

**UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA**

**DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA ANIMAL, PRODUCCIÓN ANIMAL,  
BROMATOLOGÍA Y TECNOLOGÍA DE LOS ALIMENTOS**



**TESIS DOCTORAL**

**ESTUDIO CLÍNICO Y BIOPATOLÓGICO DE LA INFECCIÓN  
EXPERIMENTAL EN CAPRINO POR MICROPLASMAS  
DEL GRUPO "M. MYCOIDES" (AISLADOS EN GRAN CANARIA)**

**CARLOS GUTIÉRREZ CABRERA**

Las Palmas de Gran Canaria, 1995



5/1995-96

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA  
UNIDAD DE TERCER CICLO Y POSTGRADO

Reunido el día de la fecha, el Tribunal nombrado por el Excmo. Sr. Rector Magfco. de esta Universidad, el aspirante expuso esta TESIS DOCTORAL.

Terminada la lectura y contestadas por el Doctorando las objeciones formuladas por los señores jueces del Tribunal, éste calificó dicho trabajo con la nota de APTO CUM LAUDE Las Palmas de G. C., a 2 de noviembre de 1995.  
El Presidente: Dr. D. Juan José Badiola Díez,

El Secretario: Dr. D. José Bismarck Foveda Guerrero,

El Vocal: Dr. D. Manuel Rodríguez Sánchez,

El Vocal: Dr. D. Alfonso Blanco Rodríguez,

El Vocal: Dr. D. Anselmo Gracia Molina,

El Doctorando: D. Carlos Javier Gutiérrez Cabrera,

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

FACULTAD DE VETERINARIA

DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA ANIMAL, PRODUCCION ANIMAL,  
BROMATOLOGIA Y TECNOLOGIA DE LOS ALIMENTOS

**ESTUDIO CLINICO Y BIOPATOLOGICO DE LA INFECCION  
EXPERIMENTAL EN CAPRINO POR MICOPLASMAS DEL  
GRUPO *M. mycoides* (AISLADOS EN GRAN CANARIA)**

CARLOS GUTIERREZ CABRERA  
Las Palmas de Gran Canaria, 1995.

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

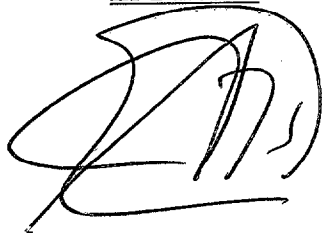
FACULTAD DE VETERINARIA

DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA ANIMAL, PRODUCCION ANIMAL,  
BROMATOLOGIA Y TECNOLOGIA DE LOS ALIMENTOS

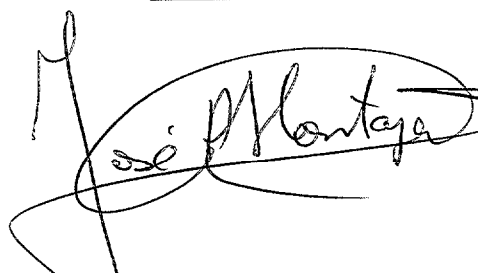
**ESTUDIO CLINICO Y BIOPATOLOGICO DE LA INFECCION  
EXPERIMENTAL EN CAPRINO POR MICOPLASMAS DEL  
GRUPO *M. mycoides* (AISLADOS EN GRAN CANARIA)**

Tesis Doctoral presentada por D. CARLOS GUTIERREZ CABRERA  
Dirigida por el Dr. D. ANTONIO J. FERNANDEZ RODRIGUEZ  
Codirigida por el Dr. D. J. ALBERTO MONTOYA ALONSO

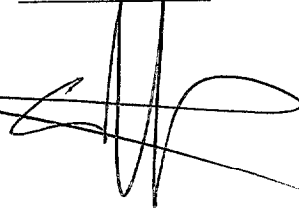
El Director



El Codirector



El Doctorando

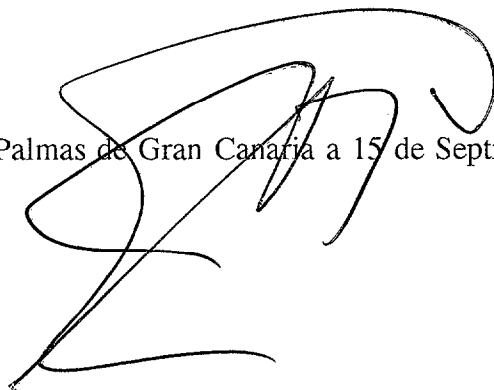


ANTONIO J. FERNANDEZ RODRIGUEZ, CATEDRATICO DEL AREA DE  
CONOCIMIENTO DE ANATOMIA Y ANATOMIA PATOLOGICA COMPARADAS  
DEL DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA DE LA FACULTAD DE  
VETERINARIA DE LA UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

I N F O R M A

Que D. CARLOS GUTIERREZ CABRERA, licenciado en Veterinaria, ha  
realizado bajo mi dirección y asesoramiento el presente trabajo titulado **ESTUDIO  
CLINICO Y BIOPATOLOGICO DE LA INFECCION EXPERIMENTAL EN  
CAPRINO POR MICOPLASMAS DEL GRUPO *M. mycoides* (AISLADOS EN  
GRAN CANARIA)**, el cual considero reúne las condiciones y calidad científica para  
su presentación por el interesado para optar al grado de Doctor en Veterinaria.

En Las Palmas de Gran Canaria a 15 de Septiembre de 1995.

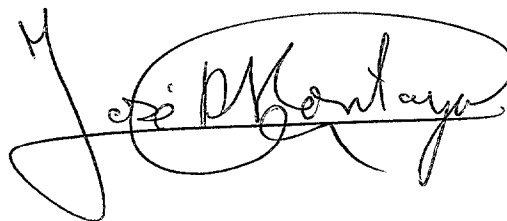


JOSE ALBERTO MONTOYA ALONSO, CATEDRATICO DEL AREA DE CONOCIMIENTO DE PATOLOGIA ANIMAL DEL DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA ANIMAL, PRODUCCION ANIMAL, BROMATOLOGIA Y TECNOLOGIA DE LOS ALIMENTOS DE LA FACULTAD DE VETERINARIA DE LA UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

I N F O R M A

Que D. CARLOS GUTIERREZ CABRERA, licenciado en Veterinaria, ha realizado bajo mi dirección y asesoramiento el presente trabajo titulado **ESTUDIO CLINICO Y BIOPATOLOGICO DE LA INFECCION EXPERIMENTAL EN CAPRINO POR MICOPLASMAS DEL GRUPO *M. mycoides* (AISLADOS EN GRAN CANARIA)**, el cual considero reúne las condiciones y calidad científica para su presentación por el interesado para optar al grado de Doctor en Veterinaria.

En Las Palmas de Gran Canaria a 15 de Septiembre de 1995.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'José Montoya', with a large, stylized flourish extending from the end of the name.

A mis padres, José y Maria, quienes siempre confiaron en mí a pesar de que en un estudio psicológico infantil rozara la idiocia profunda.

A mi mujer, Lidia, quien siempre ha sostenido la veracidad de aquel estudio.

A mis hijos Patricia, Carlos Javier y Cristina, a los cuales espero que nunca les sometan a tales pruebas no sea que se ajusten nuevamente a la realidad.

# INDICE



<b>INTRODUCCION</b>	10
<b>REVISION BIBLIOGRAFICA</b>	14
<b>2.1.- MICOPLASMAS Y MICOPLASMOSIS</b>	15
2.1.1.- Micoplasmas	15
2.1.2.- Micoplasmosis	16
2.1.2.1.- Enfermedades del aparato respiratorio	17
2.1.2.2.- Enfermedades de las articulaciones	18
2.1.2.3.- Enfermedades del aparato genital y la glándula mamaria	19
2.1.2.4.- Enfermedades del globo ocular	20
<b>2.2.- MECANISMOS PATOGENICOS DE LAS MICOPLASMOSIS RESPIRATORIAS</b>	20
2.2.1.- Factores dependientes de los micoplasmas	21
2.2.2.- Factores dependientes del hospedador	24
<b>2.3.- MICOPLASMAS Y MICOPLASMOSIS DE LOS PEQUEÑOS RUMIANTES</b>	27
<b>2.4.- NEUMONIAS PRODUCIDAS POR ESPECIES DEL GRUPO <i>MYCOPLASMA MYCOIDES</i> EN CAPRINO</b>	28
2.4.1.- Pleuroneumonía Caprina Contagiosa Clásica	28
2.4.2.- Neumonía producida por <i>Mycoplasma mycoides</i> subsp. <i>mycoides de grandes colonias</i>	31
2.4.3.- Neumonía producida por <i>Mycoplasma mycoides</i> subsp. <i>capri</i>	36
2.4.4.- Neumonía producida por <i>Mycoplasma capricolum</i> subsp. <i>capricolum</i>	39
<b>2.5.- NEUMONIAS CAUSADAS POR OTROS MICOPLASMAS</b>	40
2.5.1.- Neumonía producida por <i>Mycoplasma ovipneumoniae</i>	40
2.5.2.- Neumonía producida por <i>Mycoplasma agalactiae</i>	41
<b>2.6.- OTRAS ESPECIES NO PATOGENAS DE MICOPLASMAS</b>	41
<b>2.7.- NEUMONIAS POR PASTERELAS EN EL GANADO CAPRINO Y OVINO</b>	41
<b>2.8.- EXPLORACION FISICA Y/O ANALITICA CLINICA DE OTRAS MICOPLASMOSIS EN OTRAS ESPECIES</b>	43
<b>MATERIAL Y METODOS</b>	45
3.1.- Animales	46
3.2.- Inoculación experimental	47
3.3.- Estudio clínico	49
3.4.- Estudio biopatológico	51
3.4.1.- Parámetros hematológicos	52
3.4.2.- Parámetros bioquímicos	53
3.4.3.- Estudio anatomopatológico	54
3.4.4.- Estudio microbiológico	54
3.4.5.- Estudio estadístico	54

<b>RESULTADOS</b>	55
<b>4.1.- RESULTADOS DEL LOTE I</b>	56
4.1.1.- Estudio clínico	56
4.1.2.- Estudio biopatológico	61
4.1.2.1.- <u>Determinaciones hematológicas</u>	61
4.1.2.1.1.- Serie blanca	61
4.1.2.1.2.- Serie roja	64
4.1.2.1.3.- Sistema de la coagulación	67
4.1.2.2.- <u>Parámetros bioquímicos</u>	70
4.1.2.2.1.- Química clínica	70
4.1.2.2.2.- Enzimología clínica	76
4.1.2.2.3.- Electrolitos séricos	80
4.1.3.- Estudio anatomopatológico	84
4.1.3.1.- Resultados macroscópicos	84
4.1.3.2.- Resultados microscópicos	84
4.1.4.- Estudio microbiológico	85
<b>4.2.- RESULTADOS DEL LOTE II</b>	86
4.2.1.- Estudio clínico	86
4.2.2.- Estudio biopatológico	92
4.2.2.1.- <u>Determinaciones hematológicas</u>	92
4.2.2.1.1.- Serie blanca	92
4.2.2.1.2.- Serie roja	97
4.2.2.1.3.- Sistema de la coagulación	103
4.2.2.2.- <u>Parámetros bioquímicos</u>	108
4.2.2.2.1.- Química clínica	108
4.2.2.2.2.- Enzimología clínica	120
4.2.2.2.3.- Electrolitos séricos	127
4.2.3.- Estudio anatomopatológico	134
4.2.3.1.- Resultados macroscópicos	134
4.2.3.2.- Resultados microscópicos	134
4.2.4.- Estudio microbiológico	139
<b>DISCUSION</b>	140
5.1.- RESULTADOS CLINICOS	141
5.2.- RESULTADOS BIOPATOLOGICOS	143
5.2.1.- Hematología	143
5.2.1.1.- Serie blanca	143
5.2.1.2.- Serie roja	145
5.2.1.3.- Sistema de la coagulación	146

5.2.2.- Química clínica	148
5.2.3.- Enzimología clínica	151
5.2.4.- Electrolitos séricos	152
5.3.- Resultados anatomopatológicos	154
<b>CONCLUSIONES</b>	157
<b>RESUMEN</b>	159
<b>SUMMARY</b>	161
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	163
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	165

# INTRODUCCION

Las infecciones por micoplasmas en el ganado caprino causan enormes pérdidas económicas en el continente africano, así como, en menor medida en países como Grecia, Francia, Israel, Italia, Portugal, España, Estados Unidos y la India. Probablemente la difusión de las micoplasmosis está más extendida de lo que aparece referenciada en la literatura científica, lo que podría deberse a la dificultad que presentan algunos micoplasmas patógenos para ser aislados e identificados, y a que las micoplasmosis carecen de características patognomónicas, ya que sus manifestaciones clínico-lesionales pueden ser compartidas con otras infecciones. La apertura de los mercados internacionales hace necesario el reconocimiento de los distintos micoplasmas patógenos que pueden afectar a cabañas ganaderas libres de los mismos, lo que haría obligatorio establecer medidas para su control y erradicación. Esto pasaría necesariamente por el reconocimiento de la enfermedad en su medio natural, especialmente en lo referente a su cuadro clínico-lesional, compatible en muchos casos con distintas etiologías, y por el establecimiento de técnicas específicas y rápidas de diagnóstico que permitan descartar y/o establecer laboratorialmente el agente causal.

Entre las micoplasmosis caprinas es la Pleuroneumonía Contagiosa Caprina (PNCC) Clásica la enfermedad más grave. Conocida desde la primera descripción de Hutcheon en 1881 (en Jones, 1986), esta enfermedad es especialmente importante en Africa, donde se ha descrito con frecuencia brotes y cuya población caprina total sobrepasa los 250 millones de cabezas. Antes de 1970, la PNCC se consideraba como una entidad patológica independiente, provocada por un agente patógeno único, *M. mycoides subespecie capri (Mmc)*. Hoy está demostrado que la PNCC clásica está causada por el *M. capricolum subsp. capripneumoniae*. Sin embargo, otros micoplasmas que se encuentran estrechamente emparentados dentro del denominado grupo "**Mycoplasma Mycoides**" son causantes de lesiones muy parecidas a la PNCC clásica, provocando igualmente en algunos casos altos índices de mortalidad.

Con la finalidad de estudiar la patología provocada por el grupo "**Mycoplasma Mycoides**" como causante de diversos cuadros anatomoclínicos, se ha constituido un grupo de investigación en la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, en colaboración con otras Facultades y centros de investigación españoles y extranjeros. El trabajo del grupo se inició a raíz de un brote de Pleuroneumonía Caprina ocurrido en una explotación de cabras lecheras de raza canaria entre los meses de Septiembre y Diciembre de 1990, localizado en el municipio de La Aldea de San Nicolás (Gran Canaria). Este brote y los micoplasmas identificados como causantes del mismo constituyen, a su vez, la base del trabajo desarrollado en la presente tesis doctoral.

Los antecedentes clínicos del colectivo databan de 1985, donde ocurrió un brote virulento en un colectivo de 500 animales, afectándose 200 y de los cuales murieron 70. El curso era marcadamente estacional con una mayor afección de los animales durante los meses de otoño e invierno, manteniéndose alta la morbilidad y mortalidad durante los años sucesivos. Los signos clínicos descritos fueron mayormente neumónicos, con tos, expectoración, respiración abdominal y fiebre que en algunos casos superaban los 42°C. La mayoría de la cabras gestantes abortaron en diferentes estadios gravídicos, con lo que sólo un 20-30 % de los cabritos sobrevivieron. No hubo relación con artritis o mamitis. La etiología en el brote de 1985 y sucesivos no fué nunca investigada.

A mediados de septiembre de 1990 comenzó súbitamente un brote con una afectación del 25-30 % del colectivo. Los animales afectados eran siempre más jóvenes de 4 - 5 años. Se observaron los signos respiratorios descritos anteriormente, así como casos de mamitis con secreción purulenta y apariencia bifásica. Los abortos fueron menos frecuentes que en los brotes de años anteriores. A pesar del tratamiento instaurado (tilosina y oxitetraciclina) en diciembre habían muerto 150 animales de un total de 700.

Es entonces cuando comenzamos los primeros trabajos clínicos, anatomopatológicos y microbiológicos con la finalidad de determinar el/los agente/s causales de la enfermedad.

Fruto de estos estudios se presentó la Tesis Doctoral "Estudio estructural y ultraestructural de las lesiones pulmonares inducidas por la infección natural y experimental de micoplasmas del Grupo *M. mycoides* (aislados en Gran Canaria)" (Rodríguez, 1993). Dicho trabajo demostró la participación de *M. mycoides* subsp. *capri* (*Mmc*) en el brote de pleuronemonía caprina, constituyendo la primera referencia

de esta especie en España, y el aislamiento de *M. mycoides* subsp. *mycoides* *Large Colony* (*MmmLC*) por primera vez en las Islas Canarias, lo que confirmó la amplia difusión de este microorganismo (Villalba *et al.*, 1992).

Como complemento clínico-biopatológico de estos estudios experimentales se planteó la presente tesis doctoral con los siguientes objetivos:

1.- Estudio clínico de la infección experimental por especies de *Mycoplasma mycoides* en cabritos de 1 semana de edad.

2.- Estudio biopatológico de la infección experimental por especies de *M. mycoides* en cabritos de 1 semana de edad.

3.- Estudio clínico de la infección experimental por especies de *M. mycoides* en cabritos de 3 a 4 meses de edad.

4.- Estudio biopatológico de la infección experimental por especies de *M. mycoides* en cabritos de 3 a 4 meses de edad.

# **REVISION BIBLIOGRAFICA**



## 2.1. MICOPLASMAS y MICOPLASMOSIS

### 2.1.1. MICOPLASMAS

En el *BERGEY'S Manual of Systematic Bacteriology* (9ª edición), se describe la División IV TENERICUTES (Razin y Freundt, 1983). En esta división se encuadra la clase I MOLLICUTES (Edward y Freundt, 1967), con el Orden I MYCOPLASMATALES (Freundt, 1965), que incluye la Familia MYCOPLASMATACEAE, con los Géneros MYCOPLASMA Y UREAPLASMA. El Orden II, ENTOMOPLASMATALES, con las Familias ENTOMOPLASMATACEAE (Géneros ENTOMOPLASMA y MESOPLASMA) y SPIROPLASMATACEAE (Género SPIROPLASMA). El Orden III incluye ACHOLEPLASMATALES, con la Familia ACHOLEPLASMATACEAE y el género ACHOLEPLASMA. Y el Orden IV, ANAEROPLASMATALES, con la Familia ANAEROPLASMATACEAE, la cual incluye los Géneros ANAEROPLASMA Y ASTEROLEPLASMA (Tully *et al.*, 1993).

Los miembros de la clase Mollicutes son procariotas de pequeño tamaño, microscópicamente visibles y desprovistos de pared celular, por lo que son organismos muy pleomórficos con formas esféricas, cocoideas, filamentosas o filamentosas helicoidales. Están envueltos solamente por una membrana plasmática trilaminar con proteínas y una alta proporción de lípidos, y son incapaces de sintetizar peptidoglucanos (Topley y Wilson, 1990).

Los micoplasmas poseen un diámetro medio de 300 a 800 nm, lo que les permite atravesar filtros entre 220 y 450 nm. Sin embargo, las formas visibles más pequeñas tienen aproximadamente 300 nm. No poseen flagelos ni microvellosidades, pero algunos de ellos son móviles. Los micoplasmas se tiñen con la técnica de Gram; aunque taxonómicamente no se encuadran en la división de los Gracilicutes (Gram -), la membrana plasmática trilaminar rica en lípidos y proteínas se comporta como la pared celular de los Gram -. Los micoplasmas se tiñen con el Giemsa, y se colorean mal con otras técnicas rutinarias de tinción de bacterias. El genoma de los micoplasmas va de 600-1350 Kbp, con un porcentaje de guanina + citosina relativamente bajo (23-40 mol%). Resisten a la penicilina y a la lisozima y son sensibles a la lisis por shock osmótico, detergentes, alcoholes y anticuerpos específicos fijadores del complemento (Tully *et al.*, 1993).

Estos microorganismos son capaces de multiplicarse en medios celulares y necesitan cultivos enriquecidos con colesterol (lo que se consigue mediante la adición de sueros de diferentes especies animales), y precursores de ácidos nucleicos. Los mejores

métodos para la identificación de los micoplasmas son la inhibición de crecimiento y la inhibición del metabolismo, así como la utilización de la técnica de inmunofluorescencia directa o indirecta sobre colonias utilizando sueros específicos antimicoplasmas (Picavet, 1991).

Al microscopio electrónico se observa la triple membrana envolvente, característica de todos los miembros de la clase Mollicutes, que tiene 7.5-10 nm de grosor y presenta una lámina intermedia menos electrodensa que las lámina interna y externa. Externamente, no tienen pared rígida pero sí se ha demostrado en ciertos micoplasmas la presencia de una especie de "cápsula" compuesta por hidratos de carbono y glucolípidos de gran importancia en los mecanismos patogénicos de algunos micoplasmas (Topley y Wilson, 1990).

El interior de los micoplasmas está constituido por un citoplasma poco denso, con ribosomas y material nuclear fibrilar muy manifiesto en algunas especies, en contraste con otras especies que presentan una moderada electrodensidad del material nuclear.

### 2.1.2. MICOPLASMOSIS

Tully et al. (1993) reconoce 85 especies de micoplasmas, de las cuales 28 serían patógenas para el hombre y los animales domésticos y salvajes. La especificidad de estos micoplasmas con respecto a su hospedador es bastante alta, aunque se han descrito casos puntuales de interespecificidad.

Con la mayoría de estos microorganismos, fuertemente adaptados a su hospedador, la enfermedad como resultado de la infección es la excepción más que la regla. Las enfermedades micoplásmicas son los típicos ejemplos de enfermedades multifactoriales, en las cuales factores tales como la existencia de otras infecciones, la constitución genética del individuo, el manejo, las condiciones climáticas adversas, la edad, el hacinamiento, etc., juegan un papel determinante en el inicio y desarrollo de la enfermedad (Cottew y Yeast, 1981; Lefèvre *et al.*, 1987b; Jones, 1989; DaMassa *et al.*, 1992).

El poder patógeno de las diferentes especies de micoplasmas es muy variable, pudiéndose distinguir entre micoplasmas responsables de producir entidades patológicas calificadas como micoplasmosis mayores por ejemplo, la Perineumonía Contagiosa Bovina (PNCB), micoplasmosis oportunistas y micoplasmosis saprofiticas (Perreau, 1979a).

