

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL
DEPARTAMENTO DE SALUBRIDAD E HIGIENE



Tratamiento bioterápico de síndrome diarreico neonatal bovino

Por:

KAREN SKARLENT TORRES ARVIZU

TESIS

Presentada como requisito parcial para obtener el título del:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Torreón, Coahuila, México
Agosto, 2018.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL
DEPARTAMENTO DE SALUBRIDAD E HIGIENE

Tratamiento bioterápico de síndrome diarreico neonatal bovino.

Por:


KAREN SKARLENT TORRES ARVIZU.

TESIS

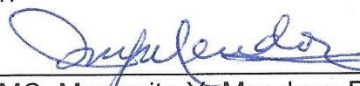
Que se somete a la consideración del H. Jurado Examinador como requisito parcial para obtener el título de:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA


Aprobada por:



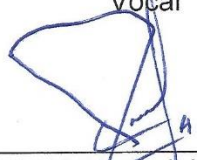
MC. José Luis Corona Medina.
Presidente



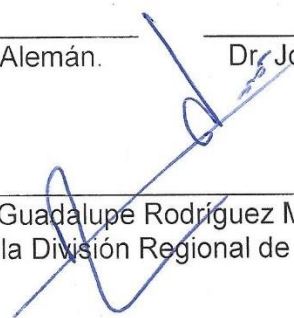
MC. Margarita Y. Mendoza Ramos.
Vocal



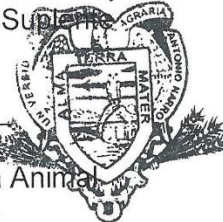
Dra. Leticia Romana Gaytán Alemán.
Vocal



Dr. José Moncebáez y Pérez.
Vocal Suplente



MVZ. J. Guadalupe Rodríguez Martínez
Coordinador de la División Regional de Ciencia Animal



Torreón, Coahuila, México
Agosto 2018

Coordinación de la División
Regional de Ciencia Animal

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
DIVISIÓN DE CIENCIA ANIMAL
DEPARTAMENTO SALUBRIDAD E HIGIENE

Tratamiento bioterápico de síndrome diarreico neonatal bovino

Por:

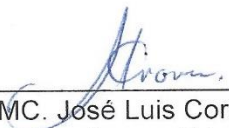
KAREN SKARLENT TORRES ARVIZU

TESIS

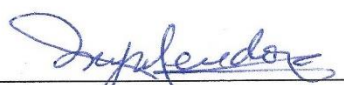
Presentada como requisito parcial para obtener el título del:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Aprobada por el Comité de Asesoría:



MC. José Luis Corona Medina
Asesor Principal




MC. Margarita Y. Mendoza Ramos
Coasesor



MC. Leticia Romana Gaytán Alemán
Coasesor



MVZ. J. Guadalupe Rodríguez Martínez
Coordinador de la División de Ciencia Animal


Coordinación de la División
Regional de Ciencia Animal

Torreón, Coahuila, México
Agosto 2018

AGRADECIMIENTOS:

A mi escuela y docentes, Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro “Unidad Laguna” por ser lo que es, una institución que ha apoyado a una gran cantidad de estudiantes, incluyéndome a formarnos como profesionistas, y a los docentes que la integran, gracias a todos ellos que dan lo mejor de sí para que seamos buenos médicos, dando clases, aunque diluvie, sean días festivos, vacaciones, sábados o domingos.

A mi asesora la MC. Margarita Y. Mendoza Ramos, por su valiosa ayuda, enseñanza, paciencia y dedicación para lograr mis metas, por ser una gran maestra, pero sobre todo una gran persona.

Al MC. José Luis Corona Medina, mi tutor, quién me apoyó durante todos estos años en mi estancia en la escuela, gracias por escucharme siempre que lo necesitaba, por sus consejos y regaños.

Al MVZ. Ramiro González Ávalos, por apoyarnos tanto en nuestra tesis, sin interés alguno más que nuestro aprendizaje.

A MVZ. Olivia García Morales, por ayudar siempre que estuvo a su alcance, explicándonos y resolviendo nuestras dudas.

Al MVZ. José Hernández, su esposa y hermana, por tenerme paciencia en este tiempo, por darme ánimos para cumplir mi objetivo, al médico por ser como un maestro para mí.

Gracias a Tutu, quien fue mi mascota en la infancia, a la cual le prometí estudiar esta carrera para curar animalitos como ella que lo necesitaba, me enseñó que, a pesar de ser muy sensible, tengo la fuerza necesaria para dar todo por ellos, hasta el final. “Seguro que hay sol mañana dime cuánto apuestas que mañana sale el sol”.

A Shakira, Gordo, Poffa, Panchi, Gory, Junior, Chino, Catalina, Squero, Gary, Mordelón, Tortuguita, Mini, Tito, Pequeña, a todos estos animalitos algunos ya en el cielo, que me han hecho admirar su existencia y me alientan a ser mejor cada día, en cada uno de los pacientes los veo a ustedes y doy lo mejor de mí.

DEDICATORIA

A mis padres

Sra. Dulce A. y Sr. Carlos T.

Con eterno amor a mis padres por darme la vida, por creer en mí en cada cosa que me propongo, por sus consejos recibidos, por la educación que me brindaron para hacer de mí lo que soy ahora, por dejarme crecer profesionalmente, aunque eso signifique alejarme de ellos. Por comprenderme cada que me desvelaba estudiando, o llegaba tarde de la escuela por alguna práctica, por llevar cadáveres, órganos, pollos, gallinas, perros, por llegar con olor a establo o a formol, enorme agradecimiento hacia ustedes espero compensarlos algún día.

A mis hermanos

Alberto, Nayelhi y Karyme

Por su apoyo incondicional, comprensión en los momentos difíciles, y por ser un gran ejemplo para mí. En especial a mis dos hermanas que me soportaron mi humor después de tanto estrés y apoyarme en todo lo que pudieron y estaba a su alcance, siempre me estuvieron alentando a llegar a mi meta.

A Joaquín

Mi compañero de carrera, por nunca dejarme caer y apoyarme siempre en mis decisiones, gracias por enseñarme a andar en la escuela, a hacer mis días de estudiante menos pesadas, fuiste un gran apoyo para mí durante todo este tiempo.

Resumen

La diarrea neonatal bovina es una de las principales enfermedades que afecta a los becerros, contando con una gran variedad de etiologías desde una mala higiene en los corrales, biberones, personal, hasta microorganismos virales, bacterianos, parasitarios, entre muchos otros factores.

Para evaluar la eficacia del uso de bioterapias para prevenir la diarrea neonatal bovina, se determinó realizar un estudio en un hato de becerros recién nacidos, en un establo lechero ubicado en Matamoros, Coahuila.

Se realizó el producto homeopático nosode de *E. coli* y se formaron grupos de prueba y testigo, cada uno integrado por 19 becerros. Se les administró el nosode una vez al día durante 7 días, y se midió peso y altura a los 45 días. Registrándose una ganancia de peso y altura en el grupo de prueba.

Podemos decir con reserva que el nosode tuvo algún efecto favorable en los animales tratados, aunque no pudimos comparar su efecto en el tratamiento de diarrea, ya que ninguno de los dos grupos presentó diarrea.

Palabras clave: Diarrea neonatal bovina, Nosode, Bioterapia.

Índice

AGRADECIMIENTOS:	iv
DEDICATORIA	v
Resumen	vi
1.- Introducción	1
2.-Justificación	2
3.- Objetivo	2
4.-Revisión de literatura	3
4.1.- Agentes etiológicos	3
5.1.1.- <i>Escherichia coli</i>	4
4.1.2.- <i>Salmonella</i>	15
4.1.3.- <i>Clostridium</i>	20
4.1.4.- Coronavirus bovino	23
4.1.5.- Rotavirus	26
4.1.6.- Virus de la Diarrea Viral Bovina (VDVB)	29
4.1.7.- Torovirus Bovino	33
4.1.8.- Norovirus bovino	34
4.1.9.- Nebovirus	35
4.1.10.- <i>Cryptosporidium spp.</i>	35
4.1.11.- Coccidias	36
4.2.- Tratamientos utilizados en general para tratar la diarrea neonatal bovina.	37
4.3.- Bioterapia	37
4.3.1.- Historia de la bioterapia	37
4.4.- Homeopatía	38
4.4.1.- Nosode	39
4.4.2.- Isopáticos	39
4.4.3.- Sarcodes	40
4.5.- Mecanismo de acción del nosode	40
4.6.- Concepto de dinamización	41
4.7.- Los vehículos	42
4.8.- Sucusión	42
5.- Hipótesis	42

6.- Objetivo general	43
7.- Objetivos específicos	43
8.- Materiales para seleccionar cepas correspondientes a <i>E. coli</i>.....	43
9.- Método de selección cepas de <i>E. coli</i>, para elaboración de nosode.....	44
10.- Materiales para elaboración del nosode	44
11.- Método para elaboración del nosode	45
12.- Materiales para la aplicación del Nosode Homeopático en Medicina Veterinaria	48
13.- Método para la aplicación del Nosode Homeopático en Medicina Veterinaria	48
14.- Resultados	49
15.- Discusión.....	53
16.- Conclusión	54
17.- Literatura citada	56

Índice de cuadros

Cuadro 1. Patogenia de diarrea por <i>Escherichia coli</i>	11
Cuadro 2. Patogenia de diarrea por <i>Escherichia coli</i> Parte 2.....	11
Cuadro 3. Medios de cultivo empleados para distinguir especies de <i>Salmonella</i>	19
Cuadro 4. Pruebas bioquímicas para la identificación de <i>Salmonella</i>	20
Cuadro 5. Cuadro de registro de animales de prueba, comparación de pesos y altura al destete.....	50
Cuadro 6. Tabla de registro de animales testigo, comparación de pesos y altura al destete.....	51

Índice de figuras

Fig. 1 Factores que predisponen la aparición de diarrea en terneros.....	4
Fig. 2. Representación esquemática de una bacteria <i>E. coli</i>	6
Fig. 3 Características de crecimiento de colonias de <i>E. coli</i>	13
Fig. 4 Replicación de Rotavirus.....	27
Fig. 5 Estructura del Virus de la Diarrea Viral Bovina.....	29
Fig. 6 Diagrama de los diferentes síndromes ocasionados por la infección con VDVB	32

1.- Introducción

La diarrea neonatal es la causa más importante de la enfermedad en terneros en todo el mundo, lo que genera grandes pérdidas económicas para los rebaños de ganado, que además de la mortalidad, se asocian con costos de tratamiento, médico veterinario y manejo, así como las tasas de crecimiento reducidas de los terneros afectados (Baquero-Parrado, 2008, Gomez et al., 2017, Katsoulos et al., 2017).

El Sistema Nacional de Monitoreo de la Salud Animal (NAHMS) 2007 para los productos lácteos estadounidenses informó que el 57% de la mortalidad de terneros al destete se debió a diarrea y la mayoría de los casos ocurrió en terneros menores de 1 mes (Cho and Yoon, 2014).

La diarrea se define como la evacuación fecal más frecuente de lo normal. Puede ser aguda o crónica y consecuencia de organismos infecciosos, intolerancia alimentaria, fármacos o enfermedad intestinal. No es una enfermedad en sí misma, sino más bien el resultado de la alteración de la homeostasis intestinal en la cual se ve afectada la digestión y la absorción de nutrientes, electrolitos y agua. Se caracteriza por una descarga frecuente y anormal de heces en cuya fisiopatología están involucrados cuatro mecanismos: hipermotilidad, hiperpermeabilidad, hipersecreción, malabsorción (Zavala and Gómez, 2014).

La causa de diarrea en terneros se atribuye a factores infecciosos y no infecciosos (Cho, 2014); entre los factores infecciosos se encuentran virus, bacterias, parásitos, tóxicos (fármacos u otros químicos), nutricionales o congénitas (errores del metabolismo y desórdenes inmunológicos). Los microorganismos que comúnmente se relacionan con el Síndrome Diarreico Neonatal Bovino son: Rotavirus, Coronavirus, *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*, *Salmonella spp*, *Cryptosporidium spp* y Coccidias (Katsoulos et al., 2017, Smith, 2014).

Entre los factores no infecciosos se encuentra el estrés el cual puede ser por su manipulación constante, condiciones climáticas, golpes, entre otros (Cho and Yoon, 2014).

2.-Justificación

El uso de antibióticos en el sector ganadero está aumentando hasta tal punto que amenaza las consecuencias negativas para la salud humana, la salud animal y el medio ambiente. La bioterapia puede ser una alternativa a los antibióticos (Camerlink et al., 2010, Fortuoso et al., 2018).

Como bioterapia se puede utilizar los productos isopáticos y nosodes; los isopáticos son productos de origen patológico y líquidos orgánicos recogidos de un enfermo y administrados al mismo previa atenuación (Uribe, 2001).

Los nosodes son preparaciones homeopáticas de amplio espectro, procedentes de materiales biológicos tales como tejidos enfermos, organismos, cultivos (bacterias, hongos y virus), parásitos o de productos descompuestos de seres humanos o animales (Shah, 2014).

Son fármacos homeopáticos ampliamente utilizados en la inmunización de animales y humanos (Cuesta, 2010) .

3.- Objetivo

La razón de esta investigación es ver el efecto que tiene el uso de la bioterapia en terneros para prevenir la aparición de diarrea neonatal y su efecto sobre el peso y altura al destete.

4.-Revisión de literatura

4.1.- Agentes etiológicos

Es común que la diarrea neonatal sea más el resultado de una infección combinada de diferentes enteropatógenos que la infección de un solo agente, siendo muy importante la *Escherichia coli* enterotoxigénica cepa F5 (K99) y F41. Patógenos tales como coronavirus y rotavirus bovino, coccidia (*Eimeria spp*). *Cryptosporidium parvum*, *Salmonella enterica*, subespecie *enterica*, serovar *Dublín* y serovar *Typhimurium*, *Clostridium perfringes*, podrían ser responsables de diarrea neonatal (Baquero-Parrado, 2008).

Las condiciones climáticas adversas, como bajas temperaturas, lluvia, fuertes nevadas, viento y altos niveles de humedad, actúan como factores de estrés para los terneros jóvenes y aumentan la susceptibilidad a la diarrea. La ternera neonatal no puede regular eficazmente su temperatura cuando se exponen a condiciones climáticas extremas. Esto puede inducir hipotermia o hipertermia que da como resultado un deterioro del sistema inmune (Cho and Yoon, 2014).

La exposición a un ambiente contaminado es la principal causa de diarrea en terneros ya que después del nacimiento, los terneros están directamente expuestos a ambientes contaminados que pueden verse influenciados por diversos factores, como la presencia de animales infectados, hacinamiento, parcelas contaminadas y falta de separación de terneros por edad. Estos factores generalmente funcionan sinérgicamente y aumentan la oportunidad de una mayor duración de exposición a una mayor cantidad de patógenos (Fig.1) (Cho and Yoon, 2014).



Fig. 1 Factores que predisponen la aparición de diarrea en terneros Tomado de: (Bilbao et al., 2016).

5.1.1.- *Escherichia coli*

La colibacilosis se presenta en todas las razas de ganado bovino, tanto de carne como de leche, principalmente durante las primeras 2 semanas de edad. Es un habitante normal del tracto gastrointestinal de los animales, coloniza el canal alimenticio durante el primer día de vida y posteriormente permanece como un miembro constante de la microbiota intestinal (Uyeno et al., 2015).

