) a fin de permitir la liberación a largo plazo de droga al segmento posterior del ojo (33). Como resultado se obtuvo que los signos en los cuadros recurrentes sean menos severos y los episodios de recurrencia sean más espaciados en el tiempo (34, 35).

PRONÓSTICO

El pronóstico en enfermedades con tendencia a la recurrencia siempre es reservado. La pérdida de la visión en los equinos que padecen URE depende de numerosos factores. Entre ellos se encuentran el tiempo que media entre episodios agudos, el daño realizado por la reacción inflamatoria, que a su vez varía según la severidad y duración de la misma y la respuesta al tratamiento (15, 11, 24, 29).

DISCUSIÓN

La URE es la causa más importante de ceguera en equinos y presenta distribución mundial y la ausencia de una etiología específica hace imposible la interpretación de la fisiopatología (24). De acuerdo a las características celulares de la reacción inflamatoria se puede establecer que es una enfermedad inmunomediada. La recurrencia se asocia a reacciones de hipersensibilidad (11, 12). Los

signos clínicos son variables dependiendo del segmento uveal afectado (24, 25). En general, la ceguera es causa de la formación de cataratas o las secuelas de la corioretinitis (15).

El control periódico y el tratamiento agresivo de los episodios inflamatorios son los pasos a seguir para minimizar las secuelas oculares y preservar la función visual (24, 29).

AGRADECIMIENTO

El autor agradece por su excelente labor y dedicación a la Médica Veterinaria Patricia Bachmann por su colaboración en la traducción de la bibliografía en Alemán.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diesem C. Órganos de los sentidos y tegumento común de los equinos. Órganos de la visión. En: Getty R (ed.). Anatomía de los animales Domésticos 5º ed. Salvat Editores S.A. Buenos Aires (Argentina), 1992; p. 781-820.
2. Samuelson D. Ophthalmic Anatomy. En: Gelatt K (ed.): Veterinary Ophthalmology 3º ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia (USA) 1999, p. 31-150.
3. Cooley P. Normal Equine Ocular Anatomy and Eye Examination. En: Roberts S (ed.): The Veterinary Clinics of North America. Ophthalmology 1992; 8 (3): 427-449.
4. Enzerink E. The menace Response and papillary light reflex in neonatal foals. Equine Vet J 1998; 30 (6): 546-548.
5. Simoens P, Muylle S, Lauwers H. Anatomy of the ocular arteries in the horse. Equine Vet. J. 1999; 28 (5): 360-367.
6. Gum G, Gelatt K, Ofri R. Physiology of the eye. En: Gelatt K. (ed.): Veterinary Ophthalmology 3º ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia (USA), 1999, p. 239-258.
7. Samuelson D, Smith P, Brooks D. Morphologic features of the Aqueous Humor drainage pathways in horses. Am j Vet Res 1989; 50 (5): 720-727.
8. Miller P, Pickett P, Mayors L. Evaluation of two applanation tonometers in horse. Am j Vet Res 1990; 51 (6): 935-937.
9. Wilcock B. The Eye and Ear. En: Jub K, Kennedy P, Palmer N. (Ed.): Pathology of Domestic Animals (Vol. I) 4º ed. Academic Press. 1993, p. 441-522.
10. Eule J, Warner B, Leibold W, Deegen E. Occurrence of various Immunoglobulin Isotopes in horses with Equine Recurrent Uveitis. Berl Münch Tierärztl Wochenschr 2000; 113 (6): 253-257.
11. Schwink K. Equine Uveitis. S. Roberts. The Veterinary Clinics of North America. Ophthalmology 1992; 8 (3): 557-574.
12. Spiess B. The eye. Equine Recurrent Uveitis. En: Robinson N (ed.): Current Therapy in Equine Medicine 4º ed. WB Saunders. Philadelphia (USA),

G. Zapata

1997, p. 339-366.

13. Deeg CA, Thurau SR, Reese S, Ehrenhofer M, Wildner G, Kaspers B. Immunopathology of uveitis in spontaneously diseased horse. *Exp Eye Res* 2002; 75 (2): 127-33.