Las especies de micoplasmas patógenos muestran una alta especificidad por su hospedador, que puede estar basada en factores de colonización específicos proporcionados por el propio hospedador. Así, los receptores son necesarios para la adhesión a nivel de la membrana celular de *M. pneumoniae* o el *M. gallisepticum* (Gourlay y Howard, 1982).

Las enfermedades causadas por micoplasmas se dividen según Rosendal (1988), en:

- 1.- Enfermedades en las cuales la septicemia es la característica más importante.
- 2.- Enfermedades en las que existe una fase septicémica, difícilmente detectable, seguida de la localización e inflamación de las serosas y/o las articulaciones.
- 3.- Enfermedades localizadas en el tracto respiratorio, tracto genital, glándula mamaria o conjuntiva. Este grupo de enfermedades puede desarrollarse después de la multiplicación local incontrolada de micoplasmas y la inmigración no invasiva a partes más sensibles del sistema u órgano.

Entre las enfermedades de este tercer grupo citaremos a continuación algunas de las más frecuentes en relación al sistema o aparato afectado.

### 2.1.2.1. Enfermedades del Aparato Respiratorio

Aunque se han aislado muchos micoplasmas del aparato respiratorio del hombre y de los animales, los intentos de reproducir la enfermedad han sido en muchos casos no concluyentes. Esto parece deberse, fundamentalmente, a las dificultades que presenta el pulmón para la reproducción de enfermedades experimentales (Blood *et al.*, 1992).

*M. mycoides subespecie mycoides (Short Colony) MmmSC* causa la Perineumonía Contagiosa Bovina (PNCB). Esta es la enfermedad más grave causada por microorganismos del Género *Mycoplasma* en bovinos. Se caracteriza por ser altamente contagiosa y presenta una pleuroneumonía fibrinosa mortal en muchos casos. Además, este micoplasma puede dar lugar a artritis sépticas con o sin lesiones pulmonares en terneros de edad inferior a las seis semanas (Blood *et al.*, 1992). Por otro lado, *M bovis* ha sido aislado de pulmones de terneros con enfermedad respiratoria en brotes de gran virulencia y mortalidad (Gourlay *et al.*, 1989).

*M. ovipneumoniae* ha sido aislado tanto de lesiones neumónicas como de pulmones y tráquea de ovinos y caprinos completamente normales. Tradicionalmente, y

junto a la *Pasteurella haemolytica* biotipo A, se ha asociado a una neumonía intersticial crónica o neumonía atípica de los corderos. (Blood *et al.*, 1992). La infección experimental en ovejas por vía intravenosa o aerógena, induce una neumonía intersticial similar a la observada en los casos naturales (DaMassa *et al.*, 1992). En este sentido, Mohan y Obwolo (1990) también observaron una neumonía intersticial en ovejas y cabras inoculadas experimentalmente con *M. ovipneumoniae*.

*M. hyopneumoniae* es el agente etiológico primario de la Neumonía Enzoótica Porcina (NEP) (Switzer, 1967). Esta es una enfermedad muy contagiosa que se manifiesta clínicamente por signos respiratorios moderados y por una disminución en el índice de crecimiento y engorde. Histopatológicamente, la lesión se corresponde con una neumonía broncointersticial crónica. *M. hyorhinis* también ha sido aislado de brotes neumónicos, pero se considera un patógeno secundario, que normalmente complica cuadros causados por otros gérmenes, como *M. hyopneumoniae*. *M. hyorhinis* también ha sido asociado a cuadros de artritis y poliserositis (Switzer, 1955; Gois y Kuksa, 1974). Este microorganismo es un habitante frecuente de la cavidad nasal de cerdos sanos y enfermos, y es considerado como uno de los micoplasmas que contaminan los cultivos celulares (Barile, 1981).

*M. pneumoniae* es el agente causal de la Neumonía Atípica Primaria (NAP) en la especie humana, afectando principalmente a niños y jóvenes. Las lesiones, normalmente nodulares, afectan a uno de los lóbulos inferiores, en los que microscópicamente se observa una neumonía intersticial junto a una bronquitis descamativa y una bronquiolitis (Razin y Barile, 1985).

### 2.1.2.2. Enfermedades de las Articulaciones

Se considera que las lesiones en estas zonas se producen siempre tras procesos septicémicos. Algunos ejemplos son los producidos por:

*M. bovis*, que desarrolla una poliartritis preferentemente en animales jóvenes. *M. hyosynoviae*, agente causal de una artritis no purulenta en cerdos en crecimiento, *M. hyorhinis*, que produce artritis y poliserositis predominantemente en cerdos jóvenes, *M. agalactiae*, el cual se localiza frecuentemente en articulaciones produciendo un poliartritis serosa, y *M. capricolum*, especialmente patógeno en el ganado caprino, aunque también ha sido descrito en ovinos y bovinos. Este micoplasma posee un claro tropismo articular, causando una poliartritis fibrinopurulenta. En inoculaciones experimentales por vía parenteral u oral causa una enfermedad sobreaguda o aguda, con

septicemia y posterior artritis, afectando en menor grado al pulmón, la mama y el ojo. *M. putrefaciens* también se ha observado en artritis en cabritos (Blood *et al.*, 1992; DaMassa *et al.* 1987b; DaMassa *et al.*, 1992; Rodriguez *et al.*, 1994). De igual forma, *M. adleri* ha sido aislado de artritis purulentas en la cabra (Del Giudice *et al.*, 1995).

### 2.1.2.3. Enfermedades del Aparato Genital y Glándula Mamaria

*M. bovis*, hasta hace poco conocido como *M. agalactiae subespecie bovis*, produce la mamitis por micoplasma más frecuente en el ganado vacuno, siendo necesarios muy pocos microorganismos para reproducir experimentalmente la enfermedad, que es de curso rápido con inflamación de la mama y aumento en el recuento de células en la leche. También puede causar vulvovaginitis, endometritis y salpingitis en bovinos, ovinos y caprinos (DaMassa *et al.*, 1992).

*Ureaplasma spp.* produce vulvitis granulomatosa en oveja, habiéndose logrado la reproducción de la enfermedad de forma experimental (Blood *et al.*, 1992).

*M. agalactiae* es un germen patógeno cuya enfermedad se caracteriza por producir mamitis en cabras y ovejas con una alta morbilidad y baja mortalidad. La enfermedad producida por este microorganismo se ha denominado tradicionalmente "Agalaxia contagiosa de caprinos y ovinos", denominación que hoy día se considera no del todo acertada por varias razones. En primer lugar, no está demostrado que la enfermedad sea especialmente contagiosa en cabras y ovejas adultas; en segundo lugar, no sólo se afectan las hembras; y en tercer lugar, existen otros micoplasmas, especialmente en el ganado caprino, que también producen agalaxia (Blood *et al.*, 1992). La enfermedad ha sido reproducida experimentalmente induciendo una mamitis aguda que puede dar lugar a una corta y transitoria micoplasmemia, con frecuencia causa poliartritis y queratoconjuntivitis, son infrecuentes las lesiones pulmonares (Rosendal, 1988; DaMassa *et al.*, 1992).

*M. putrefaciens* se ha asociado a mamitis en caprino en California y Francia (Adler *et al.*, 1980; Galliard-Perrin *et al.*, 1985). La enfermedad se caracteriza por una elevada leucocitosis en leche seguida de una súbita caída de la producción, sin existencia de otros signos clínicos. Algunos microorganismos inoculados por vía intramamaria producen una mamitis purulenta en animales en lactación (Brooks *et al.*, 1981). DaMassa *et al.* (1987b), describieron en California un brote de mamitis y poliartritis fibrinopurulenta por este micoplasma.

#### 2.1.2.4. Enfermedades del Globo Ocular

En este grupo de enfermedades las micoplasmosis más frecuentes son las producidas por:

*M. bovoculi*, que ha sido asociado con brotes de queratoconjuntivitis en bovinos, ovinos y caprinos, *M. agalactiae*, que también puede producir queratoconjuntivitis en el ganado caprino y ovino y *M. conjunctivae*, el cual ha sido aislado de forma única o asociado con otros gérmenes en queratoconjuntivitis ovinas y caprinas. Las lesiones observadas en la enfermedad natural han podido ser reproducidas experimentalmente al inyectar subconjuntivalmente este microorganismo (Blood *et al.*, 1992; DaMassa *et al.*, 1992).

### 2.2. MECANISMOS PATOGENICOS DE LAS MICOPLASMOSIS RESPIRATORIAS

Perreau (1979a y 1984b) clasifica las distintas especies de micoplasmas en tres grupos atendiendo a su patogenicidad. Sin embargo, indica que todas ellas pueden provocar infecciones asintomáticas:

- **Micoplasmas de poder patógeno indiscutible**, responsables de lo que se conoce como micoplasmosis mayores. Entre otros, la PNCB y la PNCC clásica y el denominado "Síndrome de Agalaxia Contagiosa" de los pequeños rumiantes, las cuales han sido reproducidas sin dificultad en condiciones experimentales.

- **Micoplasmas oportunistas**, con un poder patógeno menos claro pero responsables, si existen ciertos factores condicionantes, de neumonías y mamitis en rumiantes.

- **Micoplasmas saprofitos**, huéspedes naturales del organismo, principalmente de las mucosas del tracto respiratorio y genital de numerosas especies animales (*M. arginini*).

En general, se puede afirmar que los factores patogénicos de los micoplasmas residen en su especificidad por el hospedador (dada por este mismo), factores tóxicos, capacidad de activar el complemento, capacidad de activar los factores de la coagulación, y en su capacidad de estimular y suprimir la respuesta del sistema inmune (Gourlay y Howard, 1982).

Dentro de la patogenia de las micoplasmosis respiratorias, Gourlay y Howard (1982) las dividen en las siguientes etapas:

- Exposición.
- Unión o adhesión de los micoplasmas a la superficie epitelial.
- Producción de toxinas.
- Interacción con el sistema defensivo primario (macrófagos y neutrófilos) y con el sistema inmune (celular y humoral) del hospedador.
- Inducción de factores que esquivan la respuesta del organismo como son la síntesis de una cápsula, la inmunosupresión y la producción o adquisición de antígenos del hospedador.
- Inducción de una respuesta inmune específica.

Con todo, el desarrollo o no de la enfermedad dependerá, en primer lugar, del micoplasma implicado, y en segundo, de la especie animal afectada, así como del estado del animal en el momento de la exposición.

### **2.2.1. FACTORES DEPENDIENTES DE LOS MICOPLASMAS**

#### **2.2.1.1. Exposición o contacto con el epitelio respiratorio**

Los factores patogénicos en esta fase están relacionados con la capacidad de movimiento, tamaño y posibilidad de evitar a las sustancias micoplasmicidas. El mucus secretado por las células de la mucosa respiratoria posee capacidad micoplasmicida, al prevenir el contacto de los agentes extraños con la superficie epitelial de las vías respiratorias (Gourlay y Howard, 1982).

Algunos micoplasmas patógenos del tracto respiratorio tienen la capacidad de ser móviles, por lo que pueden modificar su estructura citoplasmática y dirigirse hacia las células epiteliales blanco de la mucosa respiratoria, a las que se adhieren. Otro factor que también ha sido indicado es el tamaño de los micoplasmas, lo cual favorece su penetración a través de la capa de mucus que recubre toda la superficie del epitelio respiratorio (Gourlay y Howard, 1982).

#### **2.2.1.2. Unión de los micoplasmas a las células epiteliales**

Una vez que los micoplasmas acceden al aparato respiratorio, se unen a las células epiteliales para evitar su expulsión mediante los movimientos ciliares y/o el

reflejo tusígeno. Esta capacidad de unión a sus células blanco es común para todos los micoplasmas respiratorios patógenos y apatógenos (Gourlay y Howard, 1982).

La capacidad de los micoplasmas para adherirse a las células eucariotas es la propiedad patógena mejor estudiada de los patógenos respiratorios (Rosendal, 1988). Algunos micoplasmas como *M. pneumoniae* y *M. gallisepticum* poseen una proteína de adhesión en su superficie mediante la cual se unen a la membrana celular de la célula huésped. La proteína específica ha sido identificada como la "Proteína P1", y ha podido ser bloqueada mediante anticuerpos específicos, evitándose así el fenómeno de la adhesión. Los pases por medios de cultivo pueden provocar la pérdida de la capacidad de adhesión, disminuyendo de esta forma el poder patógeno de este microorganismo (Taylor-Robinson *et al.*, 1981; Brunner *et al.*, 1985).

Igualmente, han sido descritas sustancias fabricadas por ciertos micoplasmas que permiten la adhesión a receptores de las células blanco (Gourlay y Howard, 1982; Topley y Wilson, 1990). En este sentido, otro indicador patogénico de los micoplasmas es su capacidad de hemadsorción, la cual ha sido observada en 12 de los 28 micoplasmas patógenos descritos por Topley y Wilson, mientras que solamente 13 de las 49 especies no patógenas presentan esta propiedad.

### 2.2.1.3. Capacidad de producción de toxinas

La producción de toxinas por parte de las distintas especies de micoplasmas es uno de los aspectos más controvertidos de la patogenicidad de los micoplasmas (Gourlay, 1981).

La íntima asociación entre los micoplasmas y las células hospedadoras permite el intercambio de sustancias, de ahí que cualquier sustancia tóxica producida por este microorganismo puede causar un efecto citopático directo sobre la célula epitelial. En este sentido, el único caso completamente demostrado es la neurotoxina producida por *M. neurolyticum*. Este micoplasma produce una proteína de 200 kdaltons que induce la muerte de los ratones infectados a las pocas horas de su inoculación intravenosa. También han sido consideradas como sustancias tóxicas, ciertos productos finales del metabolismo de los micoplasmas (Gourlay y Howard, 1982).

Son ejemplos de toxicidad la toxina presente en la cápsula del *MmmSC* llamada "Galactano", que contiene principalmente galactofuranosa, e induce efectos tóxicos al ser inoculado a embriones de pollo, así como edema y microtrombosis pulmonar en



vaca, oveja y cabra, jugando un papel importante en la prolongación de la micoplasmemia en el ganado vacuno (Lloyd *et al.*, 1971).

También se han descrito otras sustancias tóxicas como lipoglicanos que inducen un síndrome febril en las infecciones por ciertos Acholeplasmas, aunque estas sustancias no se consideran factores patogénicos al ser apatógenos todos los Acholeplasmas conocidos (Gourlay y Howard, 1982).

La cilioestasis es uno de los efectos tóxicos más graves producidos por los micoplasmas. Un gran número de especies patógenas del aparato respiratorio poseen este efecto perjudicial, habiéndose observado pérdida de cilios y cambios citopáticos en células de tráquea cultivadas. Inicialmente se pensó que los micoplasmas tenían que ser metabólicamente activos para producir cilioestasis; sin embargo, se ha demostrado que los aislados de membrana producen el mismo efecto que los microorganismos completos (Carson *et al.*, 1979; Kahane, 1984).

En un estudio comparativo entre *MmmSC* y *Mmc* se observó que éste último produce efectos más intensos sobre el cultivo de células de tráquea bovina a través de la liberación de peróxido de hidrógeno, fenómeno que no ha sido descrito en la infección "in vivo" (Gourlay y Howard, 1982; Kahane 1984).

Con *M. pneumoniae* se han realizado experimentos en hamsters, observándose cambios citotóxicos del epitelio traqueal por la peroxidación de los lípidos de la membrana citoplasmática. Este micoplasma induce la producción de aniones superóxido que inactivan la enzima catalasa, que se encuentra en el epitelio, permitiendo así la actividad del peróxido de hidrógeno (Kahane, 1984).

En relación a los *Ureaplasmas spp.*, la producción de ureasa probablemente da lugar a la aparición de amoníaco, lo que podría constituir un importante factor de toxicidad, si bien esto no ha sido demostrado fehacientemente (Gourlay y Howard, 1982).

Otros micoplasmas como *MmmLC* producen en las infecciones en caprino un efecto citopático endotelial, pero sus mecanismos patogénicos más íntimos están aún por investigar (Valdivieso *et al.*, 1982b; Rosendal 1984a y b).

#### 2.2.1.4. Presencia de una cápsula

Los micoplasmas carecen de pared celular, pero un gran número de especies patógenas presentan un material extracelular que rodea a la membrana citoplasmática.

Esta estructura a modo de microcápsula se tiñe con el rojo rutenio y parece que podría jugar un papel importante en la virulencia de esos micoplasmas. Parte de este material extracelular es una proteína inhibidora de la fagocitosis en las infecciones por *M. pulmonis* (Gourlay y Howard, 1982).

#### **2.2.1.5. Adquisición o síntesis de antígenos comunes a los del propio hospedador**

Los micoplasmas pueden presentar antígenos comunes a las células del hospedador (por un fenómeno de absorción de material de la superficie celular o por síntesis del mismo). Mediante este mecanismo, el micoplasma puede eludir la respuesta inmune y han sido observados en la estructura de *M. hyorhinis*, *MmmSC* y *M. pneumoniae*. De esta forma, parte de la composición del galactano encontrado en el *MmmSC* presenta similitud antigénica con ciertas proteínas del pulmón bovino y por otro lado, proteínas del *M. pneumoniae* muestran una composición antigénica similar a la de algunas proteínas del pulmón y del cerebro humano (Gourlay y Howard, 1982).

De esta manera, tras la inoculación de *MmmSC* en bovinos inmunodeprimidos, se produce una mayor diseminación del micoplasma en el pulmón, pero las lesiones resultaron menos intensas que en el caso de animales con un sistema inmunológico normal. Esto podría indicar que los fenómenos de necrosis observados durante la infección pulmonar por *MmmSC* pudieran deberse a una reacción inmunopatológica (Gourlay y Howard, 1982; Rosendal, 1988; Topley y Wilson, 1990).

### **2.2.2. FACTORES DEPENDIENTES DEL HOSPEDADOR**

#### **2.2.2.1. Interacción del micoplasma con el sistema defensivo primario del organismo (macrófagos y neutrófilos)**

Se ha demostrado en estudios "in vitro" que los micoplasmas patógenos pueden adherirse a macrófagos y neutrófilos y no son fagocitados en ausencia de anticuerpos específicos. Este fenómeno a través del cual *M. pulmonis* evita la fagocitosis ha sido correlacionado con su mayor capacidad de virulencia en el aparato respiratorio (Howard y Taylor, 1985). Igualmente, otros micoplasmas como *M. bovis*, *M. dispar*, *M. arthritis* y *M. hominis* son capaces de impedir su fagocitosis por parte de los polimorfonucleares neutrófilos (Gourlay y Howard, 1982).

La capacidad de digestión de los micoplasmas por parte de los macrófagos y los neutrófilos también es menor que para el resto de la bacterias. Esto se debe a que la

membrana de los micoplasmas es muy rica en lípidos, lo que impide una digestión efectiva. Por esta razón, parte de la membrana de los micoplasmas que no ha sido digerida puede ser expulsada al exterior de los neutrófilos y macrófagos junto a enzimas hidrolíticas, lo que provoca una digestión heterolítica del tejido pulmonar adyacente (Gourlay y Howard, 1982; Howard y Taylor, 1985).

### 2.2.2.2. Interacción con el sistema del complemento

La activación del sistema del complemento puede inducir la lisis del micoplasma a través de la cascada del complemento sobre la membrana del mismo (Rosendal, 1984a). *MmmLC* puede activar la vía clásica del complemento en ausencia de anticuerpos detectables, lo que provoca la liberación de las anafilotoxinas (fracción C3a y C5a), mediadores químicos inflamatorios, que actúan simultáneamente como activadores de la coagulación. Todos estos fenómenos pueden afectar directa o indirectamente a las células blanco ("células inocentes") a las que está adherido el micoplasma (Rosendal 1984a). El conjunto de la activación de estos factores parece establecer el inicio del proceso inflamatorio a nivel pulmonar en la enfermedad natural (Larsen *et al.*, 1980).

### 2.2.2.3. Activación del sistema de coagulación

*MmmLC* es capaz, en la fase septicémica de la enfermedad, de activar el sistema de la coagulación. En este caso se piensa que la activación del sistema de coagulación se debe al daño producido por el micoplasma sobre las células endoteliales de forma directa, lo que ha sido demostrado en estudios "in vitro" sobre cultivos de aorta caprina. Este daño endotelial expone el colágeno subendotelial al contacto con los factores de la coagulación, activándose entonces la vía intrínseca de este sistema (Rosendal, 1984a y 1984b).

En el caso de la PNCB no se ha sugerido este mecanismo patogénico para explicar la coagulopatía que se presenta en la enfermedad. No hay duda, sin embargo, de la activación del sistema de coagulación al observarse una trombosis diseminada en varios órganos, indicativo de una coagulación intravascular diseminada (CID) (Rosendal, 1981; Gourlay y Howard, 1982).

#### 2.2.2.4. Actividad inmunosupresora

Las micoplasmosis crónicas y las infecciones persistentes asintomáticas sugieren que la respuesta inmune frente a la infección por estos microorganismos es inadecuada. Se han descrito varias especies de micoplasmas que presentan actividad inmunosupresora "in vivo": *MmmSC* en vacuno, *M. gallisepticum* en pollos, *M. arthritidis* en ratón y *M. pneumoniae* en humanos (Gourlay y Howard, 1982; Howard y Taylor, 1985).

En individuos que padecen una infección por *M. pneumoniae* se ha observado una anergia transitoria a la prueba de la tuberculina, debido a una reducción de la respuesta inmunológica celular. También, en las fases más tempranas de la infección por *M. hyopneumoniae* se ha descrito una inmunosupresión transitoria. Además, este micoplasma produce una supresión de la mitogénesis linfocitaria (Gourlay y Howard, 1982).

#### 2.2.2.5. Mitogénesis no específica de linfocitos

Existen varias especies de micoplasmas con capacidad de estimular, de forma inespecífica, la división de linfocitos, lo que disminuye una correcta respuesta específica por parte del organismo. La actividad mitogénica puede variar dentro de una misma especie, ello sugiere una posible correlación entre mitogenicidad y patogenicidad. En relación a este fenómeno se ha observado que extractos de membrana de *M. pulmonis* inoculados por vía intranasal, producen traqueitis y neumonía intersticial con infiltración de linfocitos a nivel perivascular y peribronquial (Gourlay y Howard, 1982).