Es un bacilo gram negativo, aerobio y anaerobio facultativo de la familia *Enterobacteriaceae*, no esporulado, y casi siempre móvil, mide 2 a 3 μm de largo por 0.5 a 1.0 μm de ancho, cuya temperatura óptima de crecimiento es de 37°C. El pH óptimo para su crecimiento es de 7.0 (Ibrahim et al., 2014, Méndez et al., 2009). Es un importante comensal de la microbiota intestinal del hombre y los animales; no obstante, algunas cepas son de gran relevancia en diversas patologías intestinales y extraintestinales destacándose entre las primeras aquellas que sintetizan distintas toxinas (Rodríguez-Angeles, 2002, Zamora et al., 2000). Este microorganismo tiene una distribución mundial, se presenta en todos los climas y contamina agua, suelo

y alimentos; sobrevive en el medio ambiente aun a temperaturas bajas y humedad suficiente (Rodríguez, 2005).

Cultivo y pruebas bioquímicas

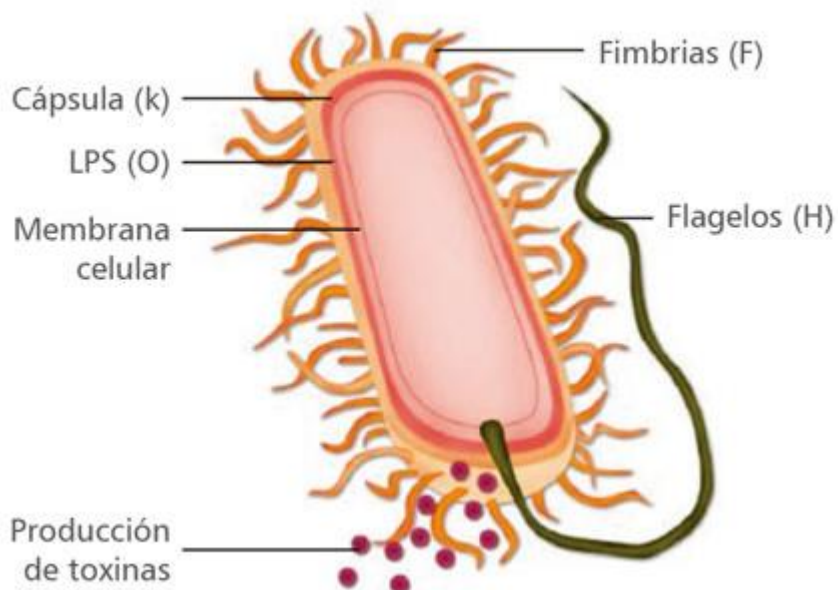
En placas de agar McConkey produce colonias lisas, fermenta lactosa y algunas cepas la sacarosa, salicina y manitol en baja proporción. Forma ácido y produce gas a partir de la glucosa y es positiva a la reacción de indol, rojo de metilo y reducción de nitrato (Díaz et al., 2005).

Epidemiología

Escherichia coli puede hallarse en todo el planeta, aún en el sector antártico. No obstante, la situación geográfica, temperatura y humedad son factores que determinan su incidencia. La prevalencia es mayor en zonas húmedas y cálidas, condiciones que prolongan la sobrevivencia del microorganismo en el medio ambiente. El suelo y el agua suelen ser las fuentes de infección, contaminados por las eyecciones de los animales diarreicos (Díaz et al., 2005).

La mortalidad es baja si se administra una rápida y oportuna terapéutica, pero puede aniquilar un criadero en pocos días si no se toman medidas a tiempo (Díaz et al., 2005).

Fig. 2. Representación esquemática de una bacteria *E. coli*. Tomado de: (Strutzberg-Minder, 2015).



Antígenos O. Fig. 2. Somáticos no se pueden distinguir de la fracción antigénica de la endotoxina, y se encuentran localizadas en la pared celular, constituyendo parte del complejo lipopolisacárido. Los polisacáridos presentes en la pared bacteriana protegen a la bacteria contra la cascada del complemento y tienen por función crear la estabilidad *in vitro* de las suspensiones bacterianas (Rodríguez, 2005).

Antígenos K. son termolábiles e inhiben la aglutinación con sueros específicos anti-O, ya sea de células vivas o formalizadas. Se encuentran rodeando a la célula a manera de envoltura (Rodríguez, 2005).

Antígenos H. son de naturaleza proteica, termolábiles. Posee una proteína denominada flagelina, presente en cepas móviles que poseen flagelos, los cuales no contribuyen con la virulencia de las cepas (Rodríguez, 2005).

Los polisacáridos capsulares son importantes para los microorganismos que entran en contacto con los productos y las células del hospedero. Las sustancias

capsulares protegen del ataque de la cascada de complemento impidiendo la unión al microorganismo e ingestión por las células fagocíticas del hospedero. Hay al menos 80 antígenos K distintos (Rodríguez, 2005).

El lipopolisacárido (LPS) en la membrana externa es un determinante de virulencia importante (Rodríguez, 2005).

Las adhesinas median la adherencia a las células diana en el tracto gastrointestinal y a las células que comprenden el nicho para la cepa. Debido a su hidrofobicidad relativa, las adhesinas también pueden promover la asociación con la membrana de las células fagocíticas. Las adherencias son factores de virulencia importantes solo cuando el microbio está en las superficies de la mucosa (Rodríguez, 2005).

Las cepas patógenas de *E. coli* excretan al menos cinco productos medicamente importantes: enterotoxinas, sideróforos, toxina de tipo shiga (verotoxinas), factores necrosantes citotóxicos y hemolisina (Rodríguez-Angeles, 2002).

Las enterotoxinas son generalmente proteínas codificadas por plásmidos. La producción de enterotoxinas estimula la secreción de grandes cantidades de líquido que contiene oxígeno libre y ayuda a crear condiciones anaeróbicas, hay dos tipos de enterotoxinas una, la toxina lábil (LT) es una proteína inmunogénica lábil al calor que está relacionada antigénicamente con la toxina del cólera. La otra toxina estable (ST) es una familia de proteínas no inmunogénicas. Estas exotoxinas proteicas afectan la regulación de la actividad nucleotídica cíclica dentro de la célula. LT afecta el sistema de adenilato ciclasa; ST el sistema de guanilato ciclasa. La LT se compone de dos subunidades, A y B. La subunidad B es un multímero que ataca los gangliósidos en la superficie de la célula, seguido de la translocación de la subunidad A, a través de la membrana celular. La subunidad A, después de la activación, escinde nicotinamida del dinucleótido nicotinamida adenina (NAD) y luego acopla el ribosil adeninadifosfato restante en la proteína reguladora G del adenilato ciclasa, causando la sobreproducción de AMP cíclico (adenosina 3':5'-fosfato cíclico). esto da como resultado la apertura de canales de cloruro en células de cripta (los denominados canales de cloruro regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística) y el bloqueo de la absorción de NaCl en células

de punta apical. Como consecuencia, el agua y los electrolitos (iones cloruro, sodio y bicarbonato) se pierden en la luz intestinal. Estos eventos provocan diarrea, hipovolemia, acidosis metabólica y, si la acidosis es grave, hipercalemia (Rodríguez, 2005).

Hay dos tipos de ST: STa y STb. STa causa acumulación de líquido en los intestinos de ratones y lechones lactantes; STb causa acumulación de líquido solo en lechones y cerdos destetados. Las toxinas no están relacionadas antigénicamente. STa afecta el sistema de guanilato ciclasa al desregular la síntesis de cGMP, lo que produce acumulación de líquidos y electrolitos en la luz intestinal después del bloqueo de la absorción de iones de cloruro y sodio (y por lo tanto agua) (células de punta) y pérdida de iones cloruro (células de cripta). El receptor para STa es un enlace a la membrana, da como resultado la síntesis de cGMP. El aumento de cGMP intracelular conduce a la apertura de cloruro y agua en la luz intestinal (Rodríguez, 2005).

Los sideróforos (en griego significa "portador de hierro") permite a los microorganismos adquirir hierro del medio ambiente. Para multiplicarse dentro del hospedero, los microorganismos deben adquirir hierro de las proteínas de unión porque hay poco hierro libre dentro del hospedero. Los sideróforos que eliminan las proteínas de unión al hierro son necesarios para que un microbio tenga capacidades invasivas (Rodríguez, 2005).

Las toxinas Shiga-like son similares a las toxinas Shiga. Tanto la toxina shiga-like como la shiga inhiben la síntesis de proteínas después de la interacción con la subunidad ribosómica 60S. Hay dos tipos de toxinas Shiga-like, SLT-I y SLT-II. SLT-I es probablemente idéntico a la toxina shiga, mientras que SLT-II es una variante (Rodríguez-Angeles, 2002).

Se puede clasificar en seis grupos de patógenos basados en el esquema de virulencia *E. coli* enterotoxigénica (ETEC), *E. coli* productora de toxina shiga, *E. coli* enteropatógena, *E. coli* enteroinvasiva y *E. coli* enterohemorrágica. Entre estas bacterias, la causa más común de diarrea neonatal bovina es *E. coli* enterotoxigénica (Cho and Yoon, 2014).

Epizootiología

Las cepas patógenas de *E. coli* pueden diseminarse por el ganado adulto con transmisión a los recién nacidos por vía fecal-oral a animales susceptibles, generalmente animales que bebieron cantidades inadecuadas de calostro o bebieron calostro de mala calidad (Cho and Yoon, 2014).

Patogenia

La superficie de las mucosas de los animales provee un apetecible medio para la adherencia de una amplia variedad de microorganismos. Apenas después del nacimiento, las mucosas del tracto respiratorio superior, el tracto intestinal y el tracto genital más bajo van siendo colonizados por distintos microorganismos no patógenos contenidos en el aire inspirado, los alimentos ingeridos y las excreciones fecales, respectivamente. Estos microorganismos constituyen la llamada “microbiota normal” (Cho and Yoon, 2014).

La patogenia de la enfermedad diarreica consecutiva a *E. coli* se establece cuando un número suficiente de bacterias coloniza el intestino delgado mediante la cito adherencia a las células epiteliales y se multiplica en número masivo. Se considera que el número de bacterias por gramo de intestino en el yeyuno medio en animales normales es de $10^4/g$, en tanto que el número de bacterias en animales con diarrea es de $10^9/g$ (Rodríguez, 2005).

Después de la ingestión ETEC infecta el epitelio intestinal y se multiplica en los enterocitos de las vellosidades intestinales. Las fimbrias (pili) y enterotoxinas. Las fimbrias F5 (K99) y/o F41 ayudan a la adherencia, y entre las enterotoxinas se encuentran las termolábiles (LT) y termoestables (STa y STb) estas estimulan una respuesta secretora por las células de la cripta intestinal, ya que el blanco celular de LT es el adenilato ciclasa, ver **Cuadro 1 y 2** (Molina and Eslava, 2015).

La STa tiene un efecto sobre la absorción intestinal, al inhibir el acoplamiento del transporte de Na^+ y Cl^- desde la luz hasta las células epiteliales intestinales, lo que tiene como consecuencia una secreción excesiva de un líquido isotónico a la luz intestinal y alteración de la motilidad intestinal que facilita la retención de bacterias

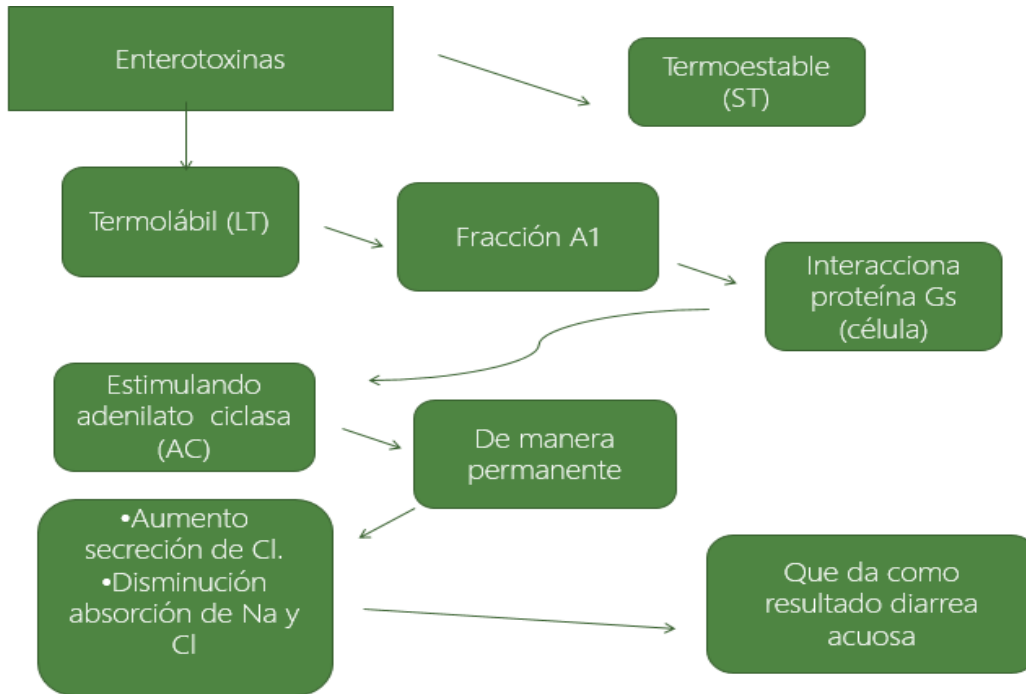
en la luz del intestino. Asimismo, la LT causa una pérdida de líquidos por inhibición del acoplamiento de absorción de Na^+ y Cl^- por las células epiteliales de la vellosidad al activar la secreción de Cl^- por las células de las criptas; éste es el mecanismo por el cual dichas enterotoxinas modifican la regulación de los sistemas fisiológicos (Rodríguez, 2005).

La subunidad A1 se une a la nicotinamida del NAD y después se une al difosfato de ribosiladenina en la proteína reguladora del sistema enzimático de la ciclase de adenilato, esto ocasiona que el adenilato ciclase se mantenga permanentemente activada conduciendo a un incremento de los niveles intracelulares del AMP cíclico (AMPC). El resultado de dicho proceso es la estimulación de la secreción de Cl^- por las células de las criptas y la inhibición de la absorción de NaCl por las células de las vellosidades. El efecto es una diarrea osmótica (Molina and Eslava, 2015, Zamora et al., 2000). La producción de enterotoxinas estimula la secreción de grandes cantidades de líquido que contiene oxígeno libre y ayuda a crear condiciones anaeróbicas; las enterotoxinas también estimulan el músculo liso intestinal e incrementan el peristaltismo; la acción puede posibilitar el desalojo de la microflora local de sus nichos ecológicos para que las bacterias patógenas la utilicen. Al sobrevivir la diarrea, los microorganismos patógenos se excretan en cantidades suficientes para sobrevivir en el ambiente e infectar a otros hospederos (Molina and Eslava, 2015).

Las enterotoxinas ST y LT al aumentar la secreción de iones de sodio por las células epiteliales, seguida de agua, cloruros y iones de bicarbonato, bloquean la absorción de sodio y iones de cloruros, lo que produce una hipersecreción neta de líquidos y electrólitos desde la circulación sistémica hacia la luz del intestino; el efecto es la deshidratación, desequilibrio de electrólitos, acidosis e hiperpotasemia. Cuando la acidosis es grave se desencadena una insuficiencia circulatoria, estado de choque y muerte. Los líquidos secretados son alcalinos, en comparación con el suero, isotónicos, bajos en proteínas y con alto contenido de iones de bicarbonato y sodio. El curso de la acidosis metabólica puede agravarse y aparecer acidosis láctica debido a la reducción de la capacidad para emplear el ácido láctico; puede ocurrir

hipoglucemia intensa como consecuencia de la disminución del ritmo de conversión de ácido láctico en glucosa en el hígado (Rodríguez, 2005).