14. Severin G. Equine Ophthalmology. AAEP Proceeding. 1998; 44: 105-124.

15. Brooks D. Equine Ophthalmology. En: Gelatt K. (Ed.): *Veterinary Ophthalmology* 3^o ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia (USA) 1999, p. 1053-1116.

16. Brens S, Gerhards H, Wollanke B, Meyer P, Kopp H. Intraocular *Leptospira* Isolation in 4 horses Suffering from Equine recurrent Uveitis (ERU). *Berl Münch Tierärztl Wschr* 1998; 111: 415-417.

17. Dwyer A, Rockett R, Kalsow C. Association of Leptospiral Seroreactivity and breed with Uveitis and blindness in horses: 372 cases (1986-1993). *JAVMA* 1995; 207 (10): 1327-1331.

18. Faber N, Crawford M, Lefebver R, Buyukmihi N, Madigan J, Willits N. Detection of *Leptospira* spp. in the Aqueous Humor of Horses with Naturally Acquired Recurrent Uveitis. *J of Clin Microbiol* 2000; 38 (7): 2731-2733.

19. Lucchesi PM, Parma AE, Arroyo GH. Serovar distribution of a DNA sequence involved in the antigenic relationship between *Leptospira* and equine cornea. *BMC Microbiol* 2000; (1): 3.

20. Wollenke B, Gerhards H, Bren S, Wolf E, Kopp H, Meyer P. *Leptospiral* Aetiology of Equine Recurrent Uveitis. Result of studies on vitreous and serum samples. *Tierärztl Prax* 2000; 28 (6): 153-158.

21. Parma A, Cerone S, Sansinanea S. Biochemical analysis by SDS-Page and Western Blotting of the Antigenic relationship between *Leptospira* and equine ocular tissues. *Vet Immunol Immunopathol* 1992; 33: 179-185.

22. Parma A, Santisteban C, Fernandez A, Cerone S, Bowden R. Relación antigénica entre *Leptospira* Interrogans, cristalino y córnea equina, probada por Enzimoimmuno ensayo. *Red Med Vet* 1986; 67 (2): 72-74.

23. Gerhards H, Wollanke B. Antibodies against *Borrelia burgdorferi* in serum and in the eye in horses and occurrence of Equine recurrent Uveitis (ERU). *Berl Münch Tierärztl Wschr* 1996; 109: 273-278.

24. Rebhun W. Enfermedades del Aparato Ocular. En: Colaham P, Mayhew I, Merritt A, Moore J. (ed.): *Medicina y Cirugía Equina* 4^o Vol 2. ed. Intermedica. Buenos Aires (Argentina), 1998, p. 991-1048.

25. Spiess B. Equine Recurrent Uveitis (ERU). *Schweiz Arch Tierhilk* 1997; 139: 126-133.

26. Wilkie D. Equine Ophthalmology. En: Reed N, Bayly W. (ed.): *Equine Internal Medicine*. ed. W.B. Saunders. Philadelphia (USA) 1998, p. 739-761.

27. Irby N. Oftalmología. En: Orsini J, Divers T. (ed.): *Manual de Urgencias en la clínica equina*. ed. W.B. Saunders. Philadelphia (USA) 2000, p. 379-404.

28. Spiess B, Nyikos S, Stummer E, Sahin A, Naegeli H. Systemic dexamethasone concentration in horses after continued topical treatment with an ophthalmic preparation of dexamethasone. *AJVR* 1999; 60 (5): 571-576.

29. Rose H. Oftalmología. EN: (ed.): *Manual Clínico de Equinos*. ed. InterAmericana. Mc Graw hill. Buenos Aires (Argentina), 1995, p. 379-395.

30. Gerhards H, Wollanke B. Vitrectomy as a treatment for Recurrent Uveitis in horses. *Rivista S I D I* 1998; 4 (2): 105-109.

31. Heidbrink V. First experiences with endoscopic surgery on the equine eye. *Tierarzt Prakt* 1998; 17 (9): 829-836.

32. Winterberg A, Gerhards H. Long term Results of pars plana vitrectomy in equine recurrent uveitis. *Pferdeheilkunde* 1997; 13 (4): 377-383.