#### 2.2.2.6. Desarrollo de una respuesta inmune específica

La naturaleza y la composición antigénica de los micoplasmas es compleja y está aún sometida a discusión. En 1987, Erno estableció dos grupos de antígenos:

**a.- Antígenos de superficie**, que determinan la especificidad de especie, y que son detectados mediante la prueba de la inhibición del crecimiento, inhibición del metabolismo e inmunofluorescencia.

**b.- Antígenos internos o citoplasmáticos**, más o menos comunes a grupos de micoplasmas emparentados, como los que constituyen el grupo *M. mycoides*, que se demuestran por inmunoelectroforesis.

Para Howard y Taylor (1985), la especificidad antigénica no es en ningún caso muy patente entre los micoplasmas, ya que existen numerosas reacciones serológicas cruzadas entre micoplasmas de diferentes especies, entre micoplasmas y otros gérmenes, y ciertos antígenos celulares.

La infección por micoplasmas induce una respuesta inmune humoral y celular específica. En la primera, se producen anticuerpos frente a los micoplasmas de forma local y sistémica, lo que se demuestra serológicamente con técnicas de fijación del complemento, aglutinación, precipitación, inmunodifusión, inmunofluorescencia de colonias, inhibición del crecimiento e inhibición del metabolismo. La respuesta celular se demuestra por intradermoreacción "in vivo" y por estimulación de linfocitos y producción de linfocinas "in vitro" (Gourlay y Howard, 1982; Howard y Taylor, 1985). Sin embargo, el poder inmunógeno es muy variable entre especies y cepas, y la curación de una infección natural no suele acompañarse de una protección sólida y duradera (Howard y Taylor, 1985).

### **2.3. MICOPLASMAS Y MICOPLASMOSIS DE LOS PEQUEÑOS RUMIANTES**

Como referencia para este apartado recomendamos el trabajo de tesis doctoral (Rodríguez, JL, 1993), el cual posee una extensa revisión de las especies de micoplasmas aisladas con mayor frecuencia en caprinos y ovinos. En la misma se hace mención a la cepa de referencia por la importancia clínico-patológica de cada brote y por los problemas de identificación cometidos durante los primeros aislamientos.

También se exponen en ella los hospedadores más frecuentes y/o posibles, así como el grado de patogenicidad de cada micoplasma, para lo cual han sido clasificados en micoplasmas patógenos primarios (capaces de producir micoplasmosis mayores); otros aislados, con los que se ha logrado reproducir experimentalmente la enfermedad, pero que poseen una capacidad patógena variable en la naturaleza y, por último, micoplasmas que no desarrollaron la enfermedad de forma experimental ni natural.

## 2.4. NEUMONIAS PRODUCIDAS POR ESPECIES DEL GRUPO *MYCOPLASMA MYCOIDES* EN CAPRINO

Entre los micoplasmas patógenos del aparato respiratorio, las especies más importantes se encuentran agrupadas dentro de lo que se conoce como grupo *Mycoplasma mycoides*, con características serológicas, bioquímicas y genéticas próximas. En la actualidad, los micoplasmas patógenos para el ganado caprino son el *M. mycoides subsp. mycoides (Large Colony)* y el *M. mycoides subsp. capri*, encuadrados en el subgrupo I y el *M. capricolum subsp. capripneumoniae* y el *M. capricolum subsp. capricolum* en el Subgrupo II (Erno *et al.*, 1978; Costas *et al.*, 1987; Cottew *et al.*, 1987; Jones, 1989; DaMassa *et al.*, 1992, Leach *et al.*, 1993).

### 2.4.1. PLEURONEUMONIA CONTAGIOSA CAPRINA CLASICA (PNCC)

La enfermedad más grave que afecta al aparato respiratorio del ganado caprino es la PNCC. Esta enfermedad está causada por un micoplasma que en la actualidad se denomina *M. capricolum subsp. capripneumoniae* y afecta exclusivamente a los caprinos. La posición taxonómica de este micoplasma es aún incierta, encontrándose actualmente en el subgrupo II del grupo *M. mycoides*, muy emparentado con el *M. capricolum subsp. capricolum* (Christiansen y Erno, 1982; Erno *et al.*, 1983; Kanyikibe *et al.*, 1985; Leach *et al.*, 1993).

La enfermedad difiere de las neumonías producidas por otros miembros del grupo *M. mycoides* en sus aspectos clínicos, lesionales y epidemiológicos, y se define como una enfermedad producida exclusivamente por las distintas cepas de *M. capricolum subsp. capripneumoniae*, hasta 1993 denominado M. Biotipo F38, según la cepa aislada por MacOwan en 1976 (MacOwan y Minette, 1976b; Jones, 1989; Picavet, 1991; DaMassa *et al.*, 1992).

La distribución geográfica de la PNCC clásica está limitada al continente Africano, habiéndose descrito en Kenia (MacOwan, 1976a; MacOwan y Minette, 1977b), Sudán (Harbi *et al.*, 1981), Etiopía (Firke, 1984), Túnez y Libia (Perreau, 1982), Omán y Turquía (Jones y Wood, 1988) y el Chad (Lefèvre *et al.*, 1987a). Sin embargo, Lefèvre, en un artículo de revisión, indica que probablemente en un futuro la distribución de este micoplasma será más amplia (Lefèvre *et al.*, 1987b).

La enfermedad, que fue descrita por vez primera en 1881 por Hutcheon en Africa

del Sur, se caracteriza por presentar exclusivamente lesiones pleuroneumónicas muy graves que causan la muerte después de un curso agudo. Los brotes suelen aparecer como consecuencia de introducir animales portadores sanos o con afección crónica en rebaños libres de la enfermedad. En estos casos, la enfermedad se extiende rápidamente con una morbilidad que puede llegar al 100% en pocas semanas y una mortalidad que oscila entre el 40 y el 70% del colectivo. Los animales que sobreviven permanecen como portadores crónicos, lo que permite el mantenimiento de la enfermedad de forma enzoótica (MacOwan y Minette, 1977b; Picavet, 1991).

El contagio de la enfermedad natural se realiza por vía aérea (Kaliner y MacOwan, 1976; Perreau *et al.*, 1984a, Perreau, 1984b; Lefèvre, 1987b; Morin, 1987), siendo ésta la única vía a través de la cual se ha conseguido reproducir la enfermedad experimentalmente. La inoculación del *M. capricolum subsp. capripneumoniae* por vía subcutánea o intramuscular no produjo celulitis ni reacción edematosa local, ni tampoco reprodujo la enfermedad (Kaliner y MacOwan, 1976; MacOwan y Minette, 1977a; MacMartin *et al.*, 1980; Harbi *et al.*, 1983; Picavet, 1991).

El periodo de incubación es de 6 a 10 días.

Los signos clínicos incluyen comienzo súbito de los mismos, fiebre, anorexia, disnea, aumento de la frecuencia respiratoria, tos seca al inicio y productiva después, ptialismo, decúbito y muerte (McOwan y Minette, 1976a; Sharma *et al.*, 1978; Perreau *et al.*, 1984b; Wesonga *et al.*, 1993).

Las alteraciones hematológicas pueden no existir en animales que mueren de forma sobreaguda. Si el curso es más prolongado puede observarse leucocitosis con neutrofilia y linfopenia, sin aparecer alteraciones en los monocitos ni en los eosinófilos (Abdelsalam *et al.*, 1988; Wesonga, 1991). Gameel (1976), observó que el aumento de los leucocitos también es ayudado con una linfocitosis. Sin embargo Sharma *et al.* (1978), describieron una leucopenia, linfocitosis y neutropenia. La leucopenia también es observada por Wesonga (1991) en la fase final de la enfermedad. En la serie roja se observa una disminución de eritrocitos circulantes, disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, disminución de la velocidad de sedimentación globular y anemia normocítica e hipocrómica. (Gameel, 1976; Abdelsalam *et al.*, 1988). Para Wesonga (1991), los eritrocitos permanecen estables.

En la enzimología sérica se advierte un aumento en la actividad de la Aspartato Amino Transferasa (AST) (Abdelsalam *et al.*, 1988).

Las proteínas séricas totales van disminuyendo progresivamente con el curso de la enfermedad, con disminución significativa de la albúmina mientras ocurre un incremento de las globulinas (Gameel, 1976; Abdelsalam *et al.*, 1988).

En cuanto al sistema de la coagulación, el fibrinógeno disminuye rápidamente al inicio de la enfermedad y se mantiene indetectable (Gameel, 1976). Sin embargo, para Abdelsalam *et al.* (1988) el fibrinógeno aumenta significativamente.

El curso de la enfermedad puede ser sobreagudo, subagudo y crónico, caracterizadas las formas más crónicas por signos de insuficiencia respiratoria, tos, secreciones mucosas nasales y adelgazamiento progresivo (MacOwan, 1984; Lefèvre *et al.*, 1987b; Picavet, 1991).

Las lesiones macroscópicas pueden ser unilaterales o bilaterales. En los casos agudos, la pleura de las regiones pulmonares afectadas está recubierta normalmente por membranas de fibrina. En la cavidad pleural se observa la presencia de abundante líquido de color amarillento pálido que contiene grumos de fibrina, la cual coagula parcialmente al contacto con el aire. Las regiones afectadas del parénquima pulmonar constituyen un mosaico de lobulillos que muestran distinto grado de hepatización y un aspecto granuloso al corte. Entre los lobulillos no hay engrosamiento del septo interlobulillar, predominando las lesiones intralobulillares (Kaliner, 1976; MacOwan, 1984; Jones, 1989).

En los casos crónicos se observan adherencias pleurales fibrosas y, en el parénquima pulmonar, focos necróticos encapsulados por un tejido conectivo. Los nódulos linfáticos regionales aparecen hipertrofiados y edematosos (Kaliner y MacOwan, 1976; Jones, 1989; Picavet, 1991).

Las lesiones microscópicas consisten en una pleuroneumonía fibrinosa focal o en islotes que afectan, en mayor o menor medida, al tejido conjuntivo intersticial. En la neumonía aguda se observa principalmente una congestión de los capilares, con exudación serofibrinosa en bronquiolos y alvéolos asociada a numerosos macrófagos y neutrófilos. En las neumonías más crónicas se observa engrosamiento de los septos interalveolares, con depósito de fibrina y proliferación del tejido conjuntivo. La necrosis de los alvéolos induce a la formación de focos de necrosis intralobulillares (Kaliner y MacOwan, 1976; Jones, 1989; Picavet, 1991).



#### 2.4.2. NEUMONIA PRODUCIDA POR *MYCOPLASMA MYCOIDES*, SUBESPECIE *MYCOIDES DE GRANDES COLONIAS (MmmLC)*

*MmmLC* es un micoplasma patógeno para la especie caprina. Aunque raramente ha sido aislado de ovinos, si bien de forma experimental se ha logrado reproducir la enfermedad en esta especie esporádicamente (Rosendal, 1981; Truscott y Finley, 1984; Okoh y Ocholi, 1986; Gupta *et al.*, 1988). *MmmLC* no es patógeno para el ganado bovino (Perreau y Bind, 1981; Rosendal, 1981; Jones, 1989).

La distribución de este micoplasma es muy amplia y ha sido aislado en numerosos países del mundo, en los que constituye un importante problema en el ganado caprino de los Estados Unidos (DaMassa *et al.*, 1983b), Francia (Perreau, 1979b), Israel (Bar-Moshe y Rapaport, 1979 y 1981) y la India (Gupta *et al.*, 1984), donde es el micoplasma más frecuentemente aislado a partir de lesiones pleuroneumónicas. En España, Goncer Coca y Rodríguez Ferri (1990), realizaron un estudio en 8 explotaciones de ganado caprino encontrando una amplia difusión de este micoplasma. Estos autores describen que el *MmmLC* es el micoplasma que con más frecuencia se aísla del pulmón del ganado caprino, en el que provoca el 37.5% de infecciones graves.

En una primera comparación entre *MmmLC* y *MmmSC*, se observó que el primero presentaba unas colonias con un tamaño prácticamente dos veces mayor que la otra subespecie, lo que determinó el nombre de "Large colony" y "Small colony" (Cottew y Yeats, 1978). Posteriormente, se demostró que esta característica del *MmmLC* no es constante. Así, Valdivieso-García y Rosendal (1982a), describieron variaciones en el tamaño, después de sucesivos clonajes, razón por la cual cuestionó la clasificación de estos micoplasmas en función al tamaño de sus colonias.

A pesar de que *MmmLC* difiere en ciertos aspectos serológicos del *Mmc*, su composición proteica y su genoma se asemeja más a esta especie que al *MmmSC* (Poumarat *et al.*, 1991, 1992), existiendo cepas que se clasifican con características intermedias entre el *MmmLC* y el *Mmc* (Sanguinetti *et al.*, 1982, Nascimento *et al.*, 1986; Bölske *et al.*, 1989). Por esta razón se ha sugerido considerar al *MmmLC* y al *Mmc* como un taxón independiente, e incluso como una especie diferente (Costas *et al.*, 1987; Cottew *et al.*, 1987). Igualmente, se ha propuesto considerar al *MmmLC* como una tercera subespecie dentro del grupo *M. mycoides* (Cottew *et al.*, 1987).

El contagio natural de este micoplasma se realiza por vía oral, especialmente en cabritos lactantes, a través de leche mamílica (DaMassa *et al.*, 1983b), y son necesarias altas concentraciones de microorganismos en la leche para que se produzcan lesiones

graves (Bar-Moshe y Rapapport, 1981; DaMassa *et al.*, 1986). Se han sugerido otras vías naturales de contagio, como la intrauterina (Bar-Moshe y Rapapport, 1981), al observar cabritos neonatos con lesiones articulares de las que se aisló este micoplasma. Además *MmmLC* ha sido aislado del conducto auditivo externo de cabras sanas y enfermas, lo que ha sugerido la posibilidad, aún no demostrada, de esta vía de contagio (Cottew y Yeats, 1982b; DaMassa, 1983a; Hazell *et al.*, 1985).

Experimentalmente, la enfermedad ha sido reproducida mediante inoculaciones por vía oral, intratraqueal, endobronquial, transtraqueal, intravenosa, subcutánea, intramuscular e intracanalicular (mama). Se ha demostrado que la ruta de inoculación condiciona la aparición de variaciones lesionales importantes. Por vía intratraqueal, endobronquial y transtraqueal las lesiones observadas han sido especialmente pleuroneumónicas. En cambio, tras la inoculación subcutánea, intravenosa o intramuscular se ha desarrollado una neumonía intersticial con edema pulmonar y pleuritis (Jones, 1989; DaMassa, 1992).

La administración intratraqueal o endobronquial de *MmmLC* produce resultados variables, con morbilidad y mortalidad alta (Ojo, 1976b; Rosendal, 1983), o baja (Kaliner y MacOwan, 1976; Guha y Verma, 1987a; Bölske *et al.*, 1989; Adesotoye y Ojo, 1990). La enfermedad producida por estas vías presenta una sintomatología prácticamente restringida al aparato respiratorio. Estos síntomas aparecen rápidamente (2-6 días) con fiebre, disnea, estertores, tos, refuerzo abdominal respiratorio y una fuerte descarga nasal mucopurulenta. Por estas vías, se ha comprobado la menor patogenicidad de cepas con varios pases previos por medios de cultivo (Sanguinetti *et al.*, 1982; Bölske *et al.*, 1989). La vía intramamaria produjo mamitis a las 24 hpi, con septicemia posterior (MacOwan y Minette, 1976b; Cottew y Lloyd, 1980; DaMassa *et al.*, 1983b; Rosendal, 1983).

Bölske *et al.* (1989) realizaron experiencias con animales mayores (3 semanas - 9 meses), no reproduciéndose la enfermedad tras la inoculación por vía oral. Si bien estos resultados pudieron ser debidos a la baja virulencia de la cepa (DaMassa *et al.*, 1992), es importante indicar que la reproducción de la enfermedad tras la inoculación oral sólo se produce en los animales más jóvenes con altas dosis de micoplasmas y factores predisponentes adicionales (privación de calostro, infecciones parasitarias, bacterianas, víricas, etc.) (DaMassa *et al.*, 1986).

En todas las inoculaciones ha sido constante una reacción inflamatoria en el punto de inoculación, así como también la relación directa dosis-enfermedad (Bar-Moshe y Rapapport, 1981). En la mayoría de los casos se ha logrado reproducir la enfermedad

de forma similar a su presentación natural, con síntomas septicémicos y lesiones de poliartritis, mamitis y neumonía, (Rapaport y Bar-Moshe, 1979; Rosendal, 1981; DaMassa *et al.*, 1983b; Bölske *et al.*, 1989).

La enfermedad producida por los distintos aislados del *MmmLC* se caracteriza por la presencia de varias formas clínicas. Una de curso agudo, con fiebre, septicemia y desenlace fatal, principalmente en los animales más jóvenes (DaMassa *et al.*, 1983b); una segunda de curso crónico, muchas veces asepticémica y que afecta a los animales jóvenes y adultos; y una tercera producida por algunas cepas de *MmmLC* que inducen artritis y mamitis en animales jóvenes y adultos. (Perreau, 1979b; DaMassa *et al.*, 1986; Nayak y Bhowmik, 1988).

En los distintos brotes descritos, los signos clínicos en los animales jóvenes han sido siempre muy parecidos, predominando la cojera debido a la artritis, disnea, refuerzo abdominal respiratorio, tos, estertores pulmonares y exudación nasal purulenta. También se presenta sintomatología septicémica (fiebre, debilidad y anorexia) con rápida postración y muerte en cursos sobreagudos y agudos de la enfermedad. En los casos crónicos, los síntomas más frecuentes son la poliartritis, anorexia, la pérdida de peso y, en algunos casos, diarrea, generalmente por la complicación de agentes microbianos y parasitarios (Perreau, 1979b; Rosendal *et al.*, 1979; Bölske *et al.*, 1982; Brooks, 1981; DaMassa *et al.*, 1983b; Ruhnke *et al.*, 1983; Nayak y Bhowmik, 1988).

En la enfermedad natural, la hematología descrita por East *et al.* (1983), se basa en una leucocitosis con neutrofilia y aumento de los monocitos. Esta leucocitosis y neutrofilia fué corroborada por Nayak y Bhowmik (1988), la cual evolucionaba a leucopenia y neutropenia hacia las fases finales. En la serie roja se observó anemia en los animales afectados (Thigpen *et al.*, 1981), disminución de la hemoglobina, disminución en el recuento de los eritrocitos y disminución del hematocrito (Nayak y Bhowmik, 1988).

En la bioquímica sérica se apreció un aumento de la glucosa, de la actividad de la fosfatasa alcalina y de las transaminasas (AST y ALT) (Nayak y Bhowmik, 1988).

En la investigación de las proteínas séricas se observó una disminución de proteínas totales y disminución del ratio A/G. (Nayak y Bhowmik, 1988).

En el sistema de la coagulación apareció un incremento del fibrinógeno (East *et al.*, 1983).

En la reproducción experimental de la enfermedad, la hematología encontrada es de una leucopenia con disminución de polimorfonucleares (Rosendal, 1981), leucopenia con disminución de neutrófilos (Rosendal, 1983; Nayak y Bhowmik, 1991) o se mantiene sin cambios significativos el recuento total de leucocitos pero con neutrofilia (Guha y Verma, 1987a), o sin alteraciones en la fórmula leucocitaria (Ojo, 1976a). En la serie roja no se observaron cambios significativos en los niveles de hemoglobina, recuento de glóbulos rojos y hematocrito. (Rosendal, 1983; Guha y Verma, 1987b; Nayak y Bhowmik, 1991).

En la bioquímica sérica se ha apreciado una hiperglucemia, aumento de la actividad de la fosfatasa alcalina y de las transaminasas (AST y ALT) (Nayak y Bhowmik, 1991).

Las proteínas séricas totales disminuyen, así como el ratio A/G. (Nayak y Bhowmik, 1991).

En el sistema de la coagulación se ha destacado un aumento del fibrinógeno, disminución de las plaquetas, alargamiento del Tiempo de tromboplastina Parcial Activada (TTPA) y alargamiento del Tiempo de Protrombina (TP) (Rosendal, 1981, 1984a).

Muchos animales se recuperan de la enfermedad, principalmente los adultos, convirtiéndose en portadores inaparentes. Esto ha sido constatado mediante el aislamiento de *MmmLC* del pulmón y mama de individuos aparentemente sanos y/o con mamitis subclínicas (DaMassa *et al.*, 1992; Kasali y Ojo, 1981). Muchos autores piensan que son necesarios una serie de factores predisponentes para que se desencadene la enfermedad, entre los que destacan los factores ambientales, el estrés, la presencia de otras especies de micoplasmas o bacterias, como *Pasteurella haemolytica* y *Pasteurella multocida*, coccidiosis, gestación avanzada, etc. Así, Rosendal *et al.* en 1979, indicaron que en un rebaño estudiado durante al menos 10 años, los episodios de la enfermedad se asociaron con una inmunodepresión por coccidios. En general, cualquier enfermedad infecciosa o parasitaria que disminuya los mecanismos defensivos primarios del hospedador, puede predisponer a un desencadenamiento de la enfermedad (Cottew, 1984; Rapaport y Bar-Moshe, 1984; Jones, 1989, DaMassa *et al.*, 1992).

Las lesiones causadas por la infección natural de las distintas cepas de *MmmLC* se localizaron principalmente en pulmón, articulaciones, mamas y ojo, aunque pueden encontrarse otras lesiones como consecuencia de la septicemia (DaMassa *et al.*, 1992; MacOwan, 1984).

En el aparato respiratorio, las lesiones suelen estar localizadas preferentemente en los lóbulos apicales y medios. Éstos lóbulos presentan áreas de hepatización o consolidación, propias de una bronconeumonía. No en todos los casos se afecta la pleura, por lo que las adherencias a la pared costal y al diafragma no son constantes. También se describe con frecuencia un aumento de la cantidad de un líquido turbio en la cavidad torácica. Histopatológicamente las lesiones se caracterizan por una neumonía intersticial con peribronquitis y dilatación de los septos interlobulillares. También han sido descritos casos de neumonía fibrinosa y bronconeumonía catarropurulenta con una marcada congestión septal (DaMassa, 1983b, Rosendal, 1983). Es frecuente que las lesiones iniciales inducidas por *MmmLC* se compliquen con otros microorganismos, principalmente *P. haemolytica* y *P. multocida*, observándose entonces lesiones secundarias en dichos pulmones (Rapaport y Bar-Moshe, 1984; Bölske, 1989).