Cuadro 1. Patogenia de diarrea por *Escherichia coli*. Parte 1. Elaborado a base de la información de: (Molina and Eslava, 2015).



Cuadro 2. Patogenia de diarrea por *Escherichia coli*. Parte 2. Elaborado a base de la información de (Díaz et al., 2005, Méndez et al., 2009).



Diagnóstico de laboratorio

Diagnóstico bacteriológico. Recolección de muestras.

Por lo común, las muestras a analizar incluyen heces, hisopados con materias fecales, sangre, orina, leche, abscesos, secreciones de intestino, hígado, riñón bazo. En caso de que el transporte de las muestras hasta el laboratorio demande más de 2 horas, es aconsejable transferir el hisopo a un vial con medio de transporte Stuart (Parma, 2007).

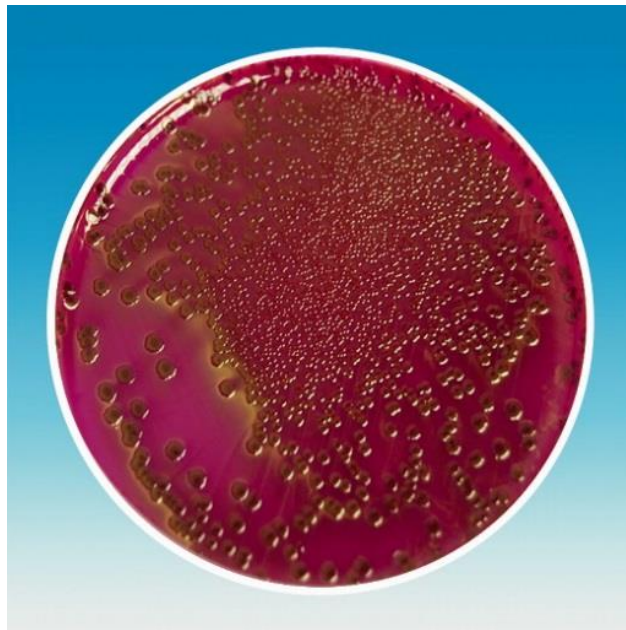
Medios de cultivo selectivos:

- Agar Mac Conkey. Este medio es apropiado para el aislamiento de enterobacterias a partir de materias fecales, orina, alimentos, aguas residuales, etc (Parma, 2007).
- Agar EMB (eosina-azul de metileno). Es un medio selectivo para demostrar la presencia de enterobacterias patógenas y propiciar su aislamiento. No es confirmativo y solo sirve de orientación (Parma, 2007).
- Caldo MR-VP (Caldo Rojo de metilo según Voges y Proskauer). Este medio de cultivo se emplea para efectuar el ensayo del “Rojo de metilo”, y la reacción de “Voges y Proskauer”, para procurar la caracterización de enterobacterias. Modo de acción: algunas bacterias, como *E. coli* emplean glucosa con gran producción de ácido, haciendo descender el pH a menos de 4.4 (el indicador Rojo de metilo vira al rojo). Otras originan un descenso menos acentuado del pH (el indicador permanece de color amarillo si el pH no desciende de 5.1). Al degradar la glucosa, algunos microorganismos producen acetilmetilcarbinol, el cual se detecta mediante la reacción de Voges y Proskauer con el reactivo de O’Meara. *E. coli* da reacción negativa (Parma, 2007).
- Agua de triptona (o caldo triptonado). Se emplea para demostrar la producción microbiana de indol a partir de triptófano. Los microorganismos que producen indol a partir de ese aminoácido son identificados mediante el reactivo de Kovacs. *Condiciones de cultivo:* el medio se siembra con una colonia pura del microorganismo a identificar, se incuba durante 12 a 24

horas a 37°C. Luego de la incubación, el cultivo se cubre con 0.5 ml del reactivo de Kovacs. Al cabo de pocos minutos, la capa de reactivo se torna rojo-cereza ante la presencia de indol a partir del triptófano (Parma, 2007).

- Agar citrato de Simmons. Permite identificar microorganismos, especialmente enterobacterias, que pueden desarrollarse empleando como única fuente de carbono al citrato. *Modo de acción:* el empleo el citrato como fuente única de carbono produce alcalinización del medio, con viraje del indicador azul de bromotimol al azul. *E. coli*, al igual que *Shigella* y *Salmonella*, no puede desarrollarse en las condiciones de este medio de cultivo. *Condiciones de cultivo:* sembrar estriado en la superficie del agar inclinado, a partir de una colonia pura. Incubar a 37°C durante 24 a 48 horas (Parma, 2007).

Fig. 3 Características de crecimiento de colonias de *E. coli*. Figura tomada de: (Díaz et al., 2005).



Lesiones histopatológicas

Las lesiones histológicas observadas en el intestino incluyen atrofia de las vellosidades, degeneración focal y exfoliación de células epiteliales en las puntas de las vellosidades de yeyuno e íleon (Parma, 2007).

Las lesiones en un cuadro de colibacilosis se localizan sobre todo en el intestino delgado distal; se ha observado que el periodo de adherencia al intestino es de tres horas luego de la inoculación, lo que precede al desarrollo de lesiones patológicas en algunas horas; a continuación, la colonización incluye más del 60% del intestino delgado y tienen lugar las lesiones microscópicas (Parma, 2007).

Respuesta inmune

Una respuesta inmune eficiente contra cualquier microorganismo, deberá estar dirigida hacia los antígenos más adecuados, en el momento justo y en el lugar apropiado, de acuerdo con la patogenia de la enfermedad (Parma, 2007).

Los anticuerpos producidos contra las adhesinas F4 (K88), F5 (K99), F6 (987P) y F41 tienen la propiedad de inhibir la adhesión de las cepas que portan estos antígenos fimbriales, y evitar la colonización del intestino en distintas especies (Parma, 2007).

Dependiendo de la especie animal, los anticuerpos antiadhesinas que elabora una madre mediante inoculación del antígeno o por infección natural son transferidos a la cría por vía transplacentaria o mediante calostro. Esta inmunidad pasiva mostró ser eficaz para disminuir la morbilidad causada por la colibacilosis en los terneros y lechones neonatos (Parma, 2007).

Tratamiento

Debido a factores vinculados al manejo de los terneros de tambo, que los hace más susceptibles a *E. coli*, el uso indiscriminado de antibióticos trajo aparejada una mayor resistencia. Entre los antibióticos que muestran ser aún efectivos en nuestro medio se incluyen gentamicina, cloranfenicol y combinación de trimetroprima + sulfametoxazol. La restitución de los parámetros normales del medio interno (hidratación, equilibrio electrolítico y ácido base) es otro de los puntos a tener en cuenta en la recuperación del animal (Parma, 2007, Díaz et al., 2005).

Profilaxis

Algunas medidas generales deben ser tenidas en cuenta para evitar deterioros en la sanidad del plantel causados por *E. coli*, con las consecuentes pérdidas económicas. Además de todo aquello concerniente a la inmunoprofilaxis (Parma, 2007, Díaz et al., 2005)

4.1.2.- Salmonella

Salmonella induce un amplio espectro de enfermedades en bovinos de todas las edades, que van desde infecciones subclínicas inaparentes hasta una bacteremia aguda fulminante, endotoxemia y muerte. Las manifestaciones variables de la enfermedad reflejan los tropismos tisulares de diferentes serotipos de *Salmonella*. Los signos clínicos comunes asociados con la "salmonelosis" incluyen fiebre, diarrea, anorexia, depresión mental y deshidratación. Muchos de los signos clínicos están asociados con la endotoxemia, los cuales incluyen fiebre, taquicardia, taquipnea, inyección escleral y debilidad (Smith, 2014).

Algunos serotipos, particularmente *Salmonella Typhimurium*, tienen una tendencia a inducir una inflamación severa de la mucosa intestinal que resulta en disentería y el paso de fibrina en la mucosa. La pérdida de líquidos, electrolitos y proteínas puede progresar rápidamente y poner en peligro la vida si no se corrige (Smith, 2014).

La exposición a *Salmonella* puede ocurrir a través del calostro o la leche contaminadas, o la contaminación de la superficie de los pezones y la ubre, el personal, el equipo o el medio ambiente. *Salmonella* infecta las glándulas salivales y se desprende de la saliva y las secreciones nasales. Para eliminar la contaminación por *Salmonella*, es necesario limpiar y desinfectar adecuadamente los alimentos y medicamentos. Es sensible a la mayoría de los desinfectantes, pero la eliminación de los desechos orgánicos contaminantes es imprescindible ya que la actividad de los desinfectantes se reduce por la presencia de materia orgánica (Smith, 2014).

Características morfológicas

Su morfología corresponde a la de la familia. *Enterobacteriaceae*. Se trata de bastones gramnegativos, de 0.7 a 1.5 μm de largo, móviles por flagelos distribuidos en forma peritrica. Son anaerobios facultativos y no formadores de esporas (Tunes and Vigo, 2007).

Es viable en diferentes condiciones ambientales, sobreviven la refrigeración y congelación, pueden resistir al calentamiento (Cabello, 2007, Faura et al., 2006).

Antígenos involucrados en la serotipificación

El antígeno (Ag) somático (O de pared celular) es polisacárido, termoestable, tipo-específico y se halla en todas las especies. El Ag capsular (K) presente es un antígeno termolábil, que protege a la bacteria dándole resistencia antifagocítica. Como este antígeno recubre toda la bacteria, es causa de la inaglutinabilidad con antisuero O; en este caso, la cepa en estudio debe ser sometida a un calentamiento a 100°C durante 10 minutos, a fin de desnaturalizar dicha cubierta y luego poder realizar la prueba de aglutinación con el Ag somático correspondiente (Tunes and Vigo, 2007).

Toxinas

La endotoxina es un complejo lipo-polisacárido-proteína, que debe encontrarse completo para tener real eficacia en su acción patógena. La enterotoxina es responsable del acúmulo de líquido que se produce (Tunes and Vigo, 2007).

Epizootiología

La diarrea por *Salmonella* en las becerras recién nacidas es causada por las cepas: *S. typhimurium* y *S. dublin* (Cho and Yoon, 2014, Smith, 2014).

Patogenia

Los microorganismos integrantes del género *Salmonella* están extensamente diseminados en la naturaleza, como comensales y como patógenos del aparato

digestivo de los mamíferos domésticos y silvestres, aves, reptiles e insectos (Tunes and Vigo, 2007)

Las becerras se infectan por la vía fecal-oral. Después de la ingestión la bacteria coloniza la mucosa del íleon terminal y el colon, luego penetra el tracto intestinal a través de las placas de Peyer, se replica en los macrófagos dentro de los nódulos linfáticos locales, para luego alcanzar los nódulos linfáticos mesentéricos regionales y de ahí a la circulación sanguínea causando bacteremia. Para la patogenia de *Salmonella*, el organismo debe ser capaz de invadir las células epiteliales intestinales, sobrevivir dentro de los macrófagos y causar enteropatogenicidad. Si la bacteria no es controlada por el hospedero puede infectar otros órganos viscerales. Se pueden observar 3 diferentes formas de salmonelosis en las becerras: Hiperaguda o septicémica, aguda o entérica y crónica (Cho and Yoon, 2014, Smith, 2014).

La forma hiperaguda la muerte ocurre sin signos clínicos previos, hasta justamente antes de la muerte. Cuando se observan signos, estos incluyen hipotermia, depresión severa, debilidad, opistótonos y diarrea. Ocasionalmente, las becerras presentan cólico por distensión intestinal. El curso de esta forma clínica es muy corto, desde unas cuantas horas hasta 2 días máximo (Smith, 2014).

La forma aguda o entérica es la más común, los signos incluyen fiebre, anorexia, depresión, deshidratación, seguidas de diarrea abundante de olor fétido. Inicialmente las heces son acuosas, pero luego pueden contener sangre, moco o fragmentos de mucosa (Smith, 2014).

La forma crónica se observa en becerras de más de dos meses. Las becerras afectadas se observan retrasadas con heces acuosas o diarrea muy leve.

La morbilidad es variable, pero la mortalidad es alta, casi del 75 % especialmente en las formas hiperaguda y aguda. Las becerras que sobreviven desarrollan la forma crónica y se convierten en una fuente constante de infección (Smith, 2014).

Las lesiones más frecuentes observadas en terneros afectados involucran a la pseudomembrana en la mucosa del intestino delgado, así como la ampliación de los ganglios linfáticos mesentéricos (Cho and Yoon, 2014).

El ganado infectado puede servir como fuente de zoonosis a través de rutas de alimentos o contacto directo (Cho and Yoon, 2014).

Diagnóstico de laboratorio

Ante la sospecha de salmonelosis, el material que debe remitirse al laboratorio es variado; se remitirá sangre, orina y heces; si se desea investigar la contaminación con esta enterobacteria, alimentos de distintos orígenes y agua pueden ser analizados convenientemente. El diagnóstico incluye aislamiento, identificación bioquímica y serotipificación de las cepas aisladas (Tunes and Vigo, 2007).

Características culturales

Sangre: la muestra debe tomarse durante el pico febril y debe inocularse en un frasco con medio especial para hemocultivo. Luego se incuba en una temperatura de entre 35 y 37°C durante una semana, y se efectúa un primer repique de control en agar sangre a partir de las 8 horas de incubación (Tunes and Vigo, 2007).

Materia fecal animal: en los animales enfermos la infección puede cursar de forma subclínica y, por ende, las muestras tendrán una carga bacteriana escasa que, en ciertos casos, puede llegar a morir en la etapa de adaptación al medio de cultivo durante la primera siembra del material (Tunes and Vigo, 2007).

Procedimiento:

1. Colocar el hisopo con la muestra fecal en una mínima cantidad de caldo peptonado (aproximadamente 1 ml de medio) y efectuar una suspensión con la muestra.
2. A partir de la muestra suspendida, sembrar en un medio de enriquecimiento, incubando también por 24 horas a 37°C.
3. Con el resto de la muestra impregnada en el hisopo, sembrar un medio de enriquecimiento, incubando también por 24 horas a 37°C.

4. De los desarrollos en ambos caldos, repicar a medios de aislamiento (Tunes and Vigo, 2007).

Los medios de cultivo empleados en el aislamiento y cultivo de salmonelas tienen distintos grados de selectividad y las colonias en ellos desarrolladas pueden tomar diferentes aspectos según los sustratos de cada medio. Estos detalles pueden apreciarse en el cuadro 3 (Tunes and Vigo, 2007).

Cuadro 3. Medios de cultivo empleados para distinguir especies de *Salmonella*
Tomado de: (Tunes and Vigo, 2007).