33. Gilber BC, Wilkie DA, Davidson MG, Allen JB. Use of an intravitreal sustained-release cyclosporine delivery device for treatment of equine recurrent uveitis. *Am j Vet Res* 2000; 62 (12): 1892-1896.

34. Gilber BC, Malok E, Stewart T, Ashton P, Jaffe GJ, Allen JB. Long-term effect on the equine eye of an intravitreal device used for sustained release of cyclosporine A. *Vet Ophthalmol* 2000; 3 (2-3): 105-110.

35. Gilber BC, Malok E, Stewart t, Horohov, Ashton P, Smith T, Jaffe GJ, Allen JB. Effect of an intravitreal cyclosporine on experimental uveitis in horse. *Vet Immunopathol* 2000; 76 (3-4): 239-55.

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

La revista ANALECTA VETERINARIA es una publicación semestral de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de La Plata, Argentina. Está destinada a la difusión de trabajos científicos en el campo de las Ciencias Veterinarias, generados en esta Unidad Académica y en otras instituciones. Asimismo, reflejará las actividades académicas de postgrado, de extensión y de educación a distancia que se desarrollan en esta Casa de Estudio. El idioma oficial es el español aunque se aceptarán trabajos en inglés que seguirán el mismo esquema detallado más abajo.

ANALECTA VETERINARIA seguirá los "Requerimientos uniformes" para la presentación de manuscritos en revistas biomédicas según la quinta edición de 1997 (*International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirement for manuscripts submitted to biomedical Journals*. N Engl J Med 1997; 336:309-15). Puede obtener el original en Inglés en: <http://www.icmje.org/index.html>. Una traducción de estos requerimientos pueden ser recuperada en INTERNET en la dirección electrónica:

<http://www.fcv.unlp.edu.ar>

ANALECTA VETERINARIA puede ser recuperada gratuitamente en INTERNET en formato pdf (Adobe Acrobat Reader®) que permite su impresión tal como aparece en la copia final incluyendo gráficos y tablas. La misma se encuentra en la dirección electrónica <http://www.fcv.unlp.edu.ar>. La revista consta de las siguientes secciones:

I.-Trabajos de investigación, II.-Artículos de revisión, III.-Comunicaciones breves IV-Información institucional y V. Cartas al editor.

Normas generales de redacción

Los manuscritos deberán ser enviados para su publicación al Comité editorial en idioma español o inglés. Deberán enviarse por triplicado en hoja tamaño A4 (210 x 297 mm), numeradas correlativamente y escritas a doble espacio, simple faz, con un margen de 4 cm a la izquierda y no menor de 2 cm en el derecho. Deberá enviarse además una copia en disquete (MS-Word 2000® o Word Perfect 8.0®); dos de las copias no deberán contener el nombre de los autores ni su filiación científica. Los autores deben retener una copia de todo el material enviado inclusive fotografías ya que no se aceptará responsabilidad por daño o pérdida de trabajos.

Las fotografías en blanco y negro podrán ser incluidas en número no mayor a 3 por artículo. Otras inclusiones de fotografías en blanco y negro o en color tendrán un cargo extra y estarán a cargo de los autores. Las versiones electrónica y en CD-ROM de la revista podrán contener fotografías color sin costo para los autores. La inclusión de fotografías color en el material impreso deberá ser expresamente solicitado al editor. El material envia-

do estará listo para su reproducción, podrán enviarse fotografías o gráficos en formato TIF, CRD, JPG, GIF o BMP. El costo de cada artículo será de \$ 50 hasta 7 hojas (publicadas) y \$ 10 por cada hoja adicional que deberá ser abonado por los autores indefectiblemente antes de su publicación.