Las articulaciones más afectadas son las de las extremidades, principalmente las carpianas, con una inflamación articular y periarticular. La membrana sinovial aparece engrosada al desarrollarse en ella una sinovitis fibrinopurulenta. Simultáneamente, se observa un aumento de la cantidad de líquido sinovial con aspecto turbio-sanguinolento por las hemorragias derivadas de las lesiones vasculares en la articulación (Rosendal *et al.*, 1979; Bar-Moshe y Rapaport, 1981; DaMassa *et al.*, 1983b; East *et al.*, 1983; Ruhnke *et al.*, 1983; Hazell *et al.*, 1985).

En el parénquima mamario las lesiones consisten en una mamitis purulenta aguda y/o subaguda. Las afecciones oculares son escasas en los casos naturales descritos. Las lesiones debidas a la micoplasmemia suelen localizarse en distintos órganos, causando poliserositis y hemorragias petequiales, miocarditis, hepatomegalia, hipertrofia ganglionar, esplenomegalia y focos de necrosis en algunos órganos. (Barber y Yedloutschnig, 1969; MacOwan, 1976a; Bölske *et al.*, 1982; Sanguinetti *et al.*, 1982; East *et al.*, 1983; Rosendal, 1983; DaMassa *et al.*, 1983b y 1992).

Las lesiones en las infecciones experimentales variaron atendiendo a la vía de inoculación. Así, la vía que ha desarrollado lesiones pleuroneumónicas con mayor frecuencia ha sido la vía transtraqueal y/o intratraqueal/endobronquial. La diferencia entre ambas consiste en la presencia de celulitis y necrosis en el punto de inoculación. Las lesiones pulmonares son muy marcadas, observándose una bronconeumonía catarropurulenta con presencia de abundante edema, macrófagos alveolares y neutrófilos degenerados (Ojo, 1976b; Rosendal, 1983). Una lesión constante es la presencia de una neumonía intersticial localizada especialmente en el septo interlobulillar con abundante edema e infiltrado leucocitario (Ojo, 1976b; Rosendal, 1983; Guha y Verma, 1987b). Con menor frecuencia se observan los fenómenos de necrosis en los septos alveolares,

tejido conectivo interlobulillar y pleura (Ojo, 1976b; Rosendal, 1983; Bölske *et al.*, 1989). En estas infecciones son frecuentes las complicaciones por otros gérmenes (principalmente *Pasteurellas*) que inducen intensos fenómenos de necrosis y una neumonía fibrinosa (Rapapport y Bar-Moshe, 1984; Bölske *et al.*, 1989).

En las inoculaciones orales de *MmmLC* realizadas en chivos neonatos que no recibieron calostro (DaMassa *et al.*, 1986), las lesiones consistieron en poliartritis fibrinopurulenta, neumonía intersticial con abundante fibrina, y pleuritis y pericarditis fibrinosas. En el pulmón se observó una marcada congestión de las arteriolas y los capilares con necrosis vasculares y formación de trombos. Sin embargo, los intentos de reproducir la enfermedad en animales mayores por vía oral, no han sido concluyentes (Bölske *et al.*, 1989).

#### 2.4.3. NEUMONIA PRODUCIDA POR *MYCOPLASMA MYCOIDES*, SUBESPECIE *CAPRI* (*Mmc*)

*Mmc* está clasificado dentro del grupo *M. mycoides*, en íntima relación con *MmmLC*. La presencia de este micoplasma ha sido notificada en Africa, Asia y Australia, siendo considerado actualmente por muchos investigadores como una especie inusual o rara (MacOwan, 1984; DaMassa *et al.*, 1992). La cepa original de este micoplasma fue aislada por Chu y Beveridge en 1949, habiéndose considerado durante muchos años como la responsable de la Pleuroneumonía Contagiosa Caprina Clásica (PNCC) (Cottew, 1982a; Gourlay y Howard, 1982). Posteriormente se comprobó que la inoculación intramuscular de esta cepa desarrollaba lesiones purulentas en el punto de inoculación, y no lesiones neumónicas (MacOwan, 1984). Las lesiones neumónicas sí se producían después de la inoculación intranasal (aerosol), observándose pleuroneumonía en cabra y neumonía en oveja. Estas lesiones diferían claramente de las características propias de la PNCC clásica, por lo que se concluyó que *Mmc* es el agente causal de lesiones pleuroneumónicas, pero no de la PNCC clásica (McMartin *et al.*, 1980; MacOwan, 1984).

Las técnicas actuales han permitido, en los últimos años, reclasificar retrospectivamente los aislamientos definidos originalmente como *Mmc*, por lo que hoy día existen dudas razonables sobre el poder patógeno real del *Mmc* (Cottew, 1979, 1982a; McMartin *et al.*, 1980; Moulton, 1980; MacOwan, 1984; DaMassa *et al.*, 1992). Así, Al-Aubaidi *et al.*, en 1972 demostraron que la cepa Von, aislada en Nigeria por Longley (1951) era diferente de la cepa PG3, y la clasificaron como *MmmLC*. También, otras cepas aisladas en U.S.A. (Barber y Yedloutschnig, 1969; Jonas y Barber, 1969; Yedloutschnig *et al.*, 1971; Pearson *et al.*, 1972; Nakagawa *et al.*, 1976), en Turquía

(Cottew *et al.*, 1969) y la cepa denominada AQ aislada en Japón (Nakagawa *et al.*, 1976), clasificadas originariamente como *Mmc*, fueron reclasificadas como *MmmLC* (Thigpen *et al.*, 1981; DaMassa *et al.*, 1992). Sin embargo, los chequeos serológicos en explotaciones caprinas han demostrado que el *Mmc* se encuentra ampliamente difundido con carácter endémico en ciertas zonas del mundo, causando una enfermedad parecida a la PNCC clásica (Jones y Wood, 1988).

En los últimos años han sido muy escasos los aislamientos de este micoplasma, por lo que existe muy poca información adicional sobre la patogenicidad de este microorganismo. La enfermedad producida por *Mmc* se caracteriza por afectar casi exclusivamente a la cavidad torácica, pudiéndose presentar en una forma septicémica pasajera, aunque no es frecuente encontrar otra sintomatología orgánica (Jones, 1989; DaMassa *et al.*, 1992). Excepcionalmente, *Mmc* ha sido aislado de mama (Perreau *et al.*, 1972).

En los brotes naturales de la enfermedad el curso puede ser agudo o crónico. En el los animales adultos, el curso agudo se refleja en un aumento de la temperatura, anorexia, obnubilación sensorial, dificultad respiratoria con refuerzo abdominal, tos, mastitis aguda, adelgazamiento, pelo sin brillo y áspero (Okoh y Kaldas, 1980; Bar-Moshe y Rapapport, 1981; DaMassa *et al.*, 1992). En los animales jóvenes se desarrolla una tumefacción articular con artritis, queratoconjuntivitis, inapetencia, caquexia, decúbito y muerte (Pearson *et al.*, 1972; Bar-Moshe y Rapapport, 1981).

En los casos crónicos, los signos respiratorios son menos manifiestos y difíciles de detectar, pudiendo pasar desapercibidos (Jones, 1989; DaMassa *et al.*, 1992).

La reproducción experimental de la enfermedad se ha conseguido mediante inoculación por vía intratraqueal/endobronquial. En los animales adultos se observa un aumento de temperatura, obnubilación sensorial, dificultad respiratoria, secreción nasal, pudiendo ocurrir la muerte entre los días 3 y 10 postinoculación (Nakagawa *et al.*, 1976; Onoviran *et al.*, 1984; Srivastava *et al.*, 1989). En los cabritos se aprecia un aumento de la temperatura, secreciones nasales de tipo seroso, seromucoso y mucopurulentas, tos, dificultad respiratoria, anorexia (Rahman y Singh, 1990).

Con la hematología en los animales adultos no se detectan cambios significativos en los niveles de hemoglobina, recuento eritrocitario y hematocrito (Ojo, 1976b; Alafiatayo *et al.*, 1990). En los animales jóvenes se ha apreciado una disminución de la hemoglobina (Rahman y Singh, 1990). Ojo (1976a), en un estudio experimental con *Mmc* y *MmmLC* no observa alteraciones significativas en el recuento de leucocitos ni en la

fórmula leucocitaria. No obstante, en la reproducción experimental exclusivamente con *Mmc* se observa leucocitosis con neutrofilia y regeneración hacia la izquierda, y la fase crónica se aprecia monocitosis con relativa linfocitosis (Rahman y Singh, 1990; Alafiatayo *et al.*, 1990).

Las proteínas séricas no varían significativamente durante ninguna de las fases de la enfermedad (Alafiatayo *et al.*, 1990).

Las lesiones pleuroneumónicas inducidas son muy parecidas a las descritas en la infección pulmonar por *MmmLC*. En todos los casos se presentó la inflamación en el punto de inoculación, con fiebre y sintomatología respiratoria aguda (Ojo, 1976). Las lesiones observadas tras la infección con *Mmc* se encuentran normalmente limitadas a pulmón, pleura y pericardio, siendo muy parecidas a las desarrolladas por el *MmmLC*. Macroscópicamente, los lóbulos pulmonares muestran distintos grados de hepatización, con moderada dilatación de los septos interlobulillares. La pleura de los lóbulos afectados se presenta con frecuencia cubierta por membranas de fibrina y adherencias al diafragma, pericardio y pared torácica, siendo constante la presencia de un hidrotórax normalmente turbio y rojizo. El pericardio aparece engrosado con aspecto blanquecino debido a la presencia de fibrina. Los ganglios linfáticos regionales, especialmente los bronquiales y mediastínicos, se observan aumentados de tamaño, edematosos y hemorrágicos. Histopatológicamente, las áreas del pulmón afectado muestran congestión de los septos alveolares, edema alveolar intenso, bronconeumonía purulenta aguda, pleuritis fibrino-purulenta aguda y pericarditis fibrinosa (Kaliner y MacOwan, 1976; MacOwan, 1976b; Ojo, 1976b).

La inoculación intracanalicular da lugar a una mamitis unilateral con contenido purulento en los acinos mamarios y un aumento de tamaño los ganglios linfáticos retromamarios (Misri *et al.*, 1988). En los animales inoculados intracanalicularmente se observó una mamitis purulenta difusa con marcada descamación y exudación de neutrófilos, evolucionando la lesión hasta una mamitis intersticial crónica con atrofia y fibrosis del parénquima mamario (Kaliner y MacOwan, 1976; MacOwan, 1976b; Ojo, 1976; Misri *et al.*, 1988).

En el ganado ovino se ha aislado *Mmc* de pulmón de corderos con neumonía (Sreelamulu *et al.*, 1987). Tras la inoculación experimental se observó una neumonía intersticial, lesión que los autores consideran específica, ya que previamente se emplearon antibióticos para impedir la colonización bacteriana secundaria que evitaría la presencia de un exudado celular y fibrinoso, lo que sería atribuible a la contaminación de agentes secundarios.



#### 2.4.4. NEUMONIA PRODUCIDA POR *MYCOPLASMA CAPRICOLUM SUBESPECIE CAPRICOLUM*

El ADN del *M. capricolum subsp. capricolum* presenta un 80% de homología con respecto al del *M. capricolum subsp. capripneumoniae*, por lo que se ha sugerido que ambos constituyen dos subespecies dentro de una misma especie (Christiansen y Erno, 1982; Erno *et al.*, 1983; Costas *et al.*, 1987; Leach *et al.*, 1993).

Este micoplasma es especialmente patógeno para el ganado caprino, aunque también se ha aislado del ganado ovino y bovino. Prácticamente todas las cepas aisladas son patógenas, causando cuadros agudos que afectan a animales de todas las edades y, en especial, a los más jóvenes, en los que la morbilidad y mortalidad son mayores.

Los signos clínicos observados en los animales adultos son artritis, mastitis y anorexia. En los animales jóvenes se observa fiebre, tumefacción articular, cojera y decúbito (DaMassa *et al.*, 1983c; Bölske *et al.*, 1988).

Las lesiones más frecuentes consisten en poliartritis y mamitis, y, con menor frecuencia, neumopatías (DaMassa *et al.*, 1983c, 1984 y 1992; Bölske *et al.*, 1988).

En las inoculaciones experimentales por vía parenteral, el *Mycoplasma capricolum subsp. capricolum* produce una enfermedad normalmente aguda, caracterizada por hipertermia marcada, signos de neumonía, poliartritis y mamitis. Esta especie produce septicemia, persistiendo el micoplasma en las articulaciones en los animales que sobreviven (DaMassa *et al.*, 1987b). En los cabritos infectados experimentalmente por vía oral se puede observar una neumonía diferente a la observada en la PNCC clásica, que raramente va acompañada de pleuritis y/o de poliartritis (DaMassa *et al.*, 1983c).

En los animales jóvenes infectados, los pulmones presentan zonas atelectásicas junto a zonas de consolidación rojizas, pudiendo aparecer alguna adherencia entre los lóbulos y un abundante líquido serohemorrágico en la cavidad torácica. Las lesiones microscópicas en el pulmón consisten en una neumonía intersticial difusa con aumento evidente del número de leucocitos en las paredes alveolares (DaMassa *et al.*, 1983c, 1987b; Cordy, 1984).

## 2.5. NEUMONIAS CAUSADAS POR OTROS MYCOPLASMAS

### 2.5.1. NEUMONIA PRODUCIDA POR *MYCOPLASMA OVIPNEUMONIAE*

*M. ovipneumoniae* es un microorganismo ubicuo que ha sido aislado con frecuencia del aparato respiratorio del ganado (DaMassa *et al.*, 1992). La patogenicidad real de este micoplasma es muy controvertida.

Así, para Foggie *et al.* (1976), la inoculación experimental de *M. ovipneumoniae* en corderos produjo unas lesiones bastantes suaves; sin embargo, el mismo micoplasma para Goltz *et al.* (1986), causa neumonías agudas y crónicas y pleuritis en el ganado caprino. En un estudio experimental llevado a cabo por Goltz *et al.* (1986) inoculando *M. ovipneumoniae* y *M. arginini* se observó en los animales adultos un aumento de temperatura a los 4 días, retornando a valores fisiológicos a los 7 días, no obteniendo otros hallazgos clínicos ni laboratoriales. En los animales de menos de un mes se apreció fiebre durante 2 días, tos, aumento de la frecuencia respiratoria y cardiaca. En estos animales se ha apreciado leucocitosis, con neutrofilia y linfocitosis, permaneciendo el recuento de glóbulos rojos, la hemoglobina y el hematocrito dentro de los límites fisiológicos. En el estudio del sistema de la coagulación se observa en los cabritos que las plaquetas fluctúan durante toda la experiencia y que el fibrinógeno aumenta significativamente a los 3 días, retornando a los niveles preinoculatorios a los 10 días. Sin embargo, otros autores consideran apatógeno a este microorganismo para el ganado caprino, al haberlo aislado con frecuencia de pulmones de animales sanos (DaMassa *et al.*, 1992). También hay autores que lo consideran apatógeno para los ovinos, después de haberlo inoculado solo o conjuntamente con *P. haemolytica* (Davies *et al.*, 1981; Buddle *et al.*, 1984).

En un estudio experimental con macerados de pulmón que contenían *M. ovipneumoniae*, se observaron lesiones en el 50% de los animales, que consistieron en una neumonía exudativo-proliferativa intensa. Por el contrario, la inoculación de las cepas después de haberlas cultivado indujo lesiones en el 21% de animales, indicando así la atenuación de *M. ovipneumoniae* por pases en cultivo. Las lesiones macroscópicas se caracterizaron por el engrosamiento pleural, adherencias y abundante líquido amarillento en la cavidad torácica. El parénquima pulmonar situado bajo la zona de pleura afectada presentaba un color rojo-parduzco y una consistencia firme (Goltz *et al.*, 1986). Las lesiones microscópicas descritas fueron pleuritis fibrinopurulenta con bronquiolitis y alveolitis (Goltz *et al.*, 1986). En otros casos, se ha observado una neumonía leve con atelectasia y engrosamiento de los septos interalveolares, conteniendo éstos numerosos neutrófilos y linfocitos (Mohan y Obwolo, 1990).

### 2.5.2. NEUMONIA PRODUCIDA POR *MYCOPLASMA AGALACTIAE*

Aunque este micoplasma está implicado frecuentemente en el denominado "Síndrome de Agalaxia Contagiosa" de la oveja y de la cabra en periodos de lactación, también ha sido aislado de vías respiratorias (Gupta *et al.*, 1984). Algunos estudios experimentales han demostrado que *M. agalactiae* puede provocar por vía intratraqueal, en cabritos de 2 a 4 meses de edad, aumento de la temperatura corporal, descarga nasal seromucosa, adelgazamiento progresivo, estertores pulmonares, tos y dificultad respiratoria. Sin embargo, la mortalidad en estos trabajos fue muy escasa, manteniéndose el micoplasma en el pulmón de los animales que sobrevivieron (Guha, 1987a). Histopatológicamente, las lesiones encontradas fueron de tipo neumónico con distinto grado de intensidad. Los capilares septales mostraron congestión con exudación serosa o serofibrinosa y abundantes macrófagos alveolares. Las lesiones pleuroneumónicas sólo han sido descritas en un caso (Cottew *et al.*, 1969).

### 2.6. OTRAS ESPECIES NO PATOGENAS DE MICOPLASMAS

Han sido aislados del pulmón del ganado caprino otros micoplasmas apatógenos, se trata de *M. arginini*, *M. conjunctivae*, *Acholeplasma laidlawii* y *Acholeplasma oculi* (Cottew y Yeats, 1982b; Jones, 1983; Hazell *et al.*, 1985).

### 2.7. NEUMONIAS POR PASTERELAS EN EL GANADO CAPRINO Y OVINO

Las dos especies del Género *Pasteurella*, (*P. haemolytica* y *P. multocida*), han sido aisladas frecuentemente de pulmones de ovinos y caprinos. La distribución de ambas especies es mundial, siendo la prevalencia de *P. haemolytica* superior en los pequeños rumiantes (Carter, 1967; Gilmour, 1980). Comparativamente, los aislamientos de *P. haemolytica* y *P. multocida* en brotes neumónicos se han descrito con mayor frecuencia en el ganado ovino que en el caprino (Jones *et al.*, 1978, 1982; Jones 1989).

Las infecciones mixtas, virus y *Pasteurella spp.* o *Mycoplasma spp.* y *Pasteurella spp.*, inducen los cuadros lesionales más graves en estos animales (Davies *et al.*, 1977, 1981, 1982; Sharp *et al.*, 1978; Al-Darraji *et al.*, 1982). Así, la inoculación experimental de *P. haemolytica* provocó una bronconeumonía purulenta, con presencia de múltiples abscesos con centros necróticos próximos a bronquios, una pleuritis fibrinosa y una bronconeumonía aguda necrotizante cuando se inoculó previamente el virus de Parainfluenza tipo III, (Davies *et al.*, 1981, 1982; Buddle *et al.*, 1984).

La infección conjunta de *M. ovipneumoniae* y *P. haemolytica* indujo una neumonía crónica acompañada, en algunos casos, de pleuritis (Jones *et al.*, 1978). En la neumonía atípica de la oveja, el aislamiento negativo de *P. haemolytica* ha sido interpretado como una rápida eliminación de esta bacteria de las lesiones pulmonares en relación al mismo fenómeno de eliminación del *M. ovipneumoniae* (Gilmour *et al.*, 1982).

En la literatura se describen pocos casos de pasterelosis naturales en el ganado caprino, y también son escasas las pruebas experimentales que demuestren el poder patógeno de la *P. multocida* y de la *P. haemolytica* en esta especie (Mugera y Kramer, 1967; Pegram, 1974; Ojo, 1975; Doutre y Perreau, 1983a; Ngatia *et al.*, 1986; Hayashidani *et al.*, 1988; Ngatia *et al.*, 1989). Se ha descrito la presencia de ambas bacterias y *Mycoplasmas spp.* en animales aparentemente sanos y en animales enfermos.

Doutre y Perreau (1983b) aislaron 3 cepas de *M. arginini*, 21 cepas de *P. multocida* y 2 cepas de *P. haemolytica* de animales asintomáticos. En todos los casos, los aislamientos se realizaron a partir de muestras de senos nasales, laringe y traquea, siendo negativas las muestras procedentes del parénquima pulmonar. De esta forma concluyeron que las neumonías por *Pasteurellas spp.* se deben a la complicación de las lesiones producidas por otros agentes. Igualmente, estas bacterias han sido aisladas de brotes de PNCC clásica, así como de lesiones pulmonares de las que se aislaron *MmmLC* y *Mmc* (Bölske *et al.*, 1989).

Hayashidani *et al.* (1988) comprueban en un brote natural la presencia de fiebre, aumento de la frecuencia respiratoria y tos. También Mugera y Kramer, en 1967 describieron un brote agudo de neumonía causada por *P. haemolytica* que afectó a un total de 20 cabras, muriendo 12 de forma aguda con síntomas respiratorios. Las lesiones encontradas se localizaron en pulmón, pleura y pericardio. El pulmón mostró zonas neumónicas en los lóbulos apicales y medios, con septos interlobulillares engrosados y de aspecto edematoso y fibrinoso, afectando a la pleura de la misma forma. En el estudio histopatológico, los alveolos se encontraron con abundante edema proteináceo junto a linfocitos, neutrófilos, macrófagos alveolares y células epiteliales descamadas. En la pleura se observó una inflamación fibrino-purulenta con focos de necrosis.

En las inoculaciones experimentales, la vía intravenosa induce la aparición de fiebre (>41°C), disnea, aumento de la frecuencia y amplitud respiratorias, aumento del murmullo vesicular y de la frecuencia cardiaca. En la inoculación intratraqueal se observa fiebre (>40°C), depresión, inapetencia, secreciones nasales, estertores pulmonares y aumento del murmullo vesicular (Ngatia *et al.* 1986). En las reproducciones experimentales algunos animales mueren mostrando una pleuroneumonía fibrinosa, con

septos interlobulillares dilatados conteniendo líquido serofibrinoso, bronquios llenos de un exudado gris-amarillento y la pleura cubierta por membranas de fibrina en las zonas más afectadas. El parénquima pulmonar presentó una coloración rojiza y de consistencia firme. Histopatológicamente, la lesión se caracterizó por la presencia de distintas fases evolutivas neumónicas, de distribución lobulillar con afectación de la pleura. En muchos animales se desarrollaron lesiones crónico-proliferativas con engrosamiento de los septos interalveolares conteniendo abundantes leucocitos, concluyéndose que *P. haemolytica* induce lesiones neumónicas fibrinosas (Mugera y Kramer, 1967; Ngatia *et al.*, 1986 y 1989; Hayashidani *et al.*, 1988). La inoculación intratraqueal de una cepa de *P. haemolytica* biotipo T provocó neumonía en algunas cabras, pero estas observaciones son difícilmente interpretables debido a que se produjeron infecciones concomitantes por otros microorganismos como fue la *P. multocida* (Ngatia *et al.*, 1986).