Medio de cultivo	Grado de selectividad	Aspecto de las colonias
Agar BPLS (agar verde brillante, rojo de fenol, lactosa y sacarosa)	Baja	Rosas
Agar EMB (agar eosina, lactosa, azul de metileno)	Baja	Incoloras
Agar MC (agar Mac Conkey)	Baja	Incoloras
Agar DCLS (agar desoxicolato, citrato, lactosa, sucrosa)	Baja	Incoloras
Agar para <i>Salmonella</i> (según Onöz) (agar lactosa, sacarosa, tiosulfato, citrato férrico, sales biliares, verde brillante y rojo neutro)	Mediana	Amarillas con centro negro. Medio de cultivo periférico a la colonia de color amarillo.
Agar BGA (agar verde brillante)	Alta	Rosadas, blancas o transparentes sobre fondo rojo
Agar bismuto-sulfito (según Wilson-Blair)	Alta	Borde claro y centro negro, con precipitado periférico negro con brillo metálico (ojo de conejo o de pescado)
Agar HK (agar Hektoen)	Alta	Verde-azuladas, centro negro
Agar SS (agar <i>Salmonella-Shigella</i>)	Alta	Incoloras con centro negro
Agar XLD (agar xilosa, lisina, desoxicolato)	Alta	Rojas con centro negro
Caldó RVS (caldó peptona soja de Rappaport y Vassiliadis)	Muy alta	--

Identificación bioquímica

Como corresponde a las enterobacterias, las salmonelas son oxidasas negativas y catalasas positivas. Otras pruebas bioquímicas se detallan en el **cuadro 4**.

Cuadro 4. Pruebas bioquímicas para la identificación de *Salmonella* Tomado de: (Tunes and Vigo, 2007).

Pruebas bioquímicas	<i>Salmonella enterica</i>						<i>S. bongori</i> (V)
	subsp <i>enterica</i> (I)	subsp <i>salamae</i> (II)	subsp <i>arizonae</i> (IIIa)	subsp <i>diarizonae</i> (IIIb)	subsp <i>houtenae</i> (IV)	subsp <i>indica</i> (VI)	
Lactosa	-	-	-(75%)	+(75%)	-	V	-
H ₂ S	+	+	+	+	+	+	+
Gelatina	-	+	+	+	+	+	-
KCN	-	-	-	-	+	-	+
ONPG	-	-	+	+	-	V	+
Dulcitol	+	+	-	-	-	V	+
Malonato	-	+	+	+	-	-	+
Sorbita	+	+	+	+	+	-	+
L(+)-tartrato	+	-	-	-	-	-	-
Mucato	+	+	+	-(70%)	-	+	+
Salicina	-	-	-	-	+	-	-

Debe recordarse que este microorganismo es positivo para las pruebas de rojo de metilo, citrato, fermentación de glucosa, arginina dihidrolasa y descarboxilación de lisina y ornitina; por su parte, es negativa para las pruebas de indol, Voges Proskauer y ureasa (Tunes and Vigo, 2007).

Tratamiento

Dentro de los antimicrobianos sugeridos para tratar una salmonelosis se encuentran los fármacos que se absorben en el aparato digestivo, tales como ampicilina, tetraciclina y cloranfenicol. Pero debido al incremento de cepas resistentes a dichos antimicrobianos, y como ya se han insinuado para otros microorganismos, el antibiograma específico para cada bacteria actuante es el método de elección para determinar el fármaco ante la cual la bacteria problema tiene mayor sensibilidad (Tunes and Vigo, 2007).

4.1.3.- *Clostridium*

El género *Clostridium* comprende un conjunto de microorganismos muy difundidos en la naturaleza, cuyo hábitat puede ser el suelo, los sedimentos marinos y

lacustres, las pasturas, los vegetales en descomposición y el tracto digestivo de diversas especies animales (Carloni, 2007).

Clostridium perfringens es la causa más importante de enfermedad entérica clostridial en terneros. Es una bacteria anaerobia Gram-positiva que forma esporas y causa una amplia gama de enfermedades en mamíferos y aves. Estos microorganismos se pueden subdividir en cinco tipos de toxinas (A, B, C, D y E) basados en la producción de cuatro toxinas principales: alfa (α), beta (β), épsilon (ϵ) e iota (I). Las cepas de tipo A producen solo toxinas α , las cepas de tipo B producen toxinas α , β y ϵ ; las cepas tipo C fabrican toxinas α y β ; las cepas tipo D secretan toxinas α y ϵ ; y las cepas de tipo E producen toxinas α y I. Entre estos grupos, el tipo C se ha notificado con frecuencia junto con diarrea de ternero, pero no es tan común como algunos otros patógenos entéricos (Cho and Yoon, 2014).

La toxina α es la principal toxina letal ya que promueve la lisis celular a través de la hidrólisis de los fosfolípidos de la membrana. La toxina β es altamente sensible a la tripsina e induce necrosis de la mucosa. La toxina ϵ causa enterotoxemia letal en animales domésticos, y la toxina I es responsable de la demonecrosis debido a su alta permeabilidad vascular. (Cho and Yoon, 2014).

La mayoría de los animales domésticos son susceptibles a todos los tipos de *C. perfringens* debido a la naturaleza ubicua de la bacteria en el medio ambiente. Los terneros recién nacidos que producen un bajo nivel de enzimas proteolíticas (ej. Tripsina) en el tracto gastrointestinal pueden ser fácilmente infectados por *C. perfringens* tipo C ya que la toxina B es reconocida como el principal factor de virulencia responsable de los signos clínicos observados en animales afectados por esta bacteria. (Cho and Yoon, 2014).

Las lesiones intestinales en estos animales infectados se caracterizan por enteritis necrosante hemorrágica difusa o multifocal y distensión sanguinolenta de líquidos (Cho and Yoon, 2014).

Suele presentar resistencia a sulfamidas, quinolonas, aztreonam y aminoglucósidos, pero resultan sensibles a la mayoría de los antimicrobianos de

uno en clínica para bacterias anaerobias grampositivas, como penicilina y derivados, tetraciclina, vancomicina, clindamicina y metronidazol. En veterinaria se emplea penicilina G siendo la droga de elección por su eficiencia, facilidad de manejo y costo (Cho and Yoon, 2014).

Prevención

La ubicuidad de estos microorganismos y la residencia en determinados tractos o aparatos en muchas especies animales, implican que su erradicación sea prácticamente imposible. Se deben optar medidas de manejo y programas de inmunización activa para prevenir las diversas enfermedades que producen, tanto en los animales como en el hombre (Cho and Yoon, 2014).

Diagnóstico de laboratorio

Debido a la ubicuidad ambiental de estos microorganismos y a sus exigencias de cultivo, se deben seguir determinadas pautas de diagnóstico para no identificar especies invasoras como agentes etiológicos primarios y, por el contrario, para no perder aquellas de cultivo dificultoso o extremadamente lábiles por la acción del oxígeno ambiental (Carlioni, 2007).

Las muestras para aislamiento y para detección de toxinas se deben tomar a partir de tejidos frescos evitando la diseminación de especies residentes a tejidos vecinos y la degradación de las toxinas (Carlioni, 2007).

El medio de cultivo de elección para el aislamiento es el agar cerebro-corazón o el agar Columbia con el agregado de un 5% de sangre desfibrinada de ovino, equino o bovino. También se pueden emplear medios selectivos con antibióticos para inhibir microorganismos anaerobios facultativos contaminantes de las muestras. Como medios líquidos se pueden emplear el caldo tioglicolato o el caldo TGY (Tryptona-extracto de levadura- glucosa- cisteína). Es requisito mantener el pH neutro de los medios durante el cultivo. El crecimiento se puede detectar entre las 24 y 72 horas de cultivo a 37°C en atmósfera anaerobia (Carlioni, 2007).

4.1.4.- Coronavirus bovino

Es un importante patógeno viral asociado con diarrea neonatal del ternero. Es un virus entérico/respiratorio que se replica en los enterocitos del tracto gastrointestinal, así como en el epitelio del tracto respiratorio superior (Bok et al., 2017).

Todos los coronavirus contienen cuatro proteínas estructurales principales. La glicoproteína de la espícula (S, pep) es el componente externo que le da al virión su apariencia semejante a una corona, y es el responsable de la adsorción del virus a la célula. 2) La proteína estructural es la glicoproteína de membrana integral o matriz (M) que atraviesa la capa bilaminar lipídica 3 veces. 3) La tercera es una proteína pequeña del envelope (E) que juega un papel esencial en el ensamble del virión y está presente en cantidades mucho más pequeñas. 4) La cuarta proteína, nucleocápside (N), es una fosfoproteína que actúa con el RNA viral y mantiene la base estructural de la nucleocápside helicoidal (Mondal and Cardona, 2007).

El ciclo de replicación comienza con la unión específica del virión a la membrana plasmática de células susceptibles; esto se debe a la unión de la proteína S al receptor glicoproteico de la superficie celular. Se han identificado muchos de los receptores celulares para coronavirus, como por ejemplo la aminopeptidasa N (APN), una vez que el virus se une al receptor, penetra en la célula, etapa que involucra la fusión de la envoltura viral con la membrana plasmática endosomal, presentan un pH neutro o ligeramente alcalino para la inducción de la fusión celular (Mondal and Cardona, 2007).

Es un virus con envoltura con un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo. Este patógeno es un miembro del género Betacoronavirus que anteriormente se clasificó como coronavirus del grupo 2^a. La infección por coronavirus puede presentarse como tres síndromes clínicos distintos en el ganado bovino:

- a) diarrea de ternero en terneros de 1 a 2 semanas de edad
- b) disentería de invierno con diarrea hemorrágica en animales adultos
- c) enfermedades respiratorias que incluyen el complejo de enfermedad respiratoria bovina en ganado joven y adulto (Bok et al., 2017).

Los signos clínicos en terneros recién nacidos incluyen anorexia y diarrea amarilla que persisten durante 4 a 5 días. En el ganado adulto, los signos incluyen diarrea sanguinolenta explosiva acompañada por disminución de la producción de leche, depresión y anorexia (Mondal and Cardona, 2007).

El virus puede detectarse en el epitelio del intestino delgado y las criptas del colon. También infecta los nódulos linfáticos mesentéricos adyacentes. La destrucción de enterocitos maduros que tapizan la vellosidad intestinal conduce a la atrofia y fusión de las vellosidades afectadas. La diarrea resulta como consecuencia de la mal digestión y malabsorción intestinal y provoca deshidratación grave, shock y a veces la muerte (Mondal and Cardona, 2007).

Las cepas respiratorias (RBCoV) causan neumonía en terneros (6 a 9 meses de edad) caracterizada por fiebre, descarga nasal y dificultad respiratoria. Las lesiones incluyen hemorragia y edema de los tabiques interlobulares pulmonares, neumonía intersticial con infiltración de células inflamatorias mononucleares y espesamiento del tabique alveolar (Mondal and Cardona, 2007).

Factores de patogenicidad

La proteína "Spike" (S) del virus juega un papel importante en la entrada del virus y la patogénesis, además de la capacidad de neutralizar anticuerpos. La proteína S se compone de dos subunidades (S1 y S2) y es crucial para la interacción virus-huésped. Mientras que la subunidad S1 facilita la unión del virus a los receptores celulares, la subunidad S2 funciona en la fusión de la envoltura viral a las membranas celulares del hospedero (Mondal and Cardona, 2007).

Patogenia

La transmisión normalmente tiene lugar a través de la ruta fecal-oral por ingestión de virus de materiales contaminados (Mondal and Cardona, 2007).

La infección viral comienza en el intestino delgado y generalmente se disemina a través de todo el intestino delgado y colon. Microscópicamente, las vellosidades del intestino delgado afectado y las criptas del colon se vuelven atróficas y la lámina propia se vuelve necrótica. Inicialmente, la proteína S y la proteína hemaglutinina

esterasa (HE) del virus se unen y fusionan a las células epiteliales intestinales. El virus se replica en enterocitos y los virus de progenie se liberan a través de un mecanismo secretor normal y lisis celular. Las células epiteliales vellosas maduras son el objetivo principal del virus, aunque los enterocitos de las criptas también se ven afectados. Los signos clínicos en animales afectados a menudo tienen una duración más larga debido al daño causado a los enterocitos de las criptas por el virus (Bok et al., 2017).

El periodo de incubación es de 36 a 60 horas. Los becerros afectados muestran ligera depresión y diarrea amarillenta con moco y coágulos de leche no digerida. Después de 2 a 4 días, los becerros se ven deprimidos, débiles, demacrados y eventualmente mueren. La infección se disemina rápidamente a otras becerras susceptibles. La morbilidad puede ser del 90 % y mortalidad del 30% aún en ausencia de infecciones secundarias. La infección por *E. coli* enterotoxigénica, inicia cuando los filamentos (K99) que se encuentran en la pared celular se adhieren a la superficie de las células de la mucosa intestinal (Bok et al., 2017).

Una vez adheridos a la superficie intestinal, *E. coli* libera toxinas LT, que alteran la permeabilidad de las células de las vellosidades intestinales y provocan el paso de líquidos y electrolitos del epitelio hacia el lumen intestinal. Al principio puede observarse diarrea amarillenta o blanquecina, luego diarrea acuosa. La pérdida de bicarbonato y fluidos provoca deshidratación y acidosis en la sangre y tejidos, la cual es agravada por vómito. La acidosis puede ser tan severa que produce falla renal y muerte (Bok et al., 2017).

Respuesta inmune

Por lo general, se especula que con una fuerte inmunidad mediada por células y una inmunorrespuesta local buena, la replicación del virus será limitada y los signos clínicos estarán ausentes o limitados en el hospedador. Una respuesta inmune moderada puede producir el desarrollo de un proceso de enfermedad lenta y dar lugar a una infección crónica o persistente. Por supuesto, los virus más virulentos pueden causar una significativa enfermedad a pesar de la buena inmunidad del hospedador (Mondal and Cardona, 2007).

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de infección por coronavirus está basado en el hallazgo de los signos clínicos característicos o lesiones patológicas, detección de seroconversión contra el agente, aislamiento del virus y/o el descubrimiento de antígenos virales o RNA. La serología rutinaria comprende: neutralización del virus (VN), inhibición de la hemaglutinación (HI), o el uso de ensayo de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA). El ELISA, la inmunofluorescencia y la prueba de inmunodifusión permiten identificar anticuerpos que se unen a antígenos grupales, así como serotipos específicos (Mondal and Cardona, 2007).

Para el aislamiento viral, la recolección de la muestra depende de la historia clínica de la enfermedad. Se recolectan hisopos de los órganos afectados durante la fase aguda de la infección. Los coronavirus entéricos, se identifican a partir de muestras fecales o del tejido intestinal (Mondal and Cardona, 2007).

4.1.5.- Rotavirus

La diarrea neonatal de los terneros (DNT) es producida por el rotavirus grupo A. Es una afección que suele manifestarse con signos clínicos a partir de las 12 horas del nacimiento, hasta aproximadamente el mes de vida. Se caracteriza por una diarrea acuosa y profusa, deshidratación progresiva y acidosis que pueden llevar a la muerte (Píscopo, 2007).

Esta enfermedad se presenta bajo ciertas condiciones previas. La acción conjunta del agente infeccioso, un estado de salud deficiente del hospedador, ausencia de inmunidad pasiva y malas prácticas de manejo, favorecen la presencia de la DNT (Píscopo, 2007).

El Rotavirus bovino es un agente etiológico primario de la diarrea del ternero. El virus pertenece al género Rotavirus dentro de la familia Reoviridae (Píscopo, 2007).