Las unidades de medida se expresarán siguiendo las normas del Sistema Internacional de Unidades. El material enviado será analizado para su publicación por el Comité Editorial, el que lo someterá a consideraciones del referato externo. El Comité Editorial informará al autor del trabajo de las correcciones y/o recomendaciones sugeridas por el evaluador y determinará en función de ello la aceptación o rechazo del mismo. Si hubiere correcciones, las mismas deberán ser efectuadas por los autores en un plazo máximo de 6 meses, caso contrario se considerará el trabajo como "rechazado". Se deja constancia que el hecho de recibir un trabajo no conlleva la obligación de su publicación por parte de ANALECTA VETERINARIA. Una vez aceptado el trabajo se enviará a los autores la "prueba de galera" para su corrección, la que deberá ser devuelta en un plazo no mayor de 15 días. La falta de respuesta luego del plazo estipulado se entenderá como una aceptación de la misma. El envío de un trabajo a ANALECTA VETERINARIA deberá realizarse con el consentimiento de todos los autores. En todos los casos se tomará como fecha de remisión la del timbre postal correspondiente.

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

Normas particulares de redacción:

1.Trabajos de investigación:

No deberán exceder de 30 páginas, incluyendo 25 citas bibliográficas. Deberán ser inéditos y estarán organizados de la siguiente manera.

a)Título: será breve, preciso y reflejará el contenido del trabajo. A renglón seguido se indicará el nombre y apellido (s) del autor, acompañados de sus grados académicos más importantes, separando los autores por una coma. A renglón seguido se señalará el nombre de la institución, cátedra o laboratorio a la que pertenece, así como su dirección postal, número de fax, y dirección electrónica si la posee. Cuando haya más de un autor que pertenezca a diferentes instituciones, cátedras o laboratorios, las mismas serán identificadas con un número arábigo superíndice, después del apellido. Agregar un título resumido de un máximo de 40 caracteres (considerar espacios y símbolos como caracteres).

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

inglés las 200 palabras.

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

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

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

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

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

h) Agradecimientos: colaboraciones, ayuda técnica, apoyo financiero, etc. deberán especificarse en agradecimientos. Estas personas deberán conceder su permiso para ser nombradas.

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

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

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

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

Si se tratase de trabajos publicados en libros:

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

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

Las tablas se presentarán en hojas separadas y con títulos completos ubicados sobre el margen superior y numerados con números arábigos, deberá incluirse además el título en inglés. Los gráficos se presentarán también en hojas separadas pero con títulos explicativos ubicados al pie de los mismos y numerados consecutivamente con números romanos debiéndose incluir además el título en inglés. Las tablas, gráficos o fotos se adjuntarán al final del manuscrito debiéndose indicar en el texto la posición correspondiente "insertar" tabla N° o gráfico N° o foto N°.

Las fotografías deberán remitirse con la numeración en el reverso escrito con lápiz (o pegar una etiqueta de papel) de acuerdo a su secuencia en el texto, así como también indicarse el título y el autor del trabajo y cuál es la parte superior de la misma. El tamaño deberá ser de 10 por 15 cm, pudiendo reducirse en la publicación por lo que se sugiere la buena calidad del detalle que se quiera resaltar. Cada foto deberá ser acompañada de una breve reseña explicativa de la misma en español y en inglés.

II. Artículos de revisión

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

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

III. Comunicaciones breves

Esta sección estará destinada a la comunicación de hallazgos preliminares en trabajos de investigación en marcha y a la descripción de nuevas técnicas (de laboratorio, quirúrgicas, de producción), hallazgos clínicos exóticos o poco frecuentes, etc. Su organización deberá seguir el lineamiento general indicado en el Ítem I. No deberán exceder las dos páginas incluyendo no más de 10 citas bibliográficas.

IV. Información institucional

Esta sección será destinada a difundir todas aquellas actividades o informaciones de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de La Plata que tengan una relación directa con los objetivos dispuestos para la presente publicación.

V. Cartas al editor

En esta sección se incluirán actualizaciones breves y comentarios sobre artículos ya publicados. Las cartas (hasta 1000 palabras de texto) deberán ser en formato carta y no se dividirán en secciones. Las cartas comenzarán con una introducción breve sobre la relación del tema. Incluir desarrollo de métodos; referencias, en no más de cinco; y figuras o ilustraciones, en no más de dos.

Correspondencia

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

Sr. Director ANALECTA VETERINARIA
CC 296 (B1900AVW) La Plata, ARGENTINA
TEL/FAX: 0221-4257980
Desde el exterior: +54-221-4257980
E-mail: analecta@fcv.unlp.edu.ar
<http://www.fcv.unlp.edu.ar/analecta/analecta.html>