## 2.8. EXPLORACION FISICA Y/O ANALITICA CLINICA DE OTRAS MICOPLASMOSIS EN OTRAS ESPECIES

Wise y Fuller (1975) realizaron un estudio experimental en gallinas con *M. meleagridis* desarrollándose la micoplasmosis sin la presencia de hipoalbuminemia.

Sells (1976) inoculó experimentalmente *M. synoviae* en gallinas observando un aumento de proteínas totales a los 8 días postinoculación, subiendo progresivamente con cada chequeo serológico. Las albúminas disminuyeron a los 8 días postinoculación y continuaron decayendo hasta los 18 y 28 días postinoculación, incrementándose paulativamente hasta alcanzar, a los 48 días postinoculación, niveles similares a los animales controles. Las alfa-globulinas aumentaron durante toda la experiencia. Las beta y gamma-globulinas aumentaron a los 8 días postinoculación alcanzando su pico máximo a los 18 días y permaneciendo elevados durante toda la experiencia.

El Mahi (1979) indujo experimentalmente una Pleuroneumonía Contagiosa Bovina obteniendo en terneros, al primer día postinoculación, una disminución significativa en el recuento de eritrocitos, estabilizándose en niveles similares a los iniciales a los 22 días postinoculación. La hemoglobina y el hematocrito sufrió una disminución significativa el primer día postinoculación; los leucocitos se incrementaron a los 22 días; las plaquetas disminuyeron inicialmente (7 días), elevándose ampliamente a los 17 días, y el fibrinógeno aumentó significativamente a los 22 días. La inoculación en corderos no produjo alteraciones en el recuento de hematíes, ocurriendo igualmente una elevación en el recuento de leucocitos a los 22 días postinoculación; las plaquetas se mantuvieron estables a los 7 días, aumentando significativamente a los 22 días y el fibrinógeno también sufrió una elevación significativa a los 22 días.

## REVISION BIBLIOGRAFICA

Kumar y Chandiramani (1979), tras inocular *Mycoplasma gallisepticum* en gallinas describieron un aumento de los niveles de proteína sérica total y de las gamma-globulinas, así como una disminución en las albúminas y en el ratio A/G, permaneciendo estables las alfa y beta-globulinas.

Chima *et al.* (1980), reprodujeron experimentalmente artritis por *M. bovis* en terneros, observando en los animales no vacunados un aumento significativo del fibrinógeno a los 10 días postinoculación.

El-Sayed *et al.* (1992), estudiando un brote de bronconeumonía enzoótica en ternero (búfalos) de engorde reportaron signos clínicos como fiebre, disnea, descarga nasal mucopurulenta, tos y sonidos respiratorios anormales. Laboratorialmente describieron una anemia microcítica e hipocrómica, leucocitosis/leucopenia, hiperglicemia e hiperglobulinemia. A pesar de aislar *Mycoplasmas spp.* en este brote, también reportaron la presencia de *Actinomyces pyogenes* y *E. coli*.

# **MATERIAL Y METODOS**

### 3.1. ANIMALES.

Para la realización del presente estudio se utilizaron dos lotes de animales:

a.- El primer lote se compuso de 5 cabritos de 1 semana de edad, de raza canaria, que habían ingerido calostro durante las primeras 48 horas de vida, con un peso aproximado de 2.5 a 3 kilos al inicio de la experiencia y procedentes de una granja lechera intensiva y situada en la Aldea de San Nicolás (Gran Canaria), con buenas condiciones sanitarias. Se numeraron y dos días antes de la inoculación se recogieron muestras de exudado nasal, obteniéndose resultados microbiológicos negativos. No se realizaron estudios virológicos.

b.- El segundo lote se compuso de 8 cabritos de raza canaria, de 3-4 meses de edad, con un peso aproximado de 7 a 9 kilos al comienzo de la experiencia y procedente de una explotación intensiva de animales de aptitud lechera, del municipio de Valsequillo (Gran Canaria), con buenas condiciones sanitarias. Los cabritos fueron desparasitados con ivermectina 30 días antes de ser inoculados, se numeraron y mantuvieron en observación durante los 14 días previos a la realización de la inoculación, no detectándose ningún síntoma de enfermedad. Durante este período se recogieron muestras de exudado respiratorio (intranasal) a los 7 días y 1 día pre-inoculación, no aislándose ninguna bacteria patógena. No se realizaron estudios virológicos.

Los animales de 1 semana fueron alimentados con un lactoreemplazante que, según información del fabricante, estaba formado por un 60% de leche desnatada, un 30% de suero reengrasado y el resto a base de concentrado protéico de harina de pescado, almidón gelatinizado de cereales y corrector vitamínico-mineral. El lactoreemplazante contenía un 20% de proteína, un 20% de grasa y aportaba 4500 Kcal. EM/kg.

Los animales de 3-4 meses recibieron una ración *ad libitum* formulada según el programa MIXIT-2, formada por maíz, salvado de trigo, alfalfa deshidratada, pasto verde y desecado, lo que aportaba 0.75 UFL/kg MS y un 17% de proteína bruta. Además, los animales disponían de agua a libre disposición.

Ambos lotes se mantuvieron en locales de la Facultad de Veterinaria, aislados y adecuados para el presente estudio, donde se realizó la inoculación experimental y, y la eutanasia, según el protocolo descrito posteriormente, siendo entonces trasladados a la sala de necropsias de la Facultad de Veterinaria.



### 3.2. INOCULACION EXPERIMENTAL

#### 3.2.1. Vía de inoculación

La vía transtraqueal fué la ruta de elección debido a que en un estudio experimental previo y utilizando los micoplasmas aislados del mismo brote de pleuroneumonía se demostró la mayor eficacia de esa vía, frente a la intraabomasal e intravenosa, para desarrollar la enfermedad (Rodríguez, 1993).

#### 3.2.2. Inóculos

Los cabritos fueron inoculados sucesivamente por las vías intratraqueal e intranasal con una mezcla de los aislados identificados como *Mycoplasma mycoides* subespecie *capri* (*Mmc*) y *Mycoplasma mycoides* subespecie *mycoides* (*Large Colony*) (*MmmLC*).

La dosis administrada a los cabritos de 1 semana fué de 0.5 ml del aislado *Mmc* ( $1 \times 10^8$  UFC/ml) y 0.5 ml del aislado de *MmmLC* ( $1 \times 10^8$  UFC/ml) vía transtraqueal, y de 0.5 ml del aislado de *Mmc* ( $1 \times 10^8$  UFC/ml) y 0.5 ml del aislado de *MmmLC* ( $1 \times 10^8$  UFC/ml) vía intranasal. La dosis administrada a los cabritos de 3-4 meses fué de 1 ml del aislado de *Mmc* ( $1 \times 10^8$  UFC/ml) y 1 ml del aislado de *MmmLC* ( $1 \times 10^8$  UFC/ml) vía intratraqueal; y de 0.5 ml del aislado de *Mmc* ( $1 \times 10^8$  UFC/ml) y 0.5 ml del aislado de *MmmLC* ( $1 \times 10^8$  UFC/ml) vía intranasal. Estos valores se expresan en las tablas I y II.

#### 3.2.3. Eutanasia

La eutanasia de los animales, empleada sólo en los correspondientes al lote II (cabritos de 3-4 meses), ya que los cabritos del lote I murieron por la enfermedad, se realizó mediante sobredosis anestésica (pentobarbital sódico) vía intravenosa. En la tabla II se refleja los momentos en los que los cabritos del lote II fueron eutanasiados. En todos los casos se procedió a la realización de la necropsia reglada en el Servicio de Anatomía Patológica, así como de la recogida de las muestras para el estudio histológico y microbiológico correspondiente.

## MATERIAL Y METODOS

**Tabla I.** Cuadro representativo de la inoculación en los animales del lote I. TT: transtraqueal. IN: intranasal. UFC: Unidades Formadoras de Colonias. hpi: horas postinoculación.

Animal	Edad	Vias	Mycoplasma	Dosis	Muerte
1	1 semana	TT/IN	<i>MmmLC y Mmc</i>	2 ml (1x10 <sup>8</sup> UFC/ml)	36 hpi
2	1 semana	TT/IN	<i>MmmLC y Mmc</i>	2 ml (1x10 <sup>8</sup> UFC/ml)	48 hpi
3	1 semana	TT/IN	<i>MmmLC y Mmc</i>	2 ml (1x10 <sup>8</sup> UFC/ml)	84 hpi
4	1 semana	TT/IN	<i>MmmLC y Mmc</i>	2 ml (1x10 <sup>8</sup> UFC/ml)	60 hpi
5	1 semana	TT/IN	<i>MmmLC y Mmc</i>	2 ml (1x10 <sup>8</sup> UFC/ml)	60 hpi

**Tabla II.** Cuadro de inoculación experimental en los animales del lote II. TT: transtraqueal. IN: intranasal. UFC: Unidades Formadoras de Colonias. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

Animal	Edad	Vias	Mycoplasma	Dosis	Eutanasia
1	3-4 meses	IT/IN	<i>MmmLC y Mmc</i>	3 ml (1x10 <sup>8</sup> UFC/ml)	12 hpi
2	3-4 meses	IT/IN	<i>MmmLC y Mmc</i>	3 ml (1x10 <sup>8</sup> UFC/ml)	24 hpi
3	3-4 meses	IT/IN	<i>MmmLC y Mmc</i>	3 ml (1x10 <sup>8</sup> UFC/ml)	3 dpi
4	3-4 meses	IT/IN	<i>MmmLC y Mmc</i>	3 ml (1x10 <sup>8</sup> UFC/ml)	5 dpi
5	3-4 meses	IT/IN	<i>MmmLC y Mmc</i>	3 ml (1x10 <sup>8</sup> UFC/ml)	12 dpi
6	3-4 meses	IT/IN	<i>MmmLC y Mmc</i>	3 ml (1x10 <sup>8</sup> UFC/ml)	12 dpi
7	3-4 meses	IT/IN	<i>MmmLC y Mmc</i>	3 ml (1x10 <sup>8</sup> UFC/ml)	12 dpi
8	3-4 meses	IT/IN	<i>MmmLC y Mmc</i>	3 ml (1x10 <sup>8</sup> UFC/ml)	12 dpi

### 3.3. ESTUDIO CLINICO

El exámen físico de los animales de ambos lotes se realizó cada 12 horas, comenzando desde varios días antes de la inoculación hasta el final de la experiencia. En la tabla III figura la ficha utilizada para el exámen físico a que fueron sometidos los animales.

Comenzando por el número del cabrito, día del exámen y si era mañana o tarde, el estado general del animal nos revelaba el *estatus* mental (depresión, vivacidad), posibles cambios del comportamiento así como características generales a reseñar. El estado nutricional, en base a la relación muscular/esquelético, orienta hacia posibles adelgazamientos que pudieran ocurrir durante la experiencia. En la piel realizamos el estudio grosero del grado de deshidratación, así como la posibilidad de instauración de cualquier proceso dérmico. En el pelo evaluamos sus características (brillante, liso, mate, quebradizo). La temperatura interna fué tomada en el recto. La frecuencia respiratoria se tomó por auscultación directa del campo pulmonar. La frecuencia cardíaca se obtuvo por auscultación directa del área precordial izquierda. Las mucosas fueron exploradas a nivel conjuntival, deprimiendo el párpado inferior. En los ojos se exploraron, con iluminación directa, la córnea, cámara anterior y uvea anterior, así como la posible instauración de secreciones oculares. La presencia o no de secreciones nasales fueron igualmente anotadas, así como sus características y posible reacción inflamatoria de la mucosa nasal con iluminación directa. La tos fué examinada sin/con estímulo del reflejo tusígeno mediante pellizcamiento traqueal en su tercio medio. El torax se exploró por inspección, palpación, percusión y auscultación del campo pulmonar y cardíaco y de forma bilateral. El aparato digestivo se examinó en su porción abdominal izquierda para los movimientos preestomacales, así como por el lado derecho para el funcionamiento abomasal e intestinal. En el sistema músculo-esquelético se exploró, con el objetivo de detectar posibles afecciones articulares, tendinosas, musculares. Finalmente, en otras observaciones se introdujeron datos clínicos de interés que no hubieran quedado reflejados con anterioridad.

Tabla III. Ficha utilizada en el examen físico.

Cabrito nº: _____	Día: ____ / ____ / ____	Chequeo: _____
Estado general: _____		
Estado nutricional: _____		
Piel y pelo: _____		
Temperatura: _____, _____ ° C		
Frecuencia Respiratoria: _____ r.p.m.		
Frecuencia Cardíaca: _____ l.p.m.		
Mucosas: _____		
Ojos: _____		
Secreción nasal: _____		
Tos: _____		
Torax: Inspección _____		
Percusión _____		
Auscultación _____		
Pulmonar/Cardiaco _____		
Aparato digestivo: Preestómagos _____		
Estómago e intestino _____		
Sistema músculo-esquelético: _____		
Observaciones: _____		
_____		
_____		
_____		
_____		
_____		
_____		

3.4. ESTUDIO BIOPATOLOGICO

Para el estudio de la biopatología clínica se procedió a la extracción periódica de sangre, de la manera que figura en las siguientes tablas.

**Tabla IV.** Animales de 1 semana de edad. hai: horas antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación.

ANIMAL		T O M A D E M U E S T R A S		
n	24 hai	36 hpi	84 hpi	
1	x	x		
2	x	x		
3	x	x	x	
4	x	x		
5	x	x		

**Tabla V.** Animales de 3-4 meses de edad. hai: horas antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

ANIMAL		T O M A D E M U E S T R A S					
n	24 hai	12 hpi	1 dpi	3 dpi	5 dpi	7 dpi	11 dpi
1	x	x					
2	x	x	x				
3	x	x	x	x	x	x	x
4	x	x		x			
5	x	x	x	x	x		
6	x	x		x	x	x	x
7	x	x	x		x	x	x
8	x	x		x	x	x	x

Con la periodicidad descrita en las tablas anteriores se realizaron las tomas de muestras mediante punción en la vena yugular utilizando material estéril y desechable. De esta forma se extrajeron 10 mL. de sangre que dividimos de la siguiente manera:

- 2.5 mL. se depositaron en tubos de poliestireno con EDTA tripotásico como anticoagulante para las pruebas hematológicas

- 3 mL. fueron vertidos en tubos conteniendo silicona, (venoject), para su posterior centrifugado a 3000 r.p.m. durante 10 minutos para la obtención del suero sanguíneo. Este suero se separó en partes alícuotas y fué congelado a - 80°C hasta el momento de su utilización en la determinación de la bioquímica sérica.

- 4.5 mL. se introdujeron en tubos comerciales conteniendo citrato sódico al 3.8%, a concentración de una parte de citrato sódico 0.11 mol/L y nueve partes de sangre. Inmediatamente a la extracción de sangre se procedió a la centrifugación (3000 r.p.m. durante 10 minutos), congelándose hasta su utilización en la investigación del sistema de la coagulación.

### 3.4.1.- PARAMETROS HEMATOLOGICOS

Los recuentos de eritrocitos, leucocitos, plaquetas, hemoglobina, hematocrito e índices hematimétricos fueron realizados con un contador hematológico automático SYSMEX F-800, siguiendo las indicaciones del fabricante.

El recuento diferencial de leucocitos se determinó sobre extensiones sanguíneas teñidas con la técnica de May Grünwald - Giemsa, contando un total de 200 células blancas.

Para el estudio del sistema de la coagulación y antes de analizar los animales de la experiencia y siguiendo las recomendaciones de Dodds (1980) se escogieron 20 animales aparentemente sanos, 10 de edad similar al lote I y los otros 10 al lote II, cuyos plasmas fueron utilizados como controles.

El Tiempo de Protrombina (TP) fué realizado por los métodos standards utilizando Simplastin (General Diagnostics, Organon Teknika Co, NC) en un coagulómetro semiautomático AMELUNG KC-4A (Amelung GMBH West Germany).

El Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPA) fué determinado utilizando sílice micronizado como estimulante y medido en un coagulómetro

automático ACL-300 (IL, Instruments Laboratory, Milano), de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

El Fibrinógeno fué determinado usando el método de Clauss (1957).

La actividad de la Antitrombina III fué estudiado mediante un sustrato cromogénico (CBS 34.18) utilizando un coagulómetro automático ACL-300, de acuerdo con las recomendaciones del fabricante

### 3.4.2. PARAMETROS BIOQUIMICOS

Las determinaciones séricas se realizaron utilizando el sistema automatizado HITACHI 717 (Boehringer Mannheim), empleando los reactivos comerciales del mismo laboratorio y del laboratorio Menarini exclusivamente para la investigación del magnesio, de acuerdo con las indicaciones propuestas por los fabricantes.

Como calibrador y control de calidad hemos utilizado el correspondiente para sistemas automáticos, Precinorm U y Precipath U (Boehringer Mannheim).

Se determinó por estos sistemas:

Proteínas totales  
Glucosa  
Urea  
Lactato deshidrogenasa (LDH)  
Creatin fosfoquinasa (CK)  
Aspartato aminotransferasa (AST)  
Alanino aminotransferasa (ALT)  
Fosfatasa alcalina (FA)  
Gamma glutamil transferasa (GGT)  
Bilirrubina total  
Creatinina  
Calcio  
Fósforo  
Hierro  
Sodio  
Potasio  
Cloro

## MATERIAL Y METODOS

Para el estudio de las diferentes fracciones protéicas se procedió mediante electroforesis en acetato de celulosa (cellogel) con aparatos registrados ATOM. Se siguió el sistema de semimicroelectroforesis, con fuente de alimentación, puente de 8.5 cms. y voltaje de 200 V. durante 35 minutos. Finalmente se procedió a fotodensitometría con lo que se obtuvieron las curvas de las fracciones protéicas.

### 3.4.3. ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO

Tanto a los animales muertos (lote I) como los eutanasiados periódicamente (lote II) se le practicó una necropsia reglada mediante la apertura de todas las cavidades y recogidas de datos de los distintos órganos, con una especial atención sobre el aparato respiratorio.

Se recogieron muestras de todos los órganos y fueron fijadas mediante inmersión en formol tamponado al 10% para su posterior inclusión en parafina. De los bloques se obtuvieron cortes de 3-4 micras que fueron teñidos rutinariamente con Hematoxilina-Eosina, Giemsa y P.A.S. para el correspondiente estudio histológico.

### 3.4.4. ESTUDIO MICROBIOLOGICO

De los animales necropsiados se remitieron muestras de tejidos al laboratorio de Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Veterinaria de la ULPGC para su correspondiente estudio microbiológico.

### 3.4.5. ESTUDIO ESTADISTICO

Los datos fueron procesados con el programa informático de estadística SIGMA, HORUS HARDWARE, S.A., realizando un contraste bilateral de las medias de los datos mensurables obtenidos en los chequeos clínicos y analíticos, investigando si existían diferencias estadísticamente significativas durante toda la experiencia.



# RESULTADOS

## **4.1.- RESULTADOS DEL LOTE I.**

### **4.1.1.- ESTUDIO CLINICO**

#### **4.1.1.1.- ESTADO GENERAL**

El estado general de los cabritos era bueno antes del comienzo de la experiencia. A las 12 hpi los animales enfermaron y presentaron un cuadro clínico súbito con anorexia, debilidad, obnubilación sensorial y decúbito, proceso que continuó aumentando en intensidad hasta el punto de morir un animal a las 24 hpi, tres más a las 48 hpi y el último es eutanasiado en condiciones agónicas a los 4 dpi.

#### **4.1.1.2.- ESTADO NUTRICIONAL**

El estado nutricional fué desmejorando en concordancia con el estado general y en función de la gravedad de los signos, desarrollándose una anorexia súbita y bastante intensa. Solamente en un animal se mantuvo un apetito ligero; los cuatro cabritos restantes no recuperaron el apetito hasta el momento de su muerte.

#### **4.1.1.3.- PIEL Y PELO**

A las 24 hpi aproximadamente el pelo sufrió un proceso importante de matidez y poco asentamiento, observándose quebradizo y erizado. La piel mostraba claros signos de deshidratación.

#### **4.1.1.4.- MUCOSAS**

Las mucosas, a las 36-48 hpi, se mostraron bastante pálidas, con evidentes diferencias con respecto al aspecto que presentaban al inicio de la experiencia.

#### **4.1.1.5.- OJOS**

A nivel ocular no pudimos observar secreciones, más bien sequedad corneal y aspecto de "ojo seco". Las estructuras oculares se mantuvieron normales.

#### 4.1.1.6.- SECRECIONES NASALES

Las secreciones nasales fueron escasas, pero la rinorrea se manifestaba acompañando a los movimientos respiratorios.

#### 4.1.1.7.- TOS

La tos apareció de forma espontánea y provocada, tos que en poco tiempo se tornó húmeda y productiva.

#### 4.1.1.8.- TORAX

Por inspección encontramos disnea y refuerzo abdominal respiratorio muy evidente, escuchándose sonidos claros de exudados respiratorios.

A la palpación se apreciaban *frémitos* debido a los *estertores pulmonares* pero no de posible *roce pleural*.

La percusión reveló un sonido bastante *macizo* en toda el área pulmonar, aumentado la macidez en la zona de grandes bronquios.

Con la auscultación se captaba un aumento del *murmullo vesicular*, del *sonido bronquial* así como la presencia de *estertores pulmonares*. La auscultación cardiaca no reveló datos de interés.

#### 4.1.1.9.- APARATO DIGESTIVO

La exploración del aparato digestivo fué muy dificultosa dada la corta edad de los animales y el evidente proceso respiratorio. Los animales no mostraron diarrea.

#### 4.1.1.10.- SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

Los datos más característicos fueron la debilidad, decúbito, extremidades más frías que el cuerpo y cuando tratábamos de que el animal se apoyara sobre sus extremidades éstas no respondían, permaneciendo semiflexionadas e inertes.