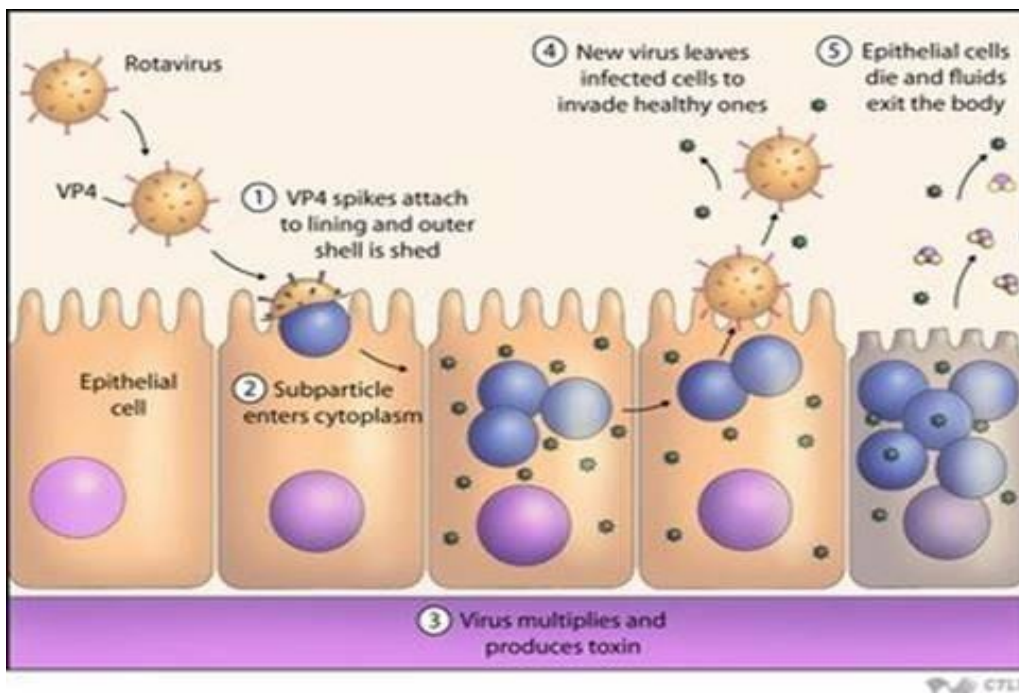
El Rotavirus es un virión sin envoltura que posee 11 segmentos de ARN bicatenario y es muy estable en un amplio rango de pH con labilidad térmica. Hay siete serogrupos (A - G) de rotavirus basados en similitudes antigénicas y genéticas de la proteína cápside intermedia (VP6). Los rotavirus del grupo A son la principal

causa de infección por rotavirus en animales domésticos. La mayoría de los rotavirus (95%) pertenecen al grupo A, aunque los rotavirus de los grupos B y C también se han identificado en casos de campo

Los rotavirus del grupo A se pueden clasificar en tipos P o G según las similitudes genéticas y antigénicas de VP4 (proteína sensible a proteasa) y VP7 (glucoproteína) que constituyen la cápside externa del virión e inducen la producción de anticuerpos neutralizantes antivirales. Los rotavirus bovinos son tipos G1, G6, G8, o G10. Se informa que los tipos G6 y G10 son los más prevalentes en el ganado (Píscopo, 2007).

Mientras que VP4, VP6 y VP7 juegan importante en el mantenimiento de la estructura viral, la unión del virus y la antigenicidad, la glucoproteína no estructural 4 (NSP4) tiene un papel especial como enterotoxina viral. Esta proteína también interfiere con la homeostasis celular al elevar la entrada de iones de calcio en el citoplasma. Estas alteraciones dan cuenta de cambios drásticos en el movimiento de nutrientes y agua a través del epitelio intestinal y son más importantes para la patogénesis viral que las lesiones histopatológicas (Píscopo, 2007).

Fig. 4 Replicación de Rotavirus Tomado de: (Resino, 2012)



En la **figura 4** se muestra la replicación que lleva a cabo Rotavirus dentro de las células epiteliales. (1) Las espigas VP4 se desprenden de la capa exterior y se unen al revestimiento del intestino. (2) La subpartícula entra al citoplasma de las células epiteliales. (3) El virus se multiplica y produce toxinas.

Rotavirus es frecuente en terneros de 1 a 2 semanas de edad, la leche captada por los terneros puede proporcionar un buen ambiente para la supervivencia del rotavirus en una amplia gama de niveles de pH gastrointestinal y la infección de las células epiteliales intestinales. Esto puede explicar por qué los terneros destetados son más susceptibles a la diarrea. El virus tiene un periodo de incubación muy corto (12-24 horas) e induce a diarrea en terneros afectados. Una vez infectados, los terneros arrojan una gran cantidad de virus a través de las heces durante 5-7 días, contaminando así el medio ambiente y permitiendo que el virus se transmita a otros terneros. El virus se replica en el citoplasma de las células epiteliales de las vellosidades del intestino delgado. La destrucción de enterocitos maduros en las vellosidades, la activación del sistema nervioso entérico por componentes vasoactivos de las células dañadas y la secreción de una enterotoxina viral (por ejemplo, NSP4) dan cuenta de la diarrea maldigestiva/malabsortiva promovida por la infección por rotavirus. La infección viral causa atrofia de las vellosidades y generalmente afecta la parte caudal del intestino delgado. Produce diarrea acuosa de color amarillo, verde o café, que puede durar desde 1 a 2 días en infecciones simples o hasta 6 días cuando se complica con otros microorganismos. La morbilidad puede ser del 90% y la mortalidad del 5 % en ausencia de infecciones secundarias. Puede ser alta cuando se complica con cepas enterotoxigénicas de *Escherichia coli* (Cho and Yoon, 2014).

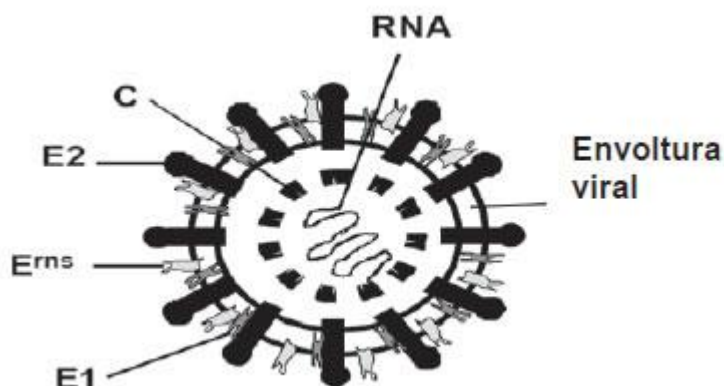
En estas diarreas los virus actúan como factor predisponente de infecciones bacterianas secundarias, la lesión que producen es la atrofia y necrosis de las células intestinales, lo que impide la correcta digestión de la leche; a su vez modifica el medio intestinal, favoreciendo la aparición de diarreas. El diagnóstico se puede realizar por la observación de las partículas virales a través de la microscopía electrónica o por la prueba de ELISA (Píscopo, 2007).

4.1.6.- Virus de la Diarrea Viral Bovina (VDVB)

Es un virus de ARN monocatenario de sentido positivo, envuelto y miembro del género Pestivirus de la familia *Flaviviridae*. Se puede dividir en dos tipos (VDVB1 y VDVB2), cada tipo se puede dividir en dos biotipos (citopáticos y no citopáticos) en función de su capacidad de causar efectos citopáticos líticos en el cultivo celular. Las cepas no citopáticas de VDVB son responsables de la infección persistente del virus en el ganado (Cho and Yoon, 2014).

La característica de este virus es su variabilidad genética y antigénica, debido a la falta de una exonucleasa eficiente para corregir las bases mal incorporadas durante la replicación. El VDVB usa esta estrategia para sobrevivir, originando cepas mutantes que “escapan” a la respuesta inmunológica del hospedador. La cepa no citopática es el biotipo predominante en la naturaleza aislado de la mayoría de las formas clínicas y el único capaz de originar infección persistente. La cepa citopática se aísla únicamente de animales con enfermedad de las mucosas y se origina por cambio a nivel del RNA a partir del biotipo no citopático: (inserción de fragmentos de RNA celular o duplicación y reordenamiento del RNA viral) (Valera, 2007).

Fig. 5 Estructura del Virus de la Diarrea Viral Bovina Tomado de: (Vargas et al., 2009).



En la **figura 5** se representa esquemáticamente el virión del BVDV. El BVDV está constituido por 3 proteínas de envoltura (Erns, E1 y E2) y la proteína de la cápside la cual empaqueta el ARN genómico.

Epidemiología

Esta enfermedad tiene una distribución mundial y la infección tiende a ser endémica en la mayoría de las poblaciones bovinas. En los diferentes países la prevalencia alcanza niveles de 0.5 a 2% de bovinos persistentemente infectados (PI) y 60 a 80% de bovinos seropositivos (Valera, 2007).

La principal fuente de infección y reservorio del virus en la naturaleza son los bovinos PI. Ellos eliminan en forma continua durante toda su vida grandes cantidades del virus en secreción nasal, saliva, orina, materia fecal, lágrimas, semen y leche. Los animales con infección aguda también son fuente de infección, ya que diseminan el virus en cantidades más bajas y por cortos períodos (Valera, 2007).

La transmisión puede ser vertical u horizontal, por contacto directo o indirecto (Valera, 2007).

Transmisión vertical

La infección transplacentaria ocurre en hembras susceptibles infectadas durante la preñez. Si el feto es infectado por biotipos NCP antes de adquirir competencia inmunológica (antes del día 125 de gestación, aproximadamente) desarrollará una infección persistente. Pese a la elevada tasa de mortalidad de los animales PI en su primer año de vida (más del 50%), muchos alcanzan la madurez sexual y se reproducen. Hembras PI siempre dan terneros PI. La transmisión vertical también ocurre luego de la transferencia embrionaria si el receptor es PI, o la vaca donante es PI (Valera, 2007).

Transmisión horizontal

El contacto directo con animales PI, especialmente contacto nariz-nariz, es el modo más eficiente de transmisión en condiciones naturales. El contacto directo con animales que cursan una infección aguda también puede transmitir el virus (Valera, 2007).

Manifestaciones clínicas

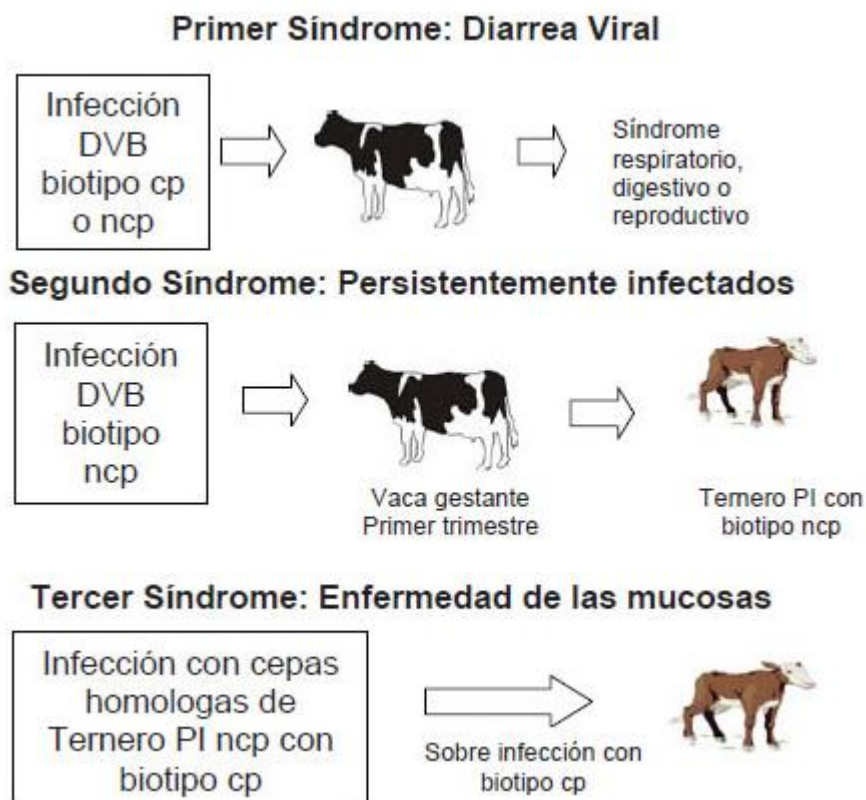
Los signos clínicos de la infección por VDVB varían de una enfermedad subclínica a fatal, dependiendo del estado inmune del hospedero, la preñez y el periodo de gestación, al igual que la presencia o ausencia de infección con otros patógenos. La mayoría de los animales infectados desarrollan signos clínicos leves, como fiebre, leucopenia, anorexia y disminución de la producción de leche. La infección aguda por VDVB se caracteriza por diarrea, pirexia, depresión, anorexia, disminución de la producción de leche, ulceraciones orales, síndrome hemorrágico y linfopenia/leucopenia que conduce a la inmunosupresión. El ganado inmunosuprimido se vuelve susceptible a otras enfermedades debido a la infección concurrente con otros patógenos. Aunque la mayoría de los animales inmunosuprimidos finalmente eliminan el virus y se recuperan de la enfermedad, algunos bovinos infectados ocasionalmente albergan el virus durante un tiempo prolongado con aparición periódica de viremia transitoriamente detectable de vez en cuando (Cho and Yoon, 2014).

Las vacas y vaquillas preñadas dan a luz terneros infectados persistentemente (PI) si están expuestos a un VDVB no citopático durante 45-125 días de gestación debido a que el feto no es inmunocompetente. La mayoría de los terneros PI nacen débiles, experimentan un crecimiento deficiente y son susceptibles a otros patógenos, también desarrollan una enfermedad de la mucosa. La enfermedad de la mucosa se caracteriza clínicamente por ulceración de la mucosa, formación de vesículas, erosiones, diarrea y muerte (Cho and Yoon, 2014).

El VDVB puede causar diarrea en las terneras de dos maneras principales:

1. Infección persistente que causa daño primario a los enterocitos y susceptibilidad a la coinfección.
2. Infección transitoria con replicación en los enterocitos de las criptas y formación de lesiones que contribuyen a la diarrea (Cho and Yoon, 2014)

Fig. 6 Diagrama de los diferentes síndromes ocasionados por la infección con VDVB
Tomado de: (Vargas et al., 2009)



En la **figura 6** se puede ver los diferentes síndromes que ocasiona el Virus de la Diarrea Viral Bovina. La infección posnatal es la forma clásica de la enfermedad, la cual resulta en infección subclínica o enfermedad severa. El desarrollo de la infección persistente se debe a la exposición al virus en el primer tercio de la gestación cuando el sistema inmune del feto esta en desarrollo, convirtiendo a los terneros en los principales diseminadores de la enfermedad. La enfermedad de las mucosas se desarrolla a partir de animales PI que adquieren un virus citopático (Valera, 2007).

Control y prevención

La erradicación de la diarrea viral bovina a nivel del rebaño es posible y, manteniendo el rebaño cerrado, mejora sustancialmente su salud y productividad.

Las estrategias de erradicación dependen de la seroprevalencia, el uso de vacunas, la densidad poblacional y las prácticas de manejo (Valera, 2007).

Vacunas

Una complicación para el desarrollo de las vacunas contra el VDVB es la diversidad antigénica. La tendencia es identificar la mayor cantidad de variantes antigénicas e incluirlas en la vacuna (Valera, 2007).

Vacuna de virus vivo modificado

La vacuna de virus vivo modificado contra la VDVB está asociada a una gran variedad de efectos adversos, tales como la inducción de la enfermedad de las mucosas (EM), infección fetal e inmunosupresión. Usualmente estas vacunas contienen un solo biotipo de VDVB cito patogénico (Valera, 2007).

Vacuna inactivada

Las ventajas del uso de este tipo de vacuna es que resultan más seguras que las de virus vivo modificado, sin embargo, las desventajas de este tipo de vacunas se relacionan con la necesidad de usar 2 dosis de vacuna y esto, a su vez, retrasa el tiempo necesario para que se establezca una inmunidad protectora. Al mismo tiempo, la duración de la inmunidad inducida es corta (Valera, 2007).