## RESULTADOS

4.1.1.11.- **TEMPERATURA.** Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
- 36 hai (M)	38.90	0.201	0.089	38.7	39.2	5
- 24 hai (T)	39.01	0.253	0.115	38.8	39.4	5
- 12 hai (M)	38.68	0.258	0.115	38.4	39.1	5
INOCULAC.(T)	39.12	0.697	0.312	37.9	39.6	5
12 hpi (M)	37.68	1.047	0.468	36.3	39.0	5
24 hpi (T)	40.42	0.580	0.259	39.5	41.0	5
2 dpi (M)	39.82	0.602	0.301	39.0	40.4	4
2 dpi (T)	40.4	0.688	0.344	39.9	41.4	4
3 dpi (M)*	41.4					1
3 dpi (T)*	41.0					1
4 dpi (M)*	38.8					1

Temperatura rectal (°C). hai: horas antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi.: días postinoculación. \*: valores del único animal vivo. M: valor de la mañana. T: valor de la tarde.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

Con respecto a los valores iniciales resultaron significativas las variaciones a las 12 horas ( $p < 0.05$ ), 24 horas ( $p < 0.05$ ) y 48 horas ( $p < 0.05$ ).

4.1.1.12.- **FRECUENCIA CARDIACA.** Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
- 36 hai (M)	170	9	4	160	180	5
- 24 hai (T)	175	19	8	148	200	5
- 12 hai (M)	177	15	7	160	200	5
INOCULAC.(T)	175	27	12	136	200	5
12 hpi (M)	180	14	6	160	200	5
24 hpi (T)	179	19	9	160	200	5
2 dpi (M)	180	14	7	168	200	4
2 dpi (T)	190	11	6	180	200	4
3 dpi (M)*	180					1
3 dpi (T)*	200					1
4 dpi (M)*	160					1

Frecuencia cardíaca (latidos / minuto). hai: horas antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi.: días postinoculación. \*: valores del único animal vivo. M: valor de la mañana. T: valor de la tarde.

#### SIGNIFICACION ESTADISTICA

Con referencia a los valores iniciales sólo encontramos un aumento casi significativo ( $p < 0.1$ ) a las 24 hpi.

4.1.1.13.- **FRECUENCIA RESPIRATORIA.** Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
- 36 hai (M)	38	7	3	28	48	5
- 24 hai (T)	39	9	4	26	48	5
- 12 hai (M)	38	6	3	32	48	5
INOCULAC.(T)	40	12	5	24	52	5
12 hpi (M)	48	12	5	36	64	5
24 hpi (T)	55	13	6	40	72	5
2 dpi (M)	60	40	20	40	120	4
2 dpi (T)	51	9	4	40	60	4
3 dpi (M)*	48					1
3 dpi (T)*	60					1
4 dpi (M)*	44					1

Frecuencia respiratoria (movimientos respiratorios / minuto). hai: horas antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi.: días postinoculación. \*: valores del único animal vivo. M: valor de la mañana. T: valor de la tarde.

#### SIGNIFICACION ESTADISTICA

No se observan modificaciones estadísticamente significativas a lo largo de la experiencia.

## 4.1.2.- ESTUDIO BIOPATOLOGICO

### 4.1.2.1.- DETERMINACIONES HEMATOLOGICAS

El estudio de los resultados se estableció entre los muestreos establecidos antes de la inoculación y a las 48 horas, ya que posteriormente sólo sobrevive un animal no pudiendo ser estudiado estadísticamente.

#### 4.1.2.1.1.- SERIE BLANCA

4.1.2.1.1.1.- LEUCOCITOS TOTALES. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	16800	2111.8	944.45	14200	19900	5
36 hpi	9000	6080.7	2719.4	3900	17200	5
84 hpi*	5200					1

Recuento de leucocitos totales circulantes( $\mu$ L). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

#### SIGNIFICACION ESTADISTICA

Se encontraron diferencias significativas ( $p < 0.05$ ).

4.1.2.1.1.2.- LINFOCITOS. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	4784.4	1007.2	450.4	3287	5970	5
36 hpi	1437	653.6	292.3	690	2070	5
84 hpi*	780					1

Recuento de linfocitos circulantes( $\mu$ L). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

SIGNIFICACION ESTADISTICA. Se observaron diferencias significativas ( $p < 0.001$ )

## RESULTADOS

4.1.2.1.1.3.- **NEUTROFILOS SEGMENTADOS.** Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	11466.8	1861.4	832.4	9230	13840	5
36 hpi	7563	5679.6	2539.9	3120	15480	5
84 hpi*	4420					1

Recuento de neutrófilos segmentados ( $\mu\text{L}$ ). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

No se detectaron diferencias significativas

4.1.2.1.1.4.- **NEUTROFILOS CAYADOS.** Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	262.6	192.6	86.1	0	518	5
36 hpi	0			0	0	5
84 hpi*	0					1

Recuento de neutrófilos cayados ( $\mu\text{L}$ ). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

Se obtuvieron diferencias significativas ( $p < 0.05$ )



## RESULTADOS

4.1.2.1.1.5.- **MONOCITOS**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	91.2	138.9	62.1	0	314	5
36 hpi	0			0	0	5
84 hpi*	0					1

Recuento de monocitos ( $\mu\text{L}$ ). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

No se obtuvieron diferencias significativas

4.1.2.1.1.6.- **EOSINOFILOS**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	194.8	222.1	99.3	0	518	5
36 hpi	110	245.9	110	0	550	5
84 hpi*	0					1

Recuento de eosinófilos circulantes ( $\mu\text{L}$ ). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

No se observaron diferencias significativas

## RESULTADOS

### 4.1.2.1.2.- SERIE ROJA

4.1.2.1.2.1.- **HEMATIES**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	7.79	0.438	0.196	7.25	8.4	5
36 hpi	7.05	0.371	0.165	6.5	7.5	5
84 hpi*	5.39					1

Recuento de hematíes circulantes ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ ). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

Se observaron diferencias significativas ( $p < 0.05$ )

4.1.2.1.2.2.- **HEMOGLOBINA**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	9.54	0.433	0.194	9.1	10.1	5
36 hpi	8.42	1.601	0.715	6	10.4	5
84 hpi*	7.1					1

Niveles de hemoglobina (g/dL). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

No se detectaron diferencias significativas

## RESULTADOS

4.1.2.1.2.3.- **HEMATOCRITO**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	30.2	1.789	0.8	28	33	5
36 hpi	26.8	5.357	2.39	19	34	5
84 hpi*	24					1

Valor hematocrito (%). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

No se obtuvieron diferencias significativas

### 4.1.2.1.2.4.- INDICES HEMATIMETRICOS DE WINTROBE

- **VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	38.8	2.11	0.942	35.7	41.5	5
36 hpi	37.9	5.48	2.453	29.9	45.3	5
84 hpi*	44.5					1

Volumen corpuscular medio (fL). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

## RESULTADOS

- HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MEDIA. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	12.2	1.05	0.469	11	13.9	5
36 hpi	11.86	1.68	0.755	9.2	13.8	5
84 hpi*	13.2					1

Hemoglobina corpuscular media (pg). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

- CONCENTRACION DE HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MEDIA. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	31.68	2.51	1.122	30	36.1	5
36 hpi	31.42	0.58	0.263	30.6	32.1	5
84 hpi*	29.6					1

Concentración de hemoglobina corpuscular media (g/dL). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

No se observaron diferencias significativas en ninguno de los índices de Wintrobe.

4.1.2.1.3.- SISTEMA DE LA COAGULACION

4.1.2.1.3.1.- **TIEMPO DE PROTROMBINA.** Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	31	3.38	1.51	28.5	36.9	5
36 hpi	65.5	31.57	14.12	38.6	118.5	5
84 hpi*	147.8					1

Tiempo de protrombina (s). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

SIGNIFICACION ESTADISTICA

Se detectó un aumento significativo ( $p < 0.1$ )

4.1.2.1.3.2.- **TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA (TTPA).** Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	27.5	0.98	0.44	26.2	28.8	5
36 hpi	41.8	10.85	4.85	28.5	58.6	5
84 hpi*	99.5					1

Tiempo de tromboplastina parcial activada (s). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

SIGNIFICACION ESTADISTICA

Se observó un aumento significativo ( $p < 0.05$ )

## RESULTADOS

4.1.2.1.3.3.- **ANTITROMBINA III (ATIII)**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	89.2	10.47	4.68	77	100	5
36 hpi	81.8	16.60	7.42	65	103	5
84 hpi*	62					1

Antitrombina III (% de actividad con respecto al plasma normal humano). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

No hubo diferencias significativas

4.1.2.1.3.4.- **FIBRINOGENO**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	5.87	0.62	0.28	4.93	6.38	5
36 hpi	4.69	0.78	0.34	3.67	5.57	5
84 hpi*	3.67					1

Valores del fibrinógeno (g/dL). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

Se observó un descenso significativo ( $p < 0.01$ ).

## RESULTADOS

4.1.2.1.3.5.- **PLAQUETAS.** Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	582	175.4	784.5	420	810	5
36 hpi	225	70.8	31.7	146	324	5
84 hpi*	13					1

Recuento de plaquetas ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

Hubo un descenso significativo ( $p < 0.01$ ).

4.1.2.2.- **PARAMETROS BIOQUIMICOS**

4.1.2.2.1.- *QUIMICA CLINICA*

4.1.2.2.1.1.- **PROTEINAS TOTALES.** Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	5.06	0.16	0.074	4.8	5.2	5
36 hpi	4.98	0.16	0.073	4.7	5.1	5
84 hpi*	4.15					1

Proteínas séricas totales (g/dL). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

SIGNIFICACION ESTADISTICA

No se detectan diferencias significativas

4.1.2.2.1.2.- **ALBUMINAS.** Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla :

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	2.95	0.203	0.09	2.7	3.15	5
36 hpi	2.8	0.378	0.17	2.17	3.13	5
84 hpi*	2.2					1

Niveles de albúminas séricas (g/dL). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

SIGNIFICACION ESTADISTICA

No se observan diferencias significativas.



4.1.2.2.1.3.- GLOBULINAS

- ALFA-GLOBULINAS. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	0.67	0.105	0.047	0.52	0.79	5
36 hpi	0.59	0.111	0.049	0.5	0.77	5
84 hpi*	0.52					1

Niveles de alfa-globulinas (g/dL). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

SIGNIFICACION ESTADISTICA

No se obtuvieron diferencias significativas

- BETA-1-GLOBILINAS. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	0.76	0.074	0.033	0.69	0.85	5
36 hpi	0.75	0.076	0.034	0.66	0.83	5
84 hpi*	0.70					1

Niveles de beta-1-globulinas (g/dL). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos referentes al único animal vivo.

SIGNIFICACION ESTADISTICA

No se obtuvieron diferencias significativas

## RESULTADOS

- **BETA-2-GLOBILINAS.** Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	0.43	0.069	0.030	0.34	0.52	5
36 hpi	0.38	0.090	0.040	0.28	0.50	5
84 hpi*	0.32					1

Niveles de beta-2-globulinas (g/dL). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

No se observaron diferencias significativas

- **GAMMA-GLOBULINAS.** Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	0.3	0.032	0.014	0.25	0.34	5
36 hpi	0.46	0.358	0.160	0.24	1.09	5
84 hpi*	0.41					1

Niveles de gamma-globulinas (g/dL). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

Las diferencias fueron no significativas

## RESULTADOS

4.1.2.2.1.4.- **GLUCOSA**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	70.8	15.97	7.14	47	91	5
36 hpi	29.4	10.04	4.49	17	44	5
84 hpi*	21					1

Niveles de glucosa (mg/dL). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

Se detectó una disminución significativa ( $p < 0.01$ )

4.1.2.2.1.5.- **UREA**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	33.4	6.73	3.01	24	42	5
36 hpi	50.2	9.09	4.07	41	63	5
84 hpi*	92					1

Niveles de urea (mg/dL). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

El aumento fué significativo ( $p < 0.05$ )

## RESULTADOS

4.1.2.2.1.6.- **CREATININA**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	0.43	0.08	0.03	0.37	0.57	5
36 hpi	0.66	0.26	0.12	0.45	1.1	5
84 hpi*	0.71					1

Niveles de creatinina (mg/dL). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

No se observaron diferencias significativas

4.1.2.2.1.7.- **COLESTEROL**. Los resultados quedan expresados en la tabla siguiente:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	100.6	31.18	13.94	67	144	5
36 hpi	90.8	18.38	8.22	69	111	5
84 hpi*	57					1

Niveles de colesterol (mg/dL). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

No se observaron diferencias significativas

## RESULTADOS

4.1.2.2.1.8.- **TRIGLICERIDOS**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	28.2	9.52	4.26	17	40	5
36 hpi	29.2	16.75	7.49	9	54	5
84 hpi*	25					1

Niveles de triglicéridos (mg/dL). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos referentes al único animal vivo.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

No se observaron diferencias significativas

4.1.2.2.1.9.- **BILIRRUBINA TOTAL**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	0.34	0.16	0.072	0.12	0.56	5
36 hpi	0.72	0.32	0.143	0.36	1.12	5
84 hpi*	0.90					1

Niveles de bilirrubina total (mg/dL). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

Se apreció un aumento significativo ( $p < 0.05$ )

4.1.2.2.2.- *ENZIMOLOGIA CLINICA*

4.1.2.2.2.1.- **ASPARTATO AMINO TRANSFERASA (AST)**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	139	42.53	19.02	96	204	5
36 hpi	315.6	316.21	141.42	107	864	5
84 hpi*	159					1

Niveles de la AST (U/L). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

SIGNIFICACION ESTADISTICA

No se observaron diferencias significativas

4.1.2.2.2.2.- **ALANINO AMINO TRANSFERASA (ALT)**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	20.4	13.13	5.87	10	41	5
36 hpi	29.6	19.55	8.74	13	60	5
84 hpi*	61					1

Niveles de la ALT (U/L). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

SIGNIFICACION ESTADISTICA

No se observaron diferencias significativas

## RESULTADOS

4.1.2.2.2.3.- **LACTATO DESHIDROGENASA (LDH)**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	828.6	114.98	51.42	647	920	5
36 hpi	1004.6	300.45	134.37	677	1488	5
84 hpi*	1216					1

Niveles de la LDH (U/L). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

No se observaron diferencias significativas

4.1.2.2.2.4.- **FOSFATASA ALCALINA (FA)**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	655.6	211.2	94.4	337	896	5
36 hpi	448.2	204.2	91.3	214	775	5
84 hpi*	280					1

Niveles de la FA (U/L). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

No se observaron diferencias significativas

## RESULTADOS

4.1.2.2.2.5.- **CREATIN FOSFOQUINASA (CK)**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	313.8	63.7	28.5	250	401	5
36 hpi	370.8	117.8	52.7	300	580	5
84 hpi*	514					1

Niveles de la CK (U/L). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

No se observaron diferencias significativas

4.1.2.2.2.6.- **GAMMA GLUTAMIL TRANSFERASA (GGT)**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	49.4	7.67	3.43	40	58	5
36 hpi	82.2	69.43	31.05	43	206	5
84 hpi*	51					1

Niveles de la GGT (U/L). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

No se observaron diferencias significativas



## RESULTADOS

4.1.2.2.2.7.- **AMILASA**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	70.8	34.44	15.40	26	120	5
36 hpi	79.8	47.95	21.44	33	144	5
84 hpi*	48					1

Niveles de la amilasa (U/L). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

No se observaron diferencias significativas

4.1.2.2.3.- *ELECTROLITOS SERICOS*

4.1.2.2.3.1.- **CALCIO**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	10.13	0.64	0.28	9.42	11.07	5
36 hpi	8.74	0.74	0.33	7.45	9.27	5
84 hpi*	6.88					1

Niveles de calcio (mg/dL). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

SIGNIFICACION ESTADISTICA

Se encontraron diferencias significativas ( $p < 0.05$ )

4.1.2.2.3.2.- **FOSFORO**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	10.50	0.51	0.23	9.67	11.05	5
36 hpi	8.46	0.57	0.25	7.45	8.85	5
84 hpi*	7.78					1

Niveles de fósforo (mg/dL). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

SIGNIFICACION ESTADISTICA

Se detectaron diferencias significativas ( $p < 0.001$ )

## RESULTADOS

4.1.2.2.3.3.- **HIERRO**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	103	41.7	18.6	60	180	5
36 hpi	42	34.5	15.4	17	93	5
84 hpi*	12					1

Niveles de hierro ( $\mu\text{g/dL}$ ). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

Se observó un descenso significativo ( $p < 0.05$ )

4.1.2.2.3.4.- **SODIO**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	151.4	3.6	1.6	148	157	5
36 hpi	148.4	2.7	1.2	145	152	5
84 hpi*	148					1

Niveles de sodio (mEq/L). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

No se observaron diferencias significativas

## RESULTADOS

4.1.2.2.3.5.- **POTASIO**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	5.62	0.80	0.35	4.9	6.73	5
36 hpi	4.43	0.27	0.12	4.01	4.67	5
84 hpi*	3.25					1

Niveles de potasio (mEq/L). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

Se observó una disminución significativa ( $p < 0.05$ )

4.1.2.2.3.6.- **CLORO**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	128.4	15.1	6.7	112	153	5
36 hpi	131	10.2	4.6	115	142	5
84 hpi*	114					1

Niveles de cloro (mEq/L). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

No se observaron diferencias significativas

## RESULTADOS

4.1.2.2.3.7.- **MAGNESIO.** Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	2.14	0.15	0.06	2.0	2.3	5
36 hpi	1.91	0.07	0.03	1.8	2.0	5
84 hpi*	1.8					1

Niveles de magnesio (mg/dL). Control: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. \*: datos del único animal vivo.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

No se observaron diferencias significativas

### 4.1.3.- ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO

#### 4.1.3.1.- RESULTADOS MACROSCOPICOS

Todos los cabritos de una semana de edad murieron entre las 36 y las 90 hpi. Las características lesionales macroscópicas más relevantes fueron las de un cuadro congestivo-hemorrágico generalizado, con presencia de líquido serofibrinoso en la cavidad torácica y abdominal. Igualmente se observó una serositis serofibrinosa moderada en órganos como el pulmón, corazón, hígado y bazo.

#### 4.1.3.2.- RESULTADOS MICROSCOPICOS

##### Cabrito N° 1, muerto a las 36 hpi

Pulmón. Se observó una bronconeumonía purulenta de patrón lobulillar en la que se observaban abundantes neutrófilos y macrófagos alveolares. Los bronquios y bronquiolos estaban rellenos de células epiteliales descamadas, macrófagos y neutrófilos. Los septos interalveolares estaban engrosados en muchas áreas. Los septos interlobulillares se encontraban dilatados por la presencia de edema y algunos leucocitos. La imagen más característica fué la gran cantidad de microtrombos en la luz de vasos sanguíneos de distinto calibre, que en muchos casos ocluían los vasos de pequeño calibre, constituyendo una microtrombosis diseminada.

Bazo. Se observó una esplenitis purulenta multifocal aguda.

##### Cabrito N° 2, muerto a las 48 hpi

Pulmón. Presencia de una neumonía intersticial difusa con leucocitostasia marcada en los septos interalveolares.

Bazo. Se observó una esplenitis purulenta multifocal aguda.

##### Cabrito N° 3, muerto a las 90 hpi

Pulmón. Presentó lesiones de neumonía intersticial difusa con zonas atelectásicas y enfisematosas. Igualmente se observaron trombos en vasos de pequeño calibre.

Bazo. Esplenitis purulenta multifocal aguda. Presencia de microabscesos distribuidos regularmente por todo el parénquima esplénico, localizándose preferentemente en las áreas marginales.

Punto de inoculación. Celulitis purulenta difusa.

Riñón. Presencia de microabscesos en la médula renal.

**Cabrito N° 4, muerto a las 60 hpi**

Pulmón. Presencia de una neumonía intersticial difusa con leucocitostasia marcada en los septos interalveolares.

Bazo. Esplenitis purulenta multifocal aguda.

Punto de inoculación. Celulitis y miositis purulenta difusa.

Hígado. Leucocitostasia moderada en los sinusoides hepáticos.

**Cabrito N° 5, muerto a las 60 hpi**

Pulmón. Presentó una neumonía intersticial difusa con leucocitostasia en los septos interalveolares.

Bazo. Esplenitis purulenta multifocal aguda.

**4.1.4.- ESTUDIO MICROBIOLÓGICO**

De las muestras orgánicas remitidas para el estudio microbiológico se reaislaron los micoplasmas inoculados al inicio de la experiencia.

## **14.2.- RESULTADOS DEL LOTE II**

### **4.2.1.- ESTUDIO CLINICO**

#### **4.2.1.1.- ESTADO GENERAL**

El estado general de los animales era bueno al inicio de la experiencia, con presentación progresiva de la enfermedad durante los 3-4 primeros dpi y, finalmente, una fase de meseta y/o lenta recuperación hasta el momento de la eutanasia.

#### **4.2.1.2.- ESTADO NUTRICIONAL**

El estado nutricional acompañó al estado general, observándose una anorexia marcada a partir de las primeras 12-24 hpi, recuperando el apetito a partir de las 48 hpi, manteniéndose ya durante toda la experiencia.

#### **4.2.1.3.- PIEL Y PELO**

En general no se apreciaron cambios importantes en piel y pelo.

#### **4.2.1.4.- MUCOSAS**

No hubo diferencias reseñables durante la experiencia, manteniéndose similar el color y características apreciadas antes de la inoculación.

#### **4.2.1.5.- OJOS**

En varios casos se apreciaron fenómenos de epífora y secreciones oculares seromucosas y mucosas no alterando, aparentemente, las estructuras oculares.

#### **4.2.1.6.- SECRECIONES NASALES**

Las secreciones nasales fueron generalizadas, apareciendo sobre los 2-3 dpi y con un aspecto progresivamente seroso, seromucoso y mucoso.



#### 4.2.1.7.- TOS

La tos apareció de forma espontánea y provocada a las pocas horas de la inoculación, tos que progresivamente fué siendo productiva, húmeda y de aspecto mucoso en los casos en que se lograba la expectoración.

#### 4.2.1.8.- TORAX

A la inspección se pudo apreciar una disnea y refuerzo abdominal respiratorio en los animales desde las primeras 24-48 hpi, disnea que se mantuvo con ligeras mejorías hasta el final de la experiencia.

A la palpación se pudo notar los *frémitos* por los *estertores bronquiales* pero no de posible *roce pleural*.

La percusión revelaba el típico sonido *claro pulmonar* en las zonas más alejadas del pulmón, así como un sonido más macizo en la zona de los grandes bronquios.

Con la auscultación se escuchaba un aumento del *murmullo vesicular*, del *sonido bronquial* así como la presencia de los estertores a lo largo de la experiencia.