4.1.7.- Torovirus Bovino

El Torovirus bovino es un virus de ARN envuelto, de cadena positiva perteneciente al género *Torovirus* en la familia *Coronaviridae*, orden *Nidovirales*, junto con torovirus equino, torovirus porcino y torovirus humano. Los torovirus son agentes gastrointestinales infecciosos en el ganado y una causa predominante de infección entérica en lechones y niños. La excreción fecal de torovirus en terneros diarreicos ha sido reportada en todo el mundo, incluyendo los EE.UU., Canadá, Costa Rica, Corea, Los Países Bajos, Alemania, Hungría, Austria, Japón y Sudáfrica (Cho and Yoon, 2014).

Los torovirus bovinos pueden producir diarrea leve a moderada en terneros jóvenes de menos de 3 semanas de edad. Después de la inoculación oral o nasal con el

virus, las células epiteliales en las partes medias e inferiores de las vellosidades intestinales que se extienden hacia el epitelio de la cripta están infectadas, produciendo la muerte celular y descamación epitelial en el intestino delgado junto con necrosis en el intestino grueso. El daño a los enterocitos vellosos y crípticos induce así una diarrea malabsortiva/ maldigestiva. Entre el 30-50% de las lesiones causadas por el virus están presentes en el intestino delgado superior, lo que puede explicar la diarrea leve a moderada en los animales afectados (Cho and Yoon, 2014, Mondal and Cardona, 2007).

Los signos más pronunciados ocurren dentro de los 2 días con diarrea, deshidratación, debilidad y depresión (Mondal and Cardona, 2007).

El diagnóstico de infección de Torovirus bovino requiere la detección de antígenos virales o RNA viral por ELISA, inmunofluorescencia, microscopía inmunolectrónica, o RT-PCR en muestras fecales o respiratorias. La serología puede ser realizada por VN o ELISA para determinar la presencia del virus en un rebaño (Mondal and Cardona, 2007).

Prevención y control

Las infecciones se pueden controlar mediante buenas prácticas de manejo, como el movimiento restringido de animales infectados. La presencia de anticuerpos maternos en terneros no previene la infección, pero puede modificar el resultado de la enfermedad limitando la aparición de signos clínicos (Mondal and Cardona, 2007).

4.1.8.- Norovirus bovino.

El norovirus bovino es un virus ARN de sentido positivo monocatenario sin envoltura que pertenece al género Norovirus de la familia Caliciviridae (Cho and Yoon, 2014)

Los norovirus son una causa importante de gastroenteritis no bacteriana aguda y esporádica en humanos. También se ha informado que estos patógenos causan enfermedad gastroentérica en animales tales como ganado, cerdos, perros y visones (Cho and Yoon, 2014).

Se realizó un estudio de desafío experimental con la cepa Jena de norovirus bovino en terneros recién nacidos infectados por vía oral, los investigadores demostraron que el virus infectaba las células epiteliales del intestino delgado y causaba atrofia vellosa (en el yeyuno e íleon) que producía diarrea con la diseminación del virus, pero no seroconversión (Cho and Yoon, 2014).

4.1.9.- Nebovirus

El Nebovirus pertenece al género recién establecido Nebovirus en la familia Caliciviridae. El genoma viral tiene aproximadamente 7.4 kb de longitud y contiene dos ORF: ORF1 (que codifica proteínas no estructurales y proteínas de la cápside) y ORF2 (que codifica proteínas básicas) (Cho and Yoon, 2014).

Las lesiones causadas por Nebovirus se observan principalmente en el yeyuno e íleon con atrofia de las vellosidades, pérdida de vellosidades enterocitarias e hiperplasia de las criptas cuando los gnotobióticos se desafían con el virus (Cho and Yoon, 2014).

4.1.10.- *Cryptosporidium* spp.

Cryptosporidium parvum es un parásito protozoario que se asocia con frecuencia a la enfermedad del tracto gastrointestinal en humanos y ganado neonatal. Hay aproximadamente 24 especies de *Cryptosporidium*, el ganado es comúnmente infectado por *C. parvum*, *C. bovis*, *C. ryanae* y *C. andersoni*. Aunque *C. parvum* se considera la principal causa de diarrea en la ternera y es un posible agente zoonótico (Cho and Yoon, 2014, Smith, 2014).

La “Criptosporidiosis” es común en el primer mes de edad y con mayor frecuencia durante la primera semana de vida. Los animales mayores pueden infectarse, pero no desarrollan diarrea (Cho and Yoon, 2014, Smith, 2014).

Patogenia

Las becerras se contagian al ingerir materiales contaminados con heces que contienen oocistos esporulados estos ya dentro del organismo en el intestino el oocisto libera esporozoítos que penetran en los enterocitos. Los parásitos experimentan reproducción asexual (Meronte tipo 1) y sexual (Meronte tipo 2) para

producir macrogametocitos y microgametocitos. Tras la fertilización de los macrogametocitos por microgametos, los cigotos se desarrollan con esporulados (esporogonia) generando oocistos de paredes delgadas que participan en la autoinfección. Luego los oocistos de paredes gruesas salen del hospedero. Los oocistos pueden sobrevivir durante más de un mes en el medio ambiente en condiciones favorables (ej. Altas temperaturas y humedad, con baja radiación UV) y son resistentes a la mayoría de los desinfectantes. Los ambientes contaminados con ooquistes pueden ser una fuente inmediata de infección tanto para los animales como para los humanos. La invasión de *C. parvum* en enterocitos induce cambios en las estructuras del citoesqueleto intestinal, como la pérdida de microvellosidades y el acortamiento de las células epiteliales columnares, lo que conduce a una grave atrofia vellosa en animales infectados. El daño al epitelio intestinal causa desnutrición prolongada y tasas de crecimiento reducidas en los terneros afectados debido a la malabsorción y la fermentación de leche no digerida en la luz intestinal. Esto da como resultado pérdidas económicas considerables en la producción de terneros de vaca. (Cho and Yoon, 2014).

La diarrea ocasionada por estos microorganismos es temporal y no es letal mientras no se complique con otros microorganismos. Inicia 2 a 7 días después de la ingestión de los oocistos y puede continuar por 1 ó 2 semanas. Los signos clínicos incluyen diarrea, tenesmo, anorexia, pérdida de peso y depresión. Las heces son amarillo cremosas, similares a las observadas en diarreas virales. La morbilidad puede ser muy alta pero la mortalidad es baja (Smith, 2014).

4.1.11.- Coccidias

La coccidiosis es otra causa de diarrea en becerras. Las *coccidias* más comunes son *Eimeria bovis* y *Eimeria zuernii*. La enfermedad se transmite a través de la ingestión de agua y alimentos contaminados. Los signos clínicos aparecen 2 semanas después de la ingestión de materiales contaminados con oocistos. Los primeros signos son heces líquidas, mezcladas con moco y pequeñas cantidades de sangre, que pueden aumentar con el curso de la enfermedad. Prácticamente todas las becerras experimentan un cierto grado de infección por coccidias durante el primer año de vida. Esto puede llegar a agravarse cuando el nivel de inmunidad

baja por causa del estrés, la sobrepoblación y las condiciones higiénicas deficientes. Cuando el nivel de infección es alto, las coccidias destruyen una gran cantidad de enterocitos, lo cual provoca una pérdida acelerada de sangre, agua y electrolitos que puede ser mayor al 12 % del total del agua corporal. La muerte sobreviene como resultado de la anemia, deshidratación, acidosis metabólica y shock (Smith, 2014).

4.2.- Tratamientos utilizados en general para tratar la diarrea neonatal bovina.

Hasta ahora se han utilizado diversos fármacos para tratar la diarrea en bovinos neonatos variando en cuál sea la causa de ésta, pero indudablemente, la herramienta más utilizada son los antimicrobianos, con una variedad de opciones terapéuticas que permiten afrontar el problema, sin embargo, el uso indiscriminado de antimicrobianos ha generado la aparición de un número creciente de resistencia bacteriana (Aymara and De la Cruz, 2015).

4.3.- Bioterapia

La bioterapia es un tipo de tratamiento para el que se usan sustancias elaboradas por organismos vivos para tratar enfermedades. El cuerpo puede elaborar estas sustancias de forma natural o se producen en un laboratorio. Algunas bioterapias estimulan o inhiben el sistema inmunitario para ayudar al cuerpo a combatir el cáncer, las infecciones y otras enfermedades (Rieger, 2001).

Los nosodes, los isopáticos y los sarcodes son medicamentos homeopáticos que, si bien su descubrimiento no es reciente, si lo es el uso de los mismos. Son preparados en base a la farmacopea homeopática, algunos de ellos en laboratorios homeopáticos y otros preparados por el médico tratante (Falcón, 2006).

4.3.1.- Historia de la bioterapia

El uso de los isopáticos ha estado presente en gran parte de la historia del hombre ya que los chinos los empleaban 3000 años a.C. al prescribirle al paciente que tomara unas gotas de la primera orina del día, disueltas en agua (Falcón, 2006).

Los médicos alquimistas y los Espagíricos de Paracelso, hacen uso de lo que ahora se conoce como Nosodes e Isopáticos, entre los primeros se encuentra Robert Flud,

quien decía que “El esputo de un tísico, después de una preparación apropiada, cura la tisis”. Entre los segundos se encuentra Crollius quien en el siglo XVI decía: “Para detener el desbordamiento menstrual de las mujeres hay que recoger 3 o 4 gotas de la sangre expulsada, escogiendo de la más clara y hacerla beber a dicha paciente sin que se dé cuenta y sin duda esto solo la curará” (Falcón, 2006).

No fue sino hasta 1665 que Collet dio un impulso fuerte a la Isopatía y después de haber estudiado la homeopatía pensaba: “Si el verdadero medicamento debe ser un agente semejante al de dicho mal y puesto que las secreciones del hombre enfermo están más o menos cargadas de elementos morbosos que son expulsados naturalmente por sus vías, si sabemos recibir estos agentes morbosos, con toda seguridad tendremos los agentes medicamentosos (Falcón, 2006).

Hahneman, él mismo hizo la primera experimentación e introdujo el primer nosode a la materia médica homeopática, sirviéndose para ello del líquido extraído de una vesícula de un sarnoso y preparando el medicamento que llamó Psorinum (Falcón, 2006).

Escritos de Plinio indican que aplicaba esperma y testículos para contrarrestar la impotencia masculina, mientras Galeno utilizaba vulva para la esterilidad femenina y específicamente la vulva de zorra, la empleó en el tratamiento para el asma (Falcón, 2006).

En Europa durante la edad media se elaboraban remedios a base de cráneos humanos para combatir enfermedades como la epilepsia y apoplejía, también se utilizaban testículos de toro para procrear mayor descendencia (Falcón, 2006).

4.4.- Homeopatía

La palabra homeopatía proviene del griego “*homois*” semejante y “*pathos*” sufrimientos. Consiste en curar las enfermedades por medio de sustancias capaces de determinar una afección análoga a la que se quiere combatir (Castro and La Rotta, 2009).

La homeopatía se basa en el principio de similitud, mediante la administración de sustancias tóxicas que causan síntomas similares en las personas sanas. A fin de

minimizar el posible agravamiento de los síntomas de la enfermedad original que dicho tratamiento podría causar (Teixeira et al., 2014).

4.4.1.- Nosode

Los nosodes se consideran medicamentos homeopáticos porque se preparan de acuerdo con la farmacotécnica homeopática, es decir, ser producto de origen patológico y usarse en diluciones o atenuaciones según el principio de similitud, ya sea sintomática o etiológica. Son de amplio espectro y se preparan utilizando una sustancia etiológica como agente de partida tales como tejidos enfermos, organismos, cultivos (bacterias, hongos y virus), parásitos o de productos descompuestos de seres humanos o animales (Lemos et al., 2011, Shah, 2014).

Los nosodes se pueden considerar como preparación de vacuna debido a su naturaleza de elaboración, donde las vacunas se atenúan mientras se potencian las preparaciones homeopáticas. Sin embargo, los nosodes no deben usarse como sustitutos de vacunas, sino según los principios homeopáticos e isopáticos para el tratamiento de enfermedades agudas y crónicas (Shah, 2014).

La expresión "nosode vivo" se utiliza para distinguir entre nosodes preparados a partir de cultivos muertos y utilizados en la práctica clínica según sus efectos patogénicos, y los nosodes preparados a partir de cultivos no inactivados (vivos); con el pensamiento de "El nosode vivo dinamizado provoca la producción de anticuerpos inmunizantes y bloqueadores, exacerbación de la inmunidad natural y resistencia inmunológica, vigilancia y homeostasis" (Lemos et al., 2011).

Existe en la Materia Médica Homeopática de Vanniere un nosode denominado Colibacilline que se prepara a partir de bacterias del género *E. coli*, el cual fue creado para tratar las infecciones colibacilares (Vanier, 2008).

4.4.2.- Isopáticos

Los términos isopático, autoisopático y autonósico son exactamente lo mismo, son formas distintas dentro de la terminología que podemos encontrar. Éstos se definen como productos de origen patológico recogidos de un enfermo y administrados a éste mismo, previa atenuación, de modo que el enfermo reciba sus propios productos patológicos, sus secreciones o sus líquidos orgánicos atenuados. Un

isopático puede prepararse con sangre de un enfermo, con su saliva, con su orina, sus menstruos, sus líquidos sépticos, tumores, etc. En este caso se trata de procurar al organismo una inmunidad que no puede adquirir por sí mismo y por tanto se usarían de preferencia al final de las enfermedades para evitar recidivas o complicaciones lejanas aun cuando también tienen acción curativa y hasta abortiva en pleno periodo de estado o de principio de algunas enfermedades (Falcón, 2006).

Como se ve, tanto Nosodes como Isopáticos tienen íntimas relaciones, pero los nosodes serían productos más o menos “estandarizados”, aplicables a cualquier enfermo, según el principio de semejanza, en tanto que los isopáticos son productos que corresponderían más a un principio de identidad: identidad de agente patógeno e identidad de terreno y administrados al mismo paciente (Falcón, 2006).

4.4.3.- Sarcodes

Los sarcodes son derivados de las estructuras o secreciones naturales (como el colesterol, bilirrubinas, urea, ácido úrico y órganos de porcinos, bovinos y en algunos casos de humanos sanos), con los que han venido a constituir el grupo de remedios usados en organoterapia (organoterápicos, como derivados de la sangre o de las hormonas). Los organoterápicos son medicamentos homeopáticos que curan el órgano enfermo por medio de su homólogo (el mismo órgano sano) diluido y dinamizado, éste actúa sobre su homólogo para volver a equilibrar el funcionamiento alterado. Éste deriva del idéntico, no del similar, dado que su ejecución hace intervenir mecanismos anatómicos, fisiológicos e inmunitarios muy complejos. Por ello es fundamental que la especificación del medicamento organoterápico sea igual al órgano afectado. Y nos permite equilibrar, estimular o inhibir el funcionamiento del órgano en cuestión, siempre y cuando éste tenga una disfunción (Falcón, 2006).

4.5.- Mecanismo de acción del nosode

Al administrarse un medicamento homeopático, en primer lugar, se enfrentan directamente y de forma inespecífica a los monocitos/macrófagos. Tras la fagocitosis, los macrófagos devuelven un segmento de aminoácidos a su superficie (Aymara and De la Cruz, 2015).