La exploración cardíaca se mantuvo dentro de los valores normales.

#### 4.2.1.9.- APARATO DIGESTIVO

La exploración del aparato digestivo no reveló ningún dato de importancia, sólo ligero estasis ruminal en las fases de anorexia y un aumento de los borborigmos intestinales en aquellos animales (3) en que se presentó la diarrea, fenómenos que ocurrieron a partir de los 3 dpi.

#### 4.2.1.10.- SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

No hubo hallazgos reseñables en el sistema musculo-esquelético, sólo ligero adelgazamiento de los animales. No se detectó artritis, cojera o dolor muscular.

## RESULTADOS

4.2.1.11.- **TEMPERATURA.** Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
36 hai (M)	38.91	0.250	0.088	38.6	39.4	8
24 hai (T)	39.50	0.292	0.103	39.2	40.0	8
12 hai (M)	39.00	0.327	0.115	38.6	39.5	8
INOCULAC (T)	39.39	0.339	0.120	38.7	39.8	8
12 hpi (M)	39.00	0.316	0.119	38.6	39.5	7
24 hpi (T)	38.63	0.480	0.196	38.1	39.1	6
2 dpi (M)	38.68	0.444	0.181	38.1	39.3	6
2 dpi (T)	39.38	0.708	0.289	38.4	40.3	6
3 dpi (M)	39.38	0.339	0.120	38.3	39.5	6
3 dpi (T)	39.38	0.589	0.263	38.8	40.3	5
4 dpi (M)	38.70	0.463	0.207	38.1	39.3	5
4 dpi (T)	39.46	0.541	0.242	38.9	40.1	5
5 dpi (M)	38.82	0.661	0.295	37.9	39.7	5
5 dpi (T)	39.62	0.708	0.354	39.1	40.6	4
6 dpi (M)	38.90	0.571	0.285	38.2	39.5	4
6 dpi (T)	40.0	0.605	0.302	39.3	40.6	4
7 dpi (M)	38.82	0.607	0.303	38.1	39.5	4
7 dpi (T)	39.39	0.339	0.120	38.3	40	4
8 dpi (M)	39.18	0.897	0.366	37.9	40.4	4
8 dpi (T)	39.39	0.339	0.120	37.9	40	4
9 dpi (M)	39.32	0.892	0.446	38.3	40.4	4
9 dpi (T)	39.52	0.848	0.424	38.7	40.5	4
10 dpi(M)	39.22	0.818	0.409	38.5	40.2	4
10 dpi(T)	39.91	0.573	0.286	39.2	40.6	4
11 dpi(M)	39.55	0.624	0.312	38.8	40.4	4

Temperatura (°C). Valores tomados cada 12 horas. hai.: horas antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi.: días postinoculación. (M): temperatura de la mañana. (T): temperatura de la tarde.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

Sólo se encontraron diferencias significativas entre las temperaturas de la tarde inmediatamente antes de la inoculación y a las 24 hpi ( $p < 0.01$ ). Resultaron casi significativas ( $p < 0.1$ ) las diferencias entre las temperaturas de la tarde a las 24 y 48 hpi.

## RESULTADOS

4.2.1.12.- **FRECUENCIA RESPIRATORIA** . Los resultados se exponen en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
36 hai (M)	32	2.64	0.934	28	36	8
24 hai (T)	31	2.71	0.951	28	36	8
12 hai (M)	32	3.54	1.253	28	38	8
INOCULAC (T)	32	5.28	1.868	24	36	8
12 hpi (M)	32	7.65	2.895	24	40	7
1 dpi (T)	33	5.88	2.403	24	40	6
2 dpi (M)	37	3.93	1.605	32	44	6
2 dpi (T)	32	6.97	2.848	24	44	6
3 dpi (M)	35	5.46	2.231	28	44	6
3 dpi (T)	31	6.57	2.939	24	40	5
4 dpi (M)	28	5.65	2.529	24	36	5
4 dpi (T)	36	12.36	5.528	24	52	5
5 dpi (M)	30	4.56	2.039	24	36	5
5 dpi (T)	40	11.59	5.795	28	56	4
6 dpi (M)	35	8.69	4.349	24	44	4
6 dpi (T)	44	12.65	6.320	28	56	4
7 dpi (M)	43	13.21	6.608	28	56	4
7 dpi (T)	38	7.37	3.011	28	48	4
8 dpi (M)	44	14.88	6.075	28	64	4
8 dpi (T)	33	5.77	2.886	28	38	4
9 dpi (M)	33	6.40	3.201	28	40	4
9 dpi (T)	32	4.32	2.163	28	38	4
10 dpi (M)	34	4.43	2.210	30	40	4
10 dpi (T)	33	7.02	3.511	26	40	4
11 dpi (M)	33	4.16	2.082	28	38	4

Frecuencia respiratoria (movimientos respiratorios/minuto). Valores tomados cada 12 horas. hai.: horas antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. Dpi: días postinoculación. (T): Medición por la tarde. (M): Medición por la mañana.  
**SIGNIFICACION ESTADISTICA.** No se observaron diferencias significativas

## RESULTADOS

4.2.1.13.- **FRECUENCIA CARDIACA.** Los resultados se expresan en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
36 hai (M)	108	15.67	5.543	86	132	8
24 hai (T)	123	23.34	8.257	86	152	8
12 hai (M)	118	23.31	8.244	80	146	8
INOCULAC (T)	120	26.79	9.471	80	152	8
12 hpi (M)	108	26.43	9.990	80	140	7
1 dpi (T)	122	23.83	9.729	92	152	6
2 dpi (M)	115	21.26	8.682	80	136	6
2 dpi (T)	128	41.41	16.907	80	200	6
3 dpi (M)	129	20.50	8.369	100	156	6
3 dpi (T)	121	19.67	8.801	96	144	5
4 dpi (M)	103	19.05	8.522	84	128	5
4 dpi (T)	120	25.77	11.524	92	152	5
5 dpi (M)	134	25.23	11.285	96	160	5
5 dpi (T)	143	17.39	8.698	128	168	4
6 dpi (M)	121	16.77	8.386	96	132	4
6 dpi (T)	137	23.63	11.818	104	156	4
7 dpi (M)	132	35.47	17.742	80	160	4
7 dpi (T)	140	26.65	10.881	100	172	4
8 dpi (M)	141	20.96	8.558	112	164	4
8 dpi (T)	143	8.24	4.123	136	152	4
9 dpi (M)	131	11.49	5.744	116	140	4
9 dpi (T)	127	14.46	7.238	110	140	4
10 dpi (M)	127	10.13	5.064	118	140	4
10 dpi (T)	139	9.84	4.921	128	152	4
11 dpi (M)	142	10.58	5.297	128	152	4

Frecuencia cardíaca (latidos/minuto). Valores tomados cada 12 horas. hai: horas antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación. (T): Medición por la tarde. (M): Medición por la mañana.

**SIGNIFICACION ESTADISTICA.** No se observaron diferencias significativas

## 4.2.2.- ESTUDIO BIOPATOLOGICO

### 4.2.2.1.- DETERMINACIONES HEMATOLÓGICAS

#### 4.2.2.1.1.- SERIE BLANCA.

4.2.2.1.1.1.- **RECUENTO TOTAL DE LEUCOCITOS.** Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	15537	4023	1422	10600	22900	8
12 hpi	17725	9600	3394	9000	33000	8
24 hpi	16725	8534	4267	8700	28500	4
3 dpi	24260	12745	5699	10200	41600	5
5 dpi	18100	8309	3715	8900	28600	5
7 dpi	18325	8186	4093	9300	28700	4
11 dpi	21475	5961	2980	14700	28700	4

Resultados del recuento de leucocitos circulantes ( $\mu\text{L}$ ). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

#### SIGNIFICACION ESTADISTICA

Se encontraron variaciones casi significativas ( $P < 0.1$ ) entre los valores control y los obtenidos a los 11 dpi.

## RESULTADOS

### 4.2.2.1.1.2.- FORMULA LEUCOCITARIA.

- **LINFOCITOS.** Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	7575	1766	624.39	4982	10076	8
12 hpi	8361	3691	1305.18	3960	13860	8
24 hpi	7864	3326	1663.26	4785	12540	4
3 dpi	11432	5178	2315.88	6018	18720	5
5 dpi	8733	3596	1608.58	4272	12925	5
7 dpi	7816	2717	1358.80	5355	10332	4
11 dpi	7975	1645	822.68	6528	10332	4

Resultados del recuento de linfocitos ( $\mu\text{L}$ ). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

No se observaron variaciones significativas.

## RESULTADOS

- **NEUTROFILOS SEGMENTADOS.** Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	7583	2458	869.38	4773	12595	8
12 hpi	9054	5940	2100.42	2790	18297	8
24 hpi	8601	4974	2486.84	3915	15390	4
3 dpi	12405	7539	3371.69	3876	22464	5
5 dpi	9151	5120	2290.04	4469	16874	5
7 dpi	10150	5788	2894.23	3720	17794	4
11 dpi	12801	4527	2263.95	7056	17800	4

Resultados del recuento de neutrófilos segmentados ( $\mu\text{L}$ ). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

Sólo se obtuvieron diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre los valores antes de la inoculación y los halados a los 11 dpi.



## RESULTADOS

- **NEUTROFILOS CAYADOS.** Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	211	90	32.01	111	348	8
12 hpi	166	220	77.87	0	660	8
24 hpi	32	64	32	0	128	4
3 dpi	305	215	96.47	102	624	5
5 dpi	114	152	68.26	0	372	5
7 dpi	220	276	138.29	0	574	4
11 dpi	472	388	194.19	0	932	4

Resultados del recuento de neutrófilos cayados ( $\mu\text{L}$ ). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

No se observaron variaciones significativas.

## RESULTADOS

- **MONOCITOS.** Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	166	108	38.31	0	348	8
12 hpi	95	128	45.27	0	330	8
24 hpi	113	139	69.67	0	285	4
3 dpi	89	122	54.95	0	242	5
5 dpi	21	48	21.8	0	109	5
7 dpi	88	103	51.84	0	200	4
11 dpi	106	123	61.91	0	233	4

Resultados del recuento de monocitos ( $\mu\text{L}$ ). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi.: días postinoculación.

SIGNIFICACION ESTADISTICA No se observaron variaciones significativas

- **EOSINOFILOS.** Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	0	-	-	-	-	8
12 hpi	58	119	42.31	0	330	8
24 hpi	113	139	69.67	0	285	4
3 dpi	28	63	28.20	0	141	5
5 dpi	57	127	57.20	0	286	5
7 dpi	50	100	50.00	0	200	4
11 dpi	73	147	73.50	0	294	4

Resultados del recuento de eosinófilos ( $\mu\text{L}$ ). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi.: horas postinoculación. dpi.: días postinoculación.

SIGNIFICACION ESTADISTICA

No se encontraron variaciones significativas durante todo el estudio.

## RESULTADOS

### 4.2.2.1.2.- SERIE ROJA

4.2.2.1.2.1.- **RECuento DE HEMATIES.** Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	16.96	2.787	0.985	13.24	20.40	8
12 hpi	16.39	3.178	1.123	11.52	20.56	8
24 hpi	16.16	1.395	0.697	14.42	17.56	4
3 dpi	14.49	4.607	2.060	7.28	18.52	5
5 dpi	15.09	1.988	0.889	12.44	16.72	5
7 dpi	13.34	2.900	1.450	9.36	15.76	4
11 dpi	13.15	3.401	1.700	8.48	15.8	4

Resultados del recuento de hematíes ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ ). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

Se observaron diferencias casi significativas ( $p < 0.1$ ) entre los valores antes de la inoculación y los obtenidos a los 7 y 11 dpi.

## RESULTADOS

4.2.2.1.2.2.- NIVELES DE HEMOGLOBINA. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	10.95	1.63	0.577	8.2	13.6	8
12 hpi	9.46	1.71	0.606	7.1	11.6	8
24 hpi	9.67	0.61	0.306	8.9	10.4	4
3 dpi	8.02	1.63	0.732	6.4	10.1	5
5 dpi	8.2	1.74	0.778	5.7	9.9	5
7 dpi	7.87	1.14	0.571	6.5	9	4
11 dpi	7.10	1.23	0.617	5.6	8.3	4

Resultados de los niveles de hemoglobina (g/dL). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

	CONTROL	12 hpi	24 hpi	3 dpi	5 dpi	7 dpi	11 dpi
CONTROL		CS	NS	S	S*	S	S
12 hpi			NS	NS	NS	NS	S*
24 hpi				CS	NS	S*	S
3 dpi					NS	NS	NS
5 dpi						NS	NS
7 dpi							NS
11 dpi							

Variaciones de la hemoglobina. NS: no significativo. CS: casi significativo ( $p < 0.1$ ). S: significativo ( $p < 0.01$ ). S\*: significativo ( $p < 0.05$ ).

## RESULTADOS

4.2.2.1.2.3.- **VALOR HEMATOCRITO.** Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	32.4	4.17	1.475	27	39	8
12 hpi	28.7	5.65	1.997	20	35	8
24 hpi	29.2	2.50	1.250	26	32	4
3 dpi	26	7.65	3.420	17	35	5
5 dpi	27.4	5.50	2.461	19	34	5
7 dpi	25.7	6.02	3.010	18	31	4
11 dpi	24.5	7.13	3.567	16	32	4

Resultados del valor hematocrito (%). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

Se observaron variaciones casi significativas ( $P < 0.1$ ) entre los valores antes de la inoculación y los obtenidos a los 3 y 5 dpi. Resultaron diferencias significativas ( $P < 0.05$ ) los valores tomados antes de la inoculación y a los 7 y 11 dpi.

## RESULTADOS

### 4.2.2.1.2.4.- INDICES HEMATIMETRICOS DE WINTROBE

- VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	19.22	1.60	0.5664	17.4	22.2	8
12 hpi	17.5	0.83	0.2954	16	18.7	8
24 hpi	18.1	0.33	0.167	17.7	18.5	4
3 dpi	18.4	3.08	1.3767	15.2	23.3	5
5 dpi	18.04	2.39	1.0671	15.2	20.7	5
7 dpi	19.2	0.59	0.2954	18.4	19.7	4
11 dpi	18.2	1.41	0.7077	16.4	19.7	4

Resultados del volumen corpuscular medio (fL). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

	CONTROL	12 hpi	24 hpi	3 dpi	5 dpi	7 dpi	11 dpi
CONTROL		S*	CS	NS	NS	NS	NS
12 hpi			NS	NS	NS	S	NS
24 hpi				NS	NS	S*	NS
3 dpi					NS	NS	NS
5 dpi						NS	NS
7 dpi							NS
11 dpi							

Variaciones en el volumen corpuscular medio. NS: no significativo. CS: casi significativo (P < 0.1). S: significativo (P < 0.01). S\*: significativo (P < 0.05).

## RESULTADOS

- HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MEDIA. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	6.46	0.53	0.187	5.9	7.5	8
12 hpi	5.77	0.41	0.143	5.3	6.5	8
24 hpi	5.97	0.50	0.249	5.6	6.7	4
3 dpi	5.86	1.66	0.741	5.0	8.8	5
5 dpi	5.3	0.58	0.260	4.6	6.0	5
7 dpi	5.97	0.62	0.309	5.6	6.9	4
11 dpi	5.91	0.65	0.329	5.1	6.6	4

Resultados de la hemoglobina corpuscular media (pg). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

	CONTROL	12 hpi	24 hpi	3 dpi	5 dpi	7 dpi	11 dpi
CONTROL		S*	NS	NS	S	NS	CS
12 hpi			NS	NS	NS	NS	NS
24 hpi				NS	NS	NS	NS
3 dpi					NS	NS	NS
5 dpi						NS	NS
7 dpi							NS
11 dpi							

Variaciones de la hemoglobina corpuscular media. NS: no significativo. CS: casi significativo ( $P < 0.1$ ). S: significativo ( $P < 0.01$ ). S\*: significativo ( $P < 0.05$ ).

## RESULTADOS

- CONCENTRACION DE HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MEDIA. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	33.77	2.27	0.803	29.3	36.2	8
12 hpi	33.06	2.01	0.712	29.6	35.5	8
24 hpi	33.2	2.85	1.424	30.7	37.3	4
3 dpi	31.62	3.74	1.674	28.8	37.6	5
5 dpi	29.3	0.83	0.371	28.1	30.0	5
7 dpi	31.12	3.45	1.726	28.6	36.1	4
11 dpi	31.25	2.47	1.350	29.0	35.0	4

Resultados de la concentración de hemoglobina corpuscular media (g/dL). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

	CONTROL	12 hpi	24 hpi	3 dpi	5 dpi	7 dpi	11 dpi
CONTROL		NS	NS	NS	S*	NS	NS
12 hpi			NS	NS	S	NS	NS
24 hpi				NS	CS	NS	NS
3 dpi					NS	NS	NS
5 dpi						NS	NS
7 dpi							NS
11 dpi							

Variaciones en la concentración de hemoglobina corpuscular media. NS: no significativo. CS: casi significativo ( $P < 0.1$ ). S: significativo ( $P < 0.01$ ). S\*: significativo ( $P < 0.001$ )



## RESULTADOS

### 4.2.2.1.3.-SISTEMA DE LA COAGULACION

4.2.2.1.3.1.- **TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)**. Los resultados se expresan en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	29.77	2.37	0.8379	26.6	33.4	8
12 hpi	36.17	4.37	1.5457	30.4	42.6	8
24 hpi	40.02	3.82	1.9115	36.6	44.8	4
3 dpi	40.04	7.14	3.1913	30.4	48.7	5
5 dpi	37.32	3.33	1.4905	33.7	40.5	5
7 dpi	39.1	6.96	3.4787	30.5	45.0	4
11 dpi	44.45	6.02	3.0112	35.9	50.0	4

Resultados del TP (s). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

	CONTROL	12 hpi	24 hpi	3 dpi	5 dpi	7 dpi	11 dpi
CONTROL		S	S*	S**	S*	CS	S
12 hpi			NS	NS	NS	NS	S**
24 hpi				NS	NS	NS	NS
3 dpi					NS	NS	NS
5 dpi						NS	CS
7 dpi							NS
11 dpi							

Variaciones en el TP. NS: no significativo. CS: casi significativo ( $P < 0.1$ ). S: significativo ( $P < 0.01$ ). S\*: significativo ( $P < 0.001$ ). S\*\*: significativo ( $P < 0.05$ ).

## RESULTADOS

4.2.2.1.3.2.- **TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA (TTPA).**  
Los resultados se expresan en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	28.05	2.88	1.017	22.9	31.4	8
12 hpi	28.9	3.38	1.194	24.4	32.8	8
24 hpi	31.02	6.12	3.059	22.5	36.2	4
3 dpi	31.68	3.85	1.722	27	36.5	5
5 dpi	28.64	3.65	1.630	23.3	32	5
7 dpi	30.4	4.55	2.274	24.7	35.2	4
11 dpi	30.07	3.98	1.993	25.4	34	4

Resultados del TTPA (s). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

Sólo se observaron diferencias casi significativas ( $P < 0.1$ ) entre los valores antes de la inoculación y a los 3 dpi.

## RESULTADOS

4.2.2.1.3.3.- **ANTITROMBINA III (ATIII)**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	108.25	9.76	3.452	98	121	8
12 hpi	103.12	8.79	3.107	94	117	8
24 hpi	96.75	4.57	2.286	91	102	4
3 dpi	95.63	6.88	3.075	89	106	5
5 dpi	93.65	8.44	3.776	83	101	5
7 dpi	98.25	11.29	5.647	88	109	4
11 dpi	87.50	11.47	5.737	74	102	4

Resultados de la actividad de la ATIII (% de actividad con respecto al plasma normal humano). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

	CONTROL	12 hpi	24 hpi	3 dpi	5 dpi	7 dpi	11 dpi
CONTROL		NS	CS	S	S	NS	S*
12 hpi			NS	NS	CS	NS	S
24 hpi				NS	NS	NS	NS
3 dpi					NS	NS	NS
5 dpi						NS	NS
7 dpi							NS
11 dpi							

Variaciones de la ATIII. NS: no significativo. CS: casi significativo ( $p < 0.1$ ). S: significativo ( $P < 0.05$ ). S\*: significativo ( $P < 0.01$ ).

## RESULTADOS

4.2.2.1.3.4.- **FIBRINOGENO**. Los resultados se reflejan en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	4.36	1.30	0.458	2.65	6.00	8
12 hpi	3.49	1.48	0.524	1.59	5.90	8
24 hpi	4.07	1.10	0.552	2.65	5.19	4
3 dpi	5.09	0.86	0.385	3.81	5.8	5
5 dpi	5.46	1.30	0.582	3.18	6.3	5
7 dpi	4.69	1.52	0.759	3.01	6.1	4
11 dpi	5.22	1.61	0.808	3.01	6.8	4

Resultados de los niveles de fibrinógeno (g/L). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

	CONTROL	12 hpi	24 hpi	3 dpi	5 dpi	7 dpi	11 dpi
CONTROL		NS	NS	NS	NS	NS	NS
12 hpi			NS	CS	S	NS	CS
24 hpi				NS	NS	NS	NS
3 dpi					NS	NS	NS
5 dpi						NS	NS
7 dpi							NS
11 dpi							

Variaciones del fibrinógeno. NS: no significativo. CS: casi significativo ( $p < 0.1$ ). S: significativo ( $p < 0.05$ ).

## RESULTADOS

4.2.2.1.3.5. - **PLAQUETAS**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	759.37	74.65	26.393	657	870	8
12 hpi	470.75	199.62	70.577	174	690	8
24 hpi	441.25	185.07	92.535	279	605	4
3 dpi	306.40	216.78	96.959	159	498	5
5 dpi	287.20	109.353	48.904	157	415	5
7 dpi	490.75	80.958	40.479	398	586	4
11 dpi	514.50	70.069	35.034	430	585	4

Resultados en el recuento de plaquetas circulantes ( $\times 10^3 / \mu\text{L}$ ). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi.: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

	CONTROL	12 hpi	24 hpi	3 dpi	5 dpi	7 dpi	11 dpi
CONTROL		S	S*	S	S**	S**	S**
12 hpi			NS	NS	CS	NS	NS
24 hpi				NS	NS	NS	NS
3 dpi					NS	NS	NS
5 dpi						S*	S
7 dpi							NS
11 dpi							

Variaciones de las plaquetas circulantes. NS: no significativo. CS: casi significativo ( $P < 0.1$ ). S: significativo ( $P < 0.01$ ). S\*: significativo ( $P < 0.05$ ). S\*\*: significativo ( $P < 0.001$ )

## RESULTADOS

### 4.2.2.2.- PARAMETROS BIOQUIMICOS

#### 4.2.2.2.1.- QUIMICA CLINICA

4.2.2.2.1.1.- **PROTEINAS SERICAS TOTALES.** Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	6.06	0.600	0.212	5.56	7.21	8
12 hpi	5.88	0.413	0.145	5.41	6.74	8
24 hpi	5.71	0.440	0.220	5.36	6.28	4
3 dpi	5.89	0.854	0.381	4.8	7.16	5
5 dpi	5.72	0.615	0.275	5.21	6.74	5
7 dpi	5.83	0.590	0.295	5.18	6.58	4
11 dpi	6.10	0.643	0.321	5.12	6.72	4

Resultados de los niveles de proteínas séricas totales (g/dL). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

#### SIGNIFICACION ESTADISTICA

No se obtuvo ninguna significación estadística entre los distintos valores obtenidos durante la experiencia.