La acción del nosodes será estimular los mecanismos naturales de vicariación positiva el cual es un proceso fisiológico en un intento de homeostasis del organismo en respuesta a un proceso de autorregulación o de respuesta tras un procedimiento realizado con terapias no convencionales, permitiendo la desintoxicación de homotoxinas; la acción del nosodes permite posteriormente a toda enfermedad poder eliminar las toxinas depositadas en el tejido extracelular (Aymara and De la Cruz, 2015, Rodríguez, 2017).

En sus orígenes, el concepto de vicariación provenía de la homotoxicología propuesta por H-H Reckeweg quien lo utilizó para hacer referencia a la mejoría o empeoramiento del estado de salud de la persona, sin embargo, en la actualidad se ha observado que al aplicar diferentes técnicas de homeoterapias, como acupuntura, terapia neural, entre otras. La vicariación se desarrolla y también se le puede llamar como crisis curativas (ésta sólo es un tipo de vicariación) suele manifestarse como un empeoramiento brusco de la sintomatología a veces tras una recuperación paulatina con tratamiento y puede suceder tras meses de mejora y bienestar. Son numerosos los factores que pueden afectar a la capacidad de autorregulación, en concreto, toxinas ambientales, infecciones y estrés (Rodríguez, 2017).

4.6.- Concepto de dinamización

Hahnemann, el creador de la homeopatía, comenzó a ensayar observando cuál era la cantidad más pequeña de sustancia que podía administrarse sin efectos tóxicos y que fuese capaz de producir una respuesta biológica en el organismo. Después de muchos años de estudios rigurosos descubrió un método de dilución de las sustancias, mediante el cual, se conseguía minimizar sus propiedades tóxicas y elevar su capacidad curativa. A este proceso farmacéutico lo dominó “Potenciación o dinamización” (Brizuela, 2010).

La dinamización consiste en un proceso de diluciones sucesivas y agitaciones entre cada una de ellas. Si el medicamento es soluble, se diluye 1 parte en 9 de alcohol; después se mezcla bien golpeando para ello el frasco que contiene la mezcla contra una superficie firme. Este proceso de golpes se le llama sucusión; por consiguiente,

la dinamización no es solo una dilución, sino que trata de una dilución + sucusión. Este proceso se repite tantas veces como sea necesario hasta alcanzar la deseada concentración final de la dilución. Las concentraciones más frecuentes resultan de hacer una dilución 3, 6, 30, 200, 1000, 10000 veces (Brizuela, 2010).

Las sustancias que se encuentran diluidas en la proporción de 1 parte en 9 se denominarán potencias decimales y se simbolizan con una letra X luego de la cantidad de diluciones que se han realizado, por ejemplo: 3x, 6x, 30x, 200x, etc. Siendo los números 3, 6, 30, 200, etc. La cantidad de veces que se repitió el proceso de dilución. También se les identifica con la letra “D” de decimal; o sea: 3D, 6D, etc. (3D= 3X, 6D= 6X) (Brizuela, 2010).

Si fueron diluidas en proporción 1 en 99 se denominarán potencias centesimales y se indican con la letra “C”, o sea: 3C, 6C, etc. También se les identifica con las letras CH. La “CH” quiere decir Centesimal Hahnemanniana (3C= 3CH, 6C= 6CH) (Brizuela, 2010).

4.7.- Los vehículos

Se utilizan para realizar las diluciones son normalmente soluciones hidroalcohólicas o lactosa, sacarosa, glicerina, agua destilada, entre otros, dependiendo de la solubilidad de la materia prima (Aymara and De la Cruz, 2015).

4.8.- Sucusión

Es una agitación, que infunde a la sustancia el “dinamismo o energía dinámica” y consiste en golpear el frasco después de cada dilución correspondiente. Estos golpes se hacen con movimientos de arriba hacia abajo, sobre una superficie resistente y elástica (Brizuela, 2010).

Es uno de los procedimientos realizados en homeopatía para aumentar la actividad medicamentosa de los remedios (Cárdenas, 2016).

5.- Hipótesis

La utilización de nosodes en becerros recién nacidos, evita la aparición de diarreas en los primeros días de vida del ternero obteniendo con ello mayor ganancia de peso.

6.- Objetivo general

Evaluar el efecto de nosodes homeopáticos en la prevención de la diarrea neonatal bovina.

7.- Objetivos específicos

- ✓ Evaluar la acción de un nosode preparado a partir de cepas bacterianas aisladas de becerros con diarrea.
- ✓ Evaluar la aparición de cuadros diarreicos en el grupo testigo y los de prueba.
- ✓ Evaluar la ganancia de peso y altura entre los dos grupos.

8.- Materiales para seleccionar cepas correspondientes a *E. coli*.

Material biológico

- Cepas previamente aisladas de un hato de becerros que presentaban un cuadro diarreico.

Material de laboratorio de microbiología

- Cajas Petri con Agar EMB (Eosina y azul de metileno)
- Cajas Petri con Agar STD (Agar para métodos estándar)
- Asa microbiológica
- Mechero
- Incubadora
- Guantes de carnaza largos

Material de laboratorio

- Microscopio
- Laminillas
- Colorantes para tinción de Gram
- Agua
- Cubrebocas

9.- Método de selección cepas de *E. coli*, para elaboración de nosode

Previo a este trabajo se realizó otro en el que se aislaron las bacterias aeróbicas más frecuentes en el caso de neonatos con diarrea en algunos establos de la Comarca Lagunera, encontrando como más frecuente la presencia de *E.coli*, por ello se escogió esta bacteria para la preparación del nosode.

Paso #1.

De las cepas previamente aisladas en tubos de ensayo con agar Standar se tomaron 3 tubos al azar

Paso #2.

Se desinfectó el área con benzal y se encendió un mechero para evitar contaminación de las cepas. Después las muestras previamente seleccionadas al azar se sembraron en 3 cajas Petri con agar EMB (Eosina Azul de Metileno).

Paso #3

Se dejaron en incubación durante 24 horas, tras este periodo de tiempo se observó crecimiento de colonias color verde con brillo metálico, lo cual es una de las características de crecimiento de la bacteria de *Escherichia coli*.

Paso #4

Se procedió a tomar muestras de estos últimos crecimientos, en una laminilla se colocó primero una gota de agua con ayuda de un asa circular y después una muestra de las colonias que crecieron, se distribuye bien en la laminilla, se fijó con fuego y se procedió a realizar una tinción de gram.

Paso #5

Se observó en el microscopio en donde se encontraron bacilos gram negativos.

10.- Materiales para elaboración del nosode

- Cepas previamente seleccionadas de *E. coli*.
- Cajas Petri con Agar STD (Agar para métodos estándar)
- Desinfectante (benzal)

- Mechero
- Incubadora
- Balanza analítica
- 7 tubos eppendorf asépticos con tapa
- Espátula de laboratorio
- 12 frascos ámbar de 75 ml con gotero
- Vidrio de reloj
- Lactosa en polvo
- Alcohol etílico de 96°
- Agua tridestilada de grado analítico
- Probeta de 10ml
- Guantes
- Cubrebocas
- Campana de flujo laminar

11.- Método para elaboración del nosode

El nosode se realizó en la Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro Unidad Laguna, ubicada en la ciudad de Torreón, Coahuila México, en el laboratorio de microbiología del área de diagnóstico 25.555089,-103.374424

Paso #1

Para la preparación del nosode se desinfectó el área utilizando benzal y se encendió un mechero el cual permaneció así hasta que se terminó la toma de muestras de los medios de cultivo.

Paso #2

En una balanza analítica se pesaron 0.9 gr de lactosa en polvo en un vidrio de reloj, se depositó en un tubo eppendorf y después con ayuda de un asa circular previamente esterilizada a fuego vivo se introdujo en uno de los 3 tubos que seleccionamos enfriando primero en una zona libre de colonias en el cultivo y se tomó una muestra de la cepa.

Paso #3

Con ayuda de una espátula de laboratorio se colocó 0.9 gr de lactosa junto con la muestra tomada de las cepas, y esto se repitió en los otros dos cultivos seleccionados.

Paso #4

A partir de aquí el proceso se realizó dentro de la campana de flujo laminar, para evitar la contaminación del producto. Lo obtenido en el paso anterior, se vació en el mortero y se trituro hasta dejarlo con una consistencia fina, después esta mezcla se regresó al tubo eppendorf, siendo ésta la dilución 1 decimal (1D),

Paso #5

De la mezcla anterior se pesaron 0.1 gr en un vidrio de reloj y se mezclaron con 0.9 gr de lactosa, esta nueva mezcla se pasó al mortero y se trituro de igual manera, lo pasamos a un tubo eppendorf, siendo la dilución 2 decimal (2D).

Paso #6

De esta nueva mezcla tomamos 0.1 gr junto a 0.9 gr de lactosa, y se trituro en el mortero, la mezcla resultante es la dilución 3 decimal (3D), la pasamos a un tubo eppendorf.

Paso #7

De la mezcla anterior tomamos 0.1 gr más 0.9 gr de lactosa, la pasamos al mortero y trituramos, así obtenemos la dilución 4 decimal (4D), lo vaciamos en un tubo eppendorf.

Paso #8

De la anterior mezcla pesamos 0.1 gr más 0.9 gr de lactosa y se trituro en el mortero, esta dilución es la 5 decimal (5D), se vació en un tubo eppendorf.

Paso #9

Pesamos 0.1gr de la mezcla anterior y le agregamos 0.9 gr de lactosa se trituró, siendo la dilución 6 decimal (6D), y se depositó en un tubo eppendorf.

Paso #10

Tomamos de la mezcla anterior 0.1 gr y le agregamos 0.9 gr de lactosa, esta dilución es la 7 decimal (7D), y se vació en un tubo eppendorf.

Paso #11

De la dilución 7 decimal se pesaron 0.1 gr en un frasco ámbar de 75 ml y se diluyó en 9.9 gr de alcohol etílico de 96° éste se pesó con ayuda de una probeta, siendo la dilución 4 centesimal (4C) y se le aplicó dinamización, dilución/sucesión durante 30 segundos.

Paso #12

Se pesaron 0.28 gr de la dilución 4C, los cuales se pasaron a un frasco ámbar y se llevó a 28 gr con alcohol etílico de 96° y se dinamizó durante 30 segundos, ésta es la dilución 5 centesimal (5C).

Paso #13

De la anterior dilución se pasaron 0.5 ml a un frasco ámbar con gotero, más 49.5 ml de agua tridestilada y se dinamizó, siendo la dilución 6 centesimal (6C).

Este proceso se repitió hasta lograr diez de estas diluciones.

Paso #14

Al terminar este proceso, tomamos 3 de estos productos al azar, y colocamos una gota del producto dentro de una caja de Petri con Agar para Métodos Estándar, y así las siguientes dos. Se dejaron incubando por 48 horas, y como resultado no hubo crecimiento alguno en estos medios de cultivo, esto nos dice que no hubo contaminación durante el proceso y que puede ser administrado a animales vivos.

12.- Materiales para la aplicación del Nosode Homeopático en Medicina Veterinaria

Materiales

- 19 terneros neonatos para prueba
- 19 terneros neonatos testigos
- Guantes

13.- Método para la aplicación del Nosode Homeopático en Medicina Veterinaria

La administración del nosode fue con becerros recién nacidos del establo “La Sagra” ubicado en Circuito Hacienda de Rancho Seco, Exhacienda la Perla, Matamoros, Coah. 25.484414,-103.327693

Conforme iban naciendo los becerros se separaron al azar en grupos testigo y de prueba cada uno fue conformado por 19 becerros, se registró su número de identificación, su peso al nacer y altura.

Los becerros calostrados tomaban su leche por la mañana entre 7:00 a 7:30 después de esto se le administraba 10 gotas de nosode, correspondiente a 0.5 ml vía oral cada 24 horas durante 7 días.

El peso y la talla se volvieron a registrar a los 60 días.

Se vigiló continuamente durante este tiempo si los becerros presentaban signos de diarrea en ambos grupos.

14.- Resultados

Aislamiento de bacterias

Se analizaron un total de 109 muestras de heces de terneras con signos clínicos de diarrea, todas con menos de treinta días de edad, recolectadas en distintos establos de la Comarca Lagunera. El aislamiento bacteriológico nos mostró la presencia de *Escherichia coli* en 28 muestras (25%) y de *Salmonella spp* en 4 muestras (3.6%). Por lo tanto, se hizo una mezcla aleatoria con las cepas de *E. coli* para preparar el Nosode homeopático.

Aplicación del Nosode

En los **cuadros 5 y 6** se pueden observar los pesos de los animales al inicio y al final del experimento. Durante el tiempo que este duró no se presentaron casos de diarrea ni en los animales tratados ni en los del grupo testigo.

Cuadro 5.- Cuadro de registro de animales de prueba, comparación de pesos y altura al destete.

Registro animales de prueba						
Numero becerro	Peso nacimiento	Altura nacimiento	Peso destete	Altura destete	Ganancia peso	Ganancia altura
27191	39 kg	71 cm	50 kg	81 cm	11 kg	10 cm
27192	32 kg	71 cm	49 kg	78 cm	17 kg	7 cm
27193	30 kg	70 cm	53 kg	78 cm	23 kg	8 cm
27194	36 kg	69 cm	53 kg	82 cm	17 kg	13 cm
27197	46 kg	71 cm	60 kg	84 cm	14 kg	13 cm
27201	38 kg	69 cm	66 kg	86 cm	28 kg	17 cm
27202	39 kg	73 cm	70 kg	90 cm	31 kg	17 cm
27205	42 kg	75 cm	72 kg	84 cm	30 kg	9 cm
27207	37 kg	74 cm	55 kg	86 cm	18 kg	12 cm
27208	37 kg	74 cm	62 kg	74 cm	25 kg	9 cm
27209	37 kg	69 cm	64 kg	82 cm	27 kg	13 cm
27210	39 kg	71 cm	73 kg	86 cm	34 kg	15 cm
27215	50 kg	75 cm	71 kg	86 cm	21 kg	11 cm
27222	42 kg	72 cm	65 kg	84 cm	23 kg	12 cm
27220	37 kg	72 cm	70 kg	86 cm	33 kg	14 cm
27219	44 kg	73 cm	50 kg	76 cm	6 kg	3 cm
27221	39 kg	71 cm	55 kg	80 cm	16 kg	9 cm
27217	38 kg	74 cm	58 kg	79 cm	20 kg	5cm
27227	38 kg	68 cm	48 kg	77 cm	10 kg	9 cm
Total:						
Promedio de ganancia:					21.26 kg	10.84

Cuadro 6.- Tabla de registro de animales testigo, comparación de pesos y altura al destete.

Registro animales de Testigo						
Numero becerro	Peso nacimiento	Altura nacimiento	Peso destete	Altura destete	Ganancia peso	Ganancia altura
27140	38 kg	73 cm	48 kg	78 cm	10 kg	5 cm
27185	40 kg	70 cm	50 kg	83 cm	10 kg	13 cm
27189	37 kg	72 cm	55 kg	81 cm	18 kg	9 cm
27195	25 kg	63 cm	43 kg	74 cm	18 kg	11 cm
27196	39 kg	69 cm	57 kg	83 cm	15 kg	14 cm
27198	45 kg	72 cm	65 kg	85 cm	20 kg	15 cm
27200	35 kg	70 cm	68 kg	83 cm	23 kg	13 cm
27199	37 kg	71 cm	66 kg	83 cm	29 kg	12 cm
27203	40 kg	72 cm	55 kg	82 cm	15 kg	10 cm
27204	34 kg	71 cm	62 kg	83 cm	28 kg	12 cm
27214	38 kg	70 cm	55 kg	79 cm	17 kg	9 cm
27213	45 kg	72 cm	69 kg	84 cm	24 kg	17 cm
24242	35 kg	72 cm	62 kg	88 cm	27 kg	16 cm
27216	43 kg	76 cm	62 kg	83 cm	19 kg	7 cm
27225	38 kg	73 cm	50 kg	79 cm	12 kg	6 cm
27223	36 kg	72 cm	70 kg	86 cm	34 kg	14 cm
27218	34 kg	70 cm	56 kg	80 cm	22 kg	16 cm
27226	38 kg	68 cm	50 kg	76 cm	12 kg	8 cm
27230	44 kg	73 cm	60 kg	83 cm	16 kg	10 cm
Total:					362	205
Promedio de ganancia:					19.05	10.78

Análisis estadístico

Diferencias de peso

n1=19

n2=19

Media1= 21.26316

Media2= 19.42105

Varianza1=64.64912

Varianza2= 45.81287

Varianza ponderada= 55.23099

Error estándar de la diferencia de medias= 2.41118

La hipótesis que se prueba es: $H_0: m_1 > m_2$ vs $H_a: m_1 < m_2$

$T_c = .764$

T de tablas= -1.645

Por lo tanto, no se rechaza la hipótesis nula.

Diferencias de estatura

$n_1 = 19$

$n_2 = 19$

Media 1= 10.26842

Media 2= 11.42105

Varianza1= 20.1345

Varianza 2= 12.36842

Varianza ponderada= 16.25146

Error estándar de la diferencia de medias= 1.30793

La hipótesis que se prueba es: $H_0: m_1 \geq m_2$ vs $H_a: m_1 < m_2$

$T_{c0} = -.805$

T de tablas= -1.645

Por lo tanto, no se rechaza la hipótesis nula.

Dado lo anterior, no existe evidencia suficiente para demostrar el efecto del medicamento empleado, aparentemente hay una tendencia a ganar peso, pero los resultados no son suficientes

15.- Discusión

El impacto que tiene la diarrea en todo el mundo, causando grandes pérdidas económicas, sirvió como base para la realización de esta investigación.

El objetivo del presente trabajo era comprobar si existía algún efecto al aplicar la bioterapia con un nosode en los becerros recién nacidos. Era de esperar que este compuesto proporcionara a los becerros algún tipo de protección para no enfermarse de diarrea, sin embargo, al no haberse presentado el síndrome diarreico post-natal ni en los individuos de prueba ni en los de control, esto no pudo ser demostrado.

No obstante, se recomienda retomar el experimento con nuevos grupos de animales esperando poder comparar los resultados entre animales sanos y enfermos principalmente, para lo cual convendría someter a los animales a un reto bacteriológico.

En el establo donde se administró el nosode a los becerros, se cuidaba mucho la limpieza, evitaban el estrés, tomaban calostro, les suministraban un suplemento nutricional Baby booster ® el cual contiene diversas vitaminas, minerales y microorganismos benéficos para mejorar el rendimiento en los becerros; todo esto pudo haber intervenido para que no se presentara la diarrea.

Existe una investigación sobre la administración de nosode a cerdas preñadas días antes del parto y otro grupo donde no se le administra a la madre sino a la camada (Cuesta, 2010), y se demostró que previene y disminuye las presentaciones de los síndromes diarreicos o gastroentéricos y de desnutrición en las crías porcinas, además de que aumentó significativamente el peso corporal final de las cerdas reproductoras, en esta misma investigación. Este pudiera ser otro trabajo a realizar con las vacas y comparar los resultados.

16.- Conclusión

Una de las causas más importantes de enfermedad en terneros a nivel mundial es la diarrea, la cual genera considerables pérdidas económicas en los hatos con una mortalidad que va desde el 10% hasta el 90%, dependiendo del agente etiológico implicado y de un correcto tratamiento, cabe mencionar que esto último no siempre suele ser rentable, además en los casos donde los animales logran recuperarse, se obtiene tasas de crecimiento bajas.

Como ya se mencionó anteriormente, la acción del nosodes será estimular los mecanismos naturales de vicariación positiva el cual es un proceso fisiológico en un intento de homeostasis del organismo en respuesta a un proceso de autorregulación o de respuesta tras un procedimiento realizado con terapias no convencionales, permitiendo la desintoxicación de homotoxinas; la acción del nosodes permite posteriormente a toda enfermedad poder eliminar las toxinas depositadas en el tejido extracelular. Por lo tanto, debe ser de rigor que después de cada enfermedad se administre el nosodes de la patología o de los microorganismos involucrados en la misma para garantizar la limpieza del terreno (Aymara et al, 2015 y Rodríguez, 2017).

La tendencia en la producción de proteína animal es que cada vez se aplique un menor número de antibióticos y medicamentos sintéticos, ya que éstos afectan al ser humano, es por ello que la homeopatía va tomando fuerza en el tratamiento de las enfermedades de los animales de producción, siendo este el caso de la bioterapia homeopática.

En la actualidad el nosode está tomando mucha importancia como método bioterápico en una gran variedad de enfermedades en animales, en los que se registran resultados positivos, donde además son productos de bajo costo y con ayuda de más investigaciones algún día será una buena opción de terapia.

Al no haberse presentado la diarrea en ninguno de los dos grupos, no podemos comprobar que el nosode cumplió con el objetivo, se recomienda que en investigaciones posteriores se administre a becerros enfermos para ver cómo actúa

en una patología en desarrollo, al igual se recomienda administrarlo en vacas preñadas para ver si tiene algún efecto sobre los becerros al nacer.

A pesar de no haber cumplido con el objetivo de este experimento, me quedo con la satisfacción de haber puesto en práctica habilidades que me enseñaron durante mi estancia en la escuela, aparte de haber aprendido cosas nuevas entre ellas se encuentran la manipulación de materiales de laboratorio, a realizar una investigación científica, la preparación de un medicamento homeopático, el manejo que se lleva a cabo con los becerros, entre otras más.

17.- Literatura citada

- AYMARA, J. & DE LA CRUZ, E. 2015. *Evaluación de nosodes homeopáticos en el tratamiento de mastitis subclínica bovina y calidad de leche en el cantón Mejía-Hacienda Puichig, Pinchincha*. Médico Veterinario Zootecnista, Universidad Técnica de Cotopaxi.
- BAQUERO-PARRADO, J. 2008. *Diarrea neonatal indiferenciada en terneros: consideraciones sobre su prevención en campo* [Online]. Cali, Colombia. Available: <http://vetzootec.ucaldas.edu.co/downloads/v2n2a08.pdf> [Accessed].
- BILBAO, G., PINTO, A., BADARACCO, A., RODRÍGUEZ, D., MONTEAVARO, C. & PARREÑO, V. 2016. *Diarrea neonatal del ternero* [Online]. albeitar. Available: <http://albeitar.portalveterinaria.com/noticia/10748/articulos-rumiantes-archivo/diarrea-neonatal-del-ternero.html> [Accessed 2018].
- BOK, M., ALASSIA, M., FRANK, F., VEGA, C., WIGDOROVITZ, A. & PARREÑO, V. 2017. Passive immunity to control *Bovine coronavirus* diarrhea in a dairy herd in Argentina. *Rev Argent Microbiol.*, 50, 23-30.
- BRIZUELA, N. 2010. *Curso de farmacia homeopática* [Online]. Centro de Estudios Homeopáticos de Argentina. Available: <http://www.escueladehomeopatia.com.ar/farmacotecnia/unidad00.html> [Accessed 2018].
- CABELLO, R. 2007. *Microbiología y parasitología humana*, México D.F., Médica Panamericana.
- CAMERLINK, I., ELLINGER, L., BAKKER, E. J. & LANTINGA, E. A. 2010. Homeopathy as replacement to antibiotics in the case of *Escherichia coli* diarrhoea in neonatal piglets. *Homeopathy*, 99, 57-62.
- CÁRDENAS, A. 2016. *Revisión no sistemática de la posología homeopática a través de las seis ediciones del órgano*. Fundación universitaria escuela colombiana de medicina homeopática Luis G. Páez
- CARLONI, G. 2007. Clostridium. In: STANCHI, N. (ed.) *Microbiología veterinaria*. 1ra ed. Buenos Aires.
- CASTRO, B. & LA ROTTA, J. 2009. *Utilización de la Haematobia irritans y Stomoxys calcitrans como remedio isopático en el control alternativo de estos ectoparásitos en dos hatos lecheros ubicados en el departamento de Cundinamarca Colombia*. Médico Veterinario, Universidad de la Salle.
- CHO, Y. I. & YOON, K. J. 2014. An overview of calf diarrhea - infectious etiology, diagnosis, and intervention. *J Vet Sci*, 15, 1-17.
- CUESTA, M. 2010. Utilización de un nosodes en la profilaxis homeopática de diarreas en las crías porcinas. *REDVET*, 11, 9.
- DÍAZ, E., AGUILAR, F. & VÁZQUEZ, J. 2005. *Manual para el diagnóstico de enfermedades en ovinos y caprinos en México*. [Online]. México, DF: Consejo técnico consultivo nacional de sanidad animal. Available: <http://www.ovinos-caprinos.com/SANIDAD/59%20-%20Enfermedades%20causadas%20por%20Clostridios.pdf> [Accessed 2017].

- FALCÓN, C. 2006. *Nosodes, isopáticos y sarcodes "el similia etiológico" ¿homeopatía?* [Online]. Available: <http://www.homeopatismateo.com/publicaciones/novnosodes.pdf> [Accessed].
- FAURA, C. A., ANGULO, E. L. A., CALVO, M. A., MASDEU, L. M., ESTEBÁN, M. A. M., ORDÓÑEZ, G. O., MUSARRA, F. P., PONTES, M. P., FERRI, E. F. R. & ZEKARIA, D. 2006. *La Salmonella, de actualidad desde siempre*, Real escuela de avicultura.
- FORTUOSO, B. F., VOLPATO, A., RAMPAZZO, L., GLOMBOWSKY, P., GRISS, L. G., GALLI, G. M., STEFANI, L. M., BALDISSERA, M. D., FERREIRA, E. B., MACHADO, G. & DA SILVA, A. S. 2018. Homeopathic treatment as an alternative prophylactic to minimize bacterial infection and prevent neonatal diarrhea in calves. *Microbial Pathogenesis*, 114, 95-98.
- GOMEZ, D. E., ARROYO, L. G., POLJAK, Z., VIEL, L. & WEESE, J. S. 2017. Detection of bovine coronavirus in healthy and diarrheic dairy calves. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31, 1884-1891.
- IBRAHIM, I. A., AL-SHWAIKH, R. M. & ISMAEIL, M. I. 2014. Virulence and antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolated from Tigris River and children diarrhea. *Infect Drug Resist*, 7, 317-22.
- KATSOULOS, P. D., KARATZIA, M. A., DOVAS, C. I., FILIOUSSIS, G., PAPADOPOULOS, E., KIOSSIS, E., ARSENOPOULOS, K., PAPADOPOULOS, T., BOSCOS, C. & KARATZIAS, H. 2017. Evaluation of the in-field efficacy of oregano essential oil administration on the control of neonatal diarrhea syndrome in calves. *Res Vet Sci*, 115, 478-483.
- LEMOS, M., ROSENDO, E., LUCIA, M., DE ALMEIDA, V., CARDOSO, C., BRAGA, J., SILVA, S., DOS SANTOS, L. & DE MARTINO, C. 2011. In vitro behavior of *Mycoplasma gallisepticum* live-type nosode. *Int J High Dilution Res*, 10, 362-368.
- MÉNDEZ, A., MALDONADO, A., RUIZ-VILLAMOR, E., LUQUE, I., BAUTISTA, M., HUERTA, B., SIERRA, E. & BORGE, C. 2009. *Enfermedades neonatales* [Online]. Organismo de la Unidad Nacional de Ovinocultores. Available: <http://www.uno.org.mx/empezar/neonatales.html> [Accessed 2018].
- MOLINA, J. & ESLAVA, C. 2015. *Escherichia coli* diarrogénica [Online]. Universidad Nacional Autónoma de México. Available: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/bacteriologia/escherichia-coli.html> [Accessed 2017].
- MONDAL, S. & CARDONA, C. 2007. Coronavirus. In: STANCHI, N. (ed.) *Microbiología Veterinaria*. Buenos Aires, Argentina.
- PARMA, A. 2007. *Escherichia coli*. In: STANCHI, N. (ed.) *Microbiología veterinaria*. 1ra ed. Buenos Aires, Argentina: Inter-médica.
- PÍSCOPO, M. 2007. Rotavirus. In: STANCHI, N. (ed.) *Microbiología Veterinaria*. Buenos Aires, Argentina.: Inter-médico.
- RESINO, S. 2012. *Rotavirus* [Online]. Available: <http://epidemiologiamolecular.com/rotavirus/> [Accessed 2018].
- RIEGER, P. T. 2001. *Biotherapy: a comprehensive overview*, Jones and Bartlett.
- RODRÍGUEZ-ANGELES, G. 2002. Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli*. *Salud Pública de México*, 44, 464-475.

- RODRÍGUEZ, P. 2017. *Qué es la vicariación* [Online]. Barcelona. Available: <https://medintegra.es/que-es-la-vicariacion/> [Accessed].
- RODRÍGUEZ, R. 2005. *Enfermedades de importancia económica en producción animal*, McGraw Hill.
- SHAH, R. 2014. Scientific method of preparing homoeopathic nosodes. *Indian Journal of Research in Homoeopathy*, 8, 166-174.
- SMITH, B. P. 2014. *Large Animal Internal Medicine - E-Book*, Elsevier Health Sciences.
- STRUTZBERG-MINDER, K. 2015. *Diagnóstico de infección por Escherichia coli en cerdos: tipificando aislados de E. coli* [Online]. Available: https://www.3tres3.com/e%20coli/diagnostico-de-infeccion-por-e-coli-en-cerdos-tipificandoaislados_%2034724/ [Accessed 2018].
- TEIXEIRA, M., GUEDES, C., BARRETO, P. & MARTINS, M. 2014. El efecto placebo y la homeopatía *Rev Med Homeopat.*, 7, 119-130.
- TUNES, M. & VIGO, G. 2007. *Salmonella*. In: STANCHI, N. (ed.) *Microbiología veterinaria*. Buenos Aires, Argentina: Inter-Médica.
- URIBE, F. 2001. *Los Nosodes Generalidades Materia Medica*, B. Jain Publishers (P) Limited.
- UYENO, Y., SHIGEMORI, S. & SHIMOSATO, T. 2015. Effect of Probiotics/Prebiotics on Cattle Health and Productivity. *Microbes Environ*, 30, 126-132.
- VALERA, A. 2007. Flavivirus. In: STANCHI, N. (ed.) *Microbiología veterinaria*. Buenos Aires, Argentina.: Inter-Médica.
- VANIER, L. 2008. *Compendio de materia médica homeopática.*, Porrúa.
- VARGAS, D., JAIME, J. & VERA, V. 2009. Perspectivas para el control del Virus de la Diarrea Viral Bovina (BVDV). *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*, 22, 677-688.
- ZAMORA, J., REINHARDT, G. & POLLETTE, M. 2000. Detección rápida en el diagnóstico de Escherichia coli toxigénica productora de LT y VT. *Arch med vet*, 32, 83-87.
- ZAVALA, M. A. & GÓMEZ, R. 2014. "Evaluación del efecto antidiarreico y antiespasmódico de los extractos de hojas de *Camellia sinensis* (té verde) en animales de experimentación. *Arequipa - 2014*". Químico farmacéutico, Universidad católica de Santa María.