## RESULTADOS

4.2.2.2.1.2.- **ALBUMINAS SERICAS.** Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	3.11	0.486	0.171	2.34	3.75	8
12 hpi	2.96	0.384	0.135	2.45	3.62	8
24 hpi	2.85	0.452	0.226	2.34	3.36	4
3 dpi	2.50	0.603	0.269	1.77	3.31	5
5 dpi	2.9	0.324	0.144	2.48	3.28	5
7 dpi	2.73	0.519	0.259	1.96	3.07	4
11 dpi	2.09	0.392	0.196	1.62	2.56	4

Resultados de los niveles de albúminas séricas (g/dL). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

	CONTROL	12 hpi	24 hpi	3 dpi	5 dpi	7 dpi	11 dpi
CONTROL		NS	NS	CS	NS	NS	S
12 hpi			NS	NS	NS	NS	S
24 hpi				NS	NS	NS	S*
3 dpi					NS	NS	NS
5 dpi						NS	S*
7 dpi							CS
11 dpi							

Variaciones de las albúminas séricas. NS: no significativo. CS: casi significativo ( $P < 0.1$ ). S: significativo ( $P < 0.01$ ). S\*: significativo ( $P < 0.05$ ).

## RESULTADOS

### 4.2.2.2.1.3.- GLOBULINAS SERICAS.

- **ALFA GLOBULINAS.** Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	0.44	0.115	0.040	0.28	0.62	8
12 hpi	0.45	0.085	0.030	0.33	0.57	8
24 hpi	0.54	0.053	0.026	0.48	0.60	4
3 dpi	0.53	0.058	0.026	0.45	0.61	5
5 dpi	0.43	0.162	0.072	0.16	0.57	5
7 dpi	0.46	0.091	0.045	0.35	0.57	4
11 dpi	0.64	0.129	0.064	0.50	0.79	4

Resultados de los niveles de  $\alpha$ globulinas (g/dL). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

	CONTROL	12 hpi	24 hpi	3 dpi	5 dpi	7dpi	11 dpi
CONTROL		NS	NS	NS	NS	NS	S
12 hpi			NS	NS	NS	NS	S
24 hpi				NS	NS	NS	NS
3 dpi					NS	NS	NS
5 dpi						NS	CS
7 dpi							CS
11 dpi							

Variaciones de las  $\alpha$ globulinas. NS: no significativo. S: significativo (P < 0.05).



## RESULTADOS

- **BETA 1 GLOBULINAS.** Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	0.66	0.077	0.027	0.56	0.77	8
12 hpi	0.66	0.150	0.053	0.51	0.99	8
24 hpi	0.56	0.075	0.037	0.48	0.64	4
3 dpi	0.75	0.123	0.055	0.55	0.85	5
5 dpi	0.59	0.105	0.047	0.44	0.70	5
7 dpi	0.64	0.029	0.014	0.61	0.68	4
11 dpi	0.80	0.145	0.072	0.68	0.98	4

Resultados de los niveles de las  $\beta$  1 globulinas (g/dL). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

	CONTROL	12 hpi	24 hpi	3 dpi	5 dpi	7 dpi	11 dpi
CONTROL		NS	CS	NS	NS	NS	S
12 hpi			NS	NS	NS	NS	NS
24 hpi				S	NS	NS	S
3 dpi					CS	NS	NS
5 dpi						NS	S
7 dpi							CS
11 dpi							

Variaciones de las  $\beta$  1 globulinas. NS: no significativo. CS: casi significativo ( $P < 0.1$ ). S: significativo ( $P < 0.05$ ).

## RESULTADOS

- **BETA 2 GLOBULINAS.** Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	0.41	0.108	0.038	0.27	0.54	8
12 hpi	0.42	0.097	0.034	0.31	0.56	8
24 hpi	0.51	0.188	0.093	0.32	0.77	4
3 dpi	0.52	0.162	0.072	0.37	0.79	5
5 dpi	0.46	0.191	0.085	0.22	0.66	5
7 dpi	0.61	0.127	0.063	0.50	0.77	4
11 dpi	0.70	0.148	0.074	0.55	0.88	4

Resultados de los niveles de las  $\beta 2$  globulinas (g/dL). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

	CONTROL	12 hpi	24 hpi	3 dpi	5 dpi	7 dpi	11 dpi
CONTROL		NS	NS	NS	NS	S	S*
12 hpi			NS	NS	NS	S	S*
24 hpi				NS	NS	NS	NS
3 dpi					NS	NS	NS
5 dpi						NS	CS
7 dpi							NS
11 dpi							

Variaciones  $\beta 2$  globulinas. NS: no significativo. CS: casi significativo ( $p < 0.1$ ). S: significativo ( $P < 0.05$ ). S\*: significativo ( $P < 0.01$ ).

## RESULTADOS

- **GAMMA GLOBULINAS.** Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	1.38	0.543	0.192	0.79	2.19	8
12 hpi	1.35	0.457	0.161	0.79	2.08	8
24 hpi	1.22	0.299	0.149	0.85	1.54	4
3 dpi	1.57	0.364	0.162	1.22	2.16	5
5 dpi	1.31	0.411	0.183	0.93	2.01	5
7 dpi	1.35	0.317	0.158	1.14	1.82	4
11 dpi	1.82	0.452	0.226	1.26	2.19	4

Resultados de los niveles de las  $\gamma$  globulinas (g/dL). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

Sólo se observó diferencia casi significativa ( $P < 0.1$ ) entre los valores a las 24 hpi y a los 11 dpi.

## RESULTADOS

4.2.2.2.1.4.- **GLUCOSA**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	82.0	06.74	2.383	73	93	8
12 hpi	83.5	10.13	3.584	70	102	8
24 hpi	78.5	06.55	3.278	69	84	4
3 dpi	78.8	16.84	7.531	62	107	5
5 dpi	77.2	07.66	3.426	70	86	5
7 dpi	71.7	01.71	0.853	70	74	4
11 dpi	65.5	06.60	3.304	58	74	4

Resultados de los niveles de glucosa (mg/dL). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

Sólo resultaron variaciones casi significativas ( $P < 0.1$ ) las correspondientes a los valores de antes de la inoculación y a los 11 dpi.

## RESULTADOS

4.2.2.2.1.5.- UREA. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	37.2	14.82	5.239	12	62	8
12 hpi	31.1	8.39	2.966	19	42	8
24 hpi	33.2	4.57	2.286	28	38	4
3 dpi	24.8	5.63	2.517	18	31	5
5 dpi	25.8	5.07	2.267	21	33	5
7 dpi	30.0	8.44	4.223	22	41	4
11 dpi	24.0	11.57	5.787	14	35	4

Resultados de los niveles de urea (mg/dL). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

	CONTROL	12 hpi	24 hpi	3 dpi	5 dpi	7 dpi	11 dpi
CONTROL		NS	NS	CS	CS	NS	NS
12 hpi			NS	NS	NS	NS	NS
24 hpi				S	CS	NS	NS
3 dpi					NS	NS	NS
5 dpi						NS	NS
7 dpi							NS
11 dpi							

Variaciones de la urea. NS: no significativo. CS: casi significativo ( $P < 0.1$ ). S: significativo ( $P < 0.05$ ).

## RESULTADOS

4.2.2.2.1.6.- **CREATININA.** Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	0.447	0.117	0.041	0.26	0.61	8
12 hpi	0.424	0.134	0.047	0.25	0.60	8
24 hpi	0.42	0.061	0.030	0.35	0.50	4
3 dpi	0.378	0.109	0.048	0.29	0.54	5
5 dpi	0.416	0.105	0.046	0.29	0.53	5
7 dpi	0.39	0.095	0.047	0.25	0.46	4
11 dpi	0.380	0.169	0.084	0.25	0.63	4

Resultados de los niveles de creatinina (mg/dL). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

Las variaciones ocurridas durante la experiencia no resultaron estadísticamente significativas.

## RESULTADOS

4.2.2.2.1.7.- **COLESTEROL**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	40.12	13.78	4.871	23	63	8
12 hpi	40.50	17.41	6.155	17	69	8
24 hpi	43.25	25.06	12.53	14	67	4
3 dpi	37.00	28.12	12.58	12	80	5
5 dpi	51.20	36.48	16.31	10	84	5
7 dpi	58.50	30.66	15.33	13	79	4
11 dpi	62.50	30.39	15.19	18	82	4

Resultados de los niveles de colesterol (mg/dL). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

No se observaron diferencias significativas.

## RESULTADOS

4.2.2.2.1.8.- **TRIGLICERIDOS**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	19.75	11.042	3.904	12	46	8
12 hpi	23.87	8.374	2.961	14	38	8
24 hpi	18.25	9.674	4.837	8	27	4
3 dpi	16.4	2.302	1.029	14	20	5
5 dpi	18.2	3.271	1.463	13	21	5
7 dpi	16.75	6.291	3.146	12	26	4
11 dpi	17.25	5.500	2.750	12	22	4

Resultados de los niveles de triglicéridos (mg/dL). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

Durante el estudio sólo se obtuvieron diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre los niveles de triglicéridos hallados a las 24 hpi y a los 3 dpi.



## RESULTADOS

4.2.2.2.1.9.- **BILIRRUBINA TOTAL.** Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	0.102	0.041	0.014	0.04	0.17	8
12 hpi	0.117	0.039	0.014	0.07	0.19	8
24 hpi	0.115	0.041	0.020	0.06	0.16	4
3 dpi	0.164	0.069	0.030	0.09	0.25	5
5 dpi	0.158	0.058	0.025	0.1	0.25	5
7 dpi	0.197	0.104	0.052	0.09	0.34	4
11 dpi	0.307	0.110	0.502	0.18	0.40	4

Resultados de los niveles de bilirrubina total (mg/dL). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

	CONTROL	12 hpi	24 hpi	3 dpi	5 dpi	7 dpi	11 dpi
CONTROL		NS	NS	CS	CS	NS	S
12 hpi			NS	NS	NS	NS	S
24 hpi				NS	NS	NS	S
3 dpi					NS	NS	S
5 dpi						NS	S
7 dpi							NS
11 dpi							

Variaciones de la bilirrubina total. NS: no significativo. CS: casi significativo ( $P < 0.1$ ). S: significativo ( $P < 0.05$ ).

## RESULTADOS

### 4.2.2.2.2.- ENZIMOLOGIA CLINICA

4.2.2.2.2.1.- **ASPARTATO AMINO TRANSFERASA (AST)**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	106.2	22.26	7.871	79	138	8
12 hpi	134.5	67.54	23.878	85	284	8
24 hpi	157.7	79.93	39.967	108	276	4
3 dpi	149.4	65.74	29.402	86	246	5
5 dpi	138.4	54.70	24.461	91	233	5
7 dpi	120.7	18.86	9.428	104	146	4
11 dpi	192.2	69.86	39.934	119	252	4

Resultados de los niveles de la enzima AST (U/L). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

Sólo se encontraron diferencias casi significativas ( $P < 0.1$ ) entre los valores iniciales y a los 11 dpi.

## RESULTADOS

4.2.2.2.2.- ALANINO AMINO TRANSFERASA (ALT). Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	16.4	4.89	1.731	9	25	8
12 hpi	16.8	5.93	2.099	9	29	8
24 hpi	18.5	3.32	1.658	14	21	4
3 dpi	18.8	8.70	3.891	9	31	5
5 dpi	17.4	5.17	2.315	11	23	5
7 dpi	17.2	6.85	3.424	11	27	4
11 dpi	19.7	5.37	2.688	14	27	4

Resultados de los niveles de la enzima ALT (U/L). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

No se observaron diferencias significativas algunas.

## RESULTADOS

4.2.2.2.2.3.- **LACTATO DESHIDROGENASA (LDH)**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	504.7	138.27	48.88	349	722	8
12 hpi	463.2	47.02	16.62	407	543	8
24 hpi	470.7	21.23	10.61	453	497	4
3 dpi	460.2	61.21	27.37	369	516	5
5 dpi	513.2	82.78	37.02	443	649	5
7 dpi	534.2	84.29	42.14	446	648	4
11 dpi	800.0	255.35	112.67	566	993	4

Resultados de los niveles de la enzima LDH (U/L). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

	CONTROL	12 hpi	24 hpi	3 dpi	5 dpi	7 dpi	11 dpi
CONTROL		NS	NS	NS	NS	NS	S
12 hpi			NS	NS	NS	CS	S
24 hpi				NS	NS	NS	S
3 dpi					NS	NS	S
5 dpi						NS	CS
7 dpi							CS
11 dpi							CS

Variaciones de la enzima LDH. NS: no significativo. CS: casi significativo ( $P < 0.1$ ). S: significativo ( $P < 0.05$ ).

## RESULTADOS

4.2.2.2.4.- **GAMMA GLUTAMIL TRANSFERASA (GGT)**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	28.9	7.16	2.531	19	42	8
12 hpi	33.5	7.46	2.639	27	47	8
24 hpi	30.7	3.30	1.652	27	35	4
3 dpi	34.0	6.89	3.082	29	46	5
5 dpi	33.4	5.68	2.541	29	43	5
7 dpi	36.2	4.57	2.286	31	42	4
11 dpi	37.5	8.02	4.010	32	49	4

Resultados de los niveles de la enzima GGT (U/L). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

Sólo se obtuvieron diferencias casi significativas ( $p < 0.1$ ) entre los niveles hallados antes de la inoculación y a los 7 y 11 dpi.

## RESULTADOS

4.2.2.2.2.5.- FOSFATASA ALCALINA (FA). Los resultados quedan expresados en la tabla siguiente:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	213.2	151.75	53.65	111	579	8
12 hpi	130.6	42.04	14.86	97	222	8
24 hpi	118.5	26.88	13.44	101	158	4
3 dpi	127.6	35.03	15.67	101	188	5
5 dpi	115	28.41	12.70	80	148	5
7 dpi	124.2	55.63	27.81	78	199	4
11 dpi	148.7	39.65	19.82	102	199	4

Resultados de la actividad enzimática de la fosfatasa alcalina (U/L). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

Los resultados no mostraron variación significativa.

## RESULTADOS

4.2.2.2.2.6.- CREATIN FOSFOQUINASA (CK). Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	325.6	150.97	53.377	131	644	8
12 hpi	391.6	142.09	50.236	195	668	8
24 hpi	430	84.49	42.245	322	528	4
3 dpi	353.8	102.19	45.704	236	509	5
5 dpi	360.8	100.36	44.886	195	452	5
7 dpi	339.2	130.44	65.223	205	507	4
11 dpi	635.5	291.02	145.511	285	875	4

Resultados de la actividad enzimática de la creatin fosfoquinasa (U/L).  
CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación.  
dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

Se detectaron diferencias casi significativas ( $P < 0.1$ ) y significativas ( $P < 0.05$ ) las habidas entre los muestreos antes y a los 7 y 11 dpi respectivamente.

## RESULTADOS

4.2.2.2.2.7.- **AMILASA**. Los resultados se expresan en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	24.7	11.27	3.985	10	42	8
12 hpi	22.1	14.92	5.276	9	56	8
24 hpi	16.0	5.48	2.738	8	20	4
3 dpi	37.8	20.89	9.345	17	67	5
5 dpi	18.6	8.82	3.944	10	29	5
7 dpi	19.2	1.50	0.750	18	21	4
11 dpi	33.2	10.01	5.006	20	41	4

Resultados de la actividad enzimática de la amilasa (U/L). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

	CONTROL	12 hpi	24 hpi	3 dpi	5 dpi	7 dpi	11 dpi
CONTROL		NS	NS	NS	NS	NS	NS
12 hpi			NS	NS	NS	NS	NS
24 hpi				CS	NS	NS	S
3 dpi					CS	NS	NS
5 dpi						NS	CS
7 dpi							CS
11 dpi							

Variaciones en la actividad de la amilasa. NS: no significativo. CS: casi significativo ( $P < 0.1$ ). S: significativo ( $P < 0.05$ ).



## RESULTADOS

### 4.2.2.2.3.- ELECTROLITOS SERICOS

4.2.2.2.3.1.- **CALCIO**. Los resultados quedan expresados en la tabla siguiente:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	9.1	0.82	0.289	8.33	10.92	8
12 hpi	9.0	0.71	0.252	8.2	10.32	8
24 hpi	8.7	0.78	0.388	7.64	9.33	4
3 dpi	8.6	0.97	0.433	7.39	9.88	5
5 dpi	8.8	0.75	0.334	8.07	9.83	5
7 dpi	8.6	0.82	0.411	7.74	9.71	4
11 dpi	8.2	0.37	0.187	7.94	8.77	4

Resultados de los niveles de calcio (mg/dL). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

El análisis estadístico reveló diferencias casi significativas ( $p < 0.1$ ) entre los muestreos de antes de la inoculación y 12 hpi.

## RESULTADOS

4.2.2.2.3.2.- **FOSFORO**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	7.38	1.25	0.441	5.72	9.76	8
12 hpi	7.37	2.03	0.718	5.22	11.73	8
24 hpi	7.48	0.91	0.453	6.14	8.12	4
3 dpi	7.91	3.26	1.459	4.54	12.93	5
5 dpi	7.22	1.51	0.673	6.21	9.84	5
7 dpi	6.30	0.74	0.369	5.27	6.9	4
11 dpi	7.80	2.96	1.483	3.95	10.14	4

Resultados de los niveles de fósforo (mg/dL). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

Sólo se halló diferencia casi significativa ( $P < 0.1$ ) entre los niveles de fósforo a las 12 hpi y a los 7 dpi.

## RESULTADOS

4.2.2.2.3.3.- **HIERRO**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	122.25	33.82	11.956	61	163	8
12 hpi	102.62	28.86	10.204	58	148	8
24 hpi	95.5	11.62	5.809	79	106	4
3 dpi	89	20.60	9.214	64	121	5
5 dpi	83.8	10.78	4.820	70	99	5
7 dpi	80.5	24.14	12.077	48	106	4
11 dpi	61.50	33.75	16.874	20	89	4

Resultados de los niveles de hierro ( $\mu\text{g/dL}$ ). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

	CONTROL	12 hpi	24 hpi	3 dpi	5 dpi	7 dpi	11 dpi
CONTROL		NS	NS	CS	S	CS	S
12 hpi			NS	NS	NS	NS	CS
24 hpi				NS	NS	NS	NS
3 dpi					NS	NS	NS
5 dpi						NS	NS
7 dpi							NS
11 dpi							NS

Variaciones en los niveles de hierro . NS: no significativo. CS: casi significativo ( $P < 0.1$ ). S: significativo ( $P < 0.05$ ).

## RESULTADOS

4.2.2.2.3.4.- **SODIO**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	140.62	3.54	1.252	137	147	8
12 hpi	138.12	5.82	2.056	125	143	8
24 hpi	136.75	2.87	1.436	133	140	4
3 dpi	136.60	5.77	2.580	129	145	5
5 dpi	139.00	5.70	2.549	132	146	5
7 dpi	137.75	4.42	2.212	133	142	4
11 dpi	137.69	2.63	1.315	135	140	4

Resultados de los niveles de sodio (mEq/L). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

Sólo hubo diferencia casi significativa ( $P < 0.1$ ) entre los valores antes de la inoculación y las 24 hpi.

## RESULTADOS

4.2.2.2.3.5.- **POTASIO**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	4.36	0.64	0.2281	3.19	5.12	8
12 hpi	4.31	0.39	0.1387	3.74	4.8	8
24 hpi	4.37	0.46	0.2302	3.97	4.81	4
3 dpi	4.79	0.37	0.1673	4.44	5.23	5
5 dpi	4.55	0.70	0.3139	3.99	5.73	5
7 dpi	4.74	0.63	0.3166	3.93	5.36	4
11 dpi	5.26	1.24	0.6219	3.56	6.19	4

Resultados de los niveles de potasio (mEq/L). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

Sólo hubo diferencias casi significativas ( $P < 0.1$ ) entre los niveles de potasio correspondiente a las 12 hpi y a los 3 dpi.

## RESULTADOS

4.2.2.2.3.6.- **CLORO**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	98.25	2.55	0.901	96	103	8
12 hpi	106.00	6.68	2.360	101	122	8
24 hpi	103.25	1.50	0.750	102	105	4
3 dpi	100.20	3.27	1.462	95	103	5
5 dpi	98.2	4.38	1.959	94	104	5
7 dpi	97.5	3.87	1.936	93	102	4
11 dpi	98.5	4.12	2.061	93	103	4

Resultados de los niveles de cloro (mEq/L). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

	CONTROL	12 hpi	24 hpi	3 dpi	5 dpi	7 dpi	11 dpi
CONTROL		S	S*	NS	NS	NS	NS
12 hpi			NS	NS	S	S	CS
24 hpi				NS	CS	S	CS
3 dpi					NS	NS	NS
5 dpi						NS	NS
7 dpi							NS
11 dpi							

Variaciones del Cloro. NS: no significativo. CS: casi significativo ( $p < 0.1$ ). S: significativo ( $P < 0.05$ ). S\*: significativo ( $P < 0.01$ )

## RESULTADOS

4.2.2.2.3.7.- **MAGNESIO**. Los resultados quedan expresados en la siguiente tabla:

	Media	Desv. Típica	Error Estandar	Valor Mínimo	Valor Máximo	Tamaño muestra
CONTROL	2.91	0.195	0.069	2.6	3.2	8
12 hpi	2.87	0.254	0.090	2.5	3.2	8
24 hpi	2.75	0.208	0.104	2.5	3.0	4
3 dpi	2.88	0.238	0.106	2.6	3.2	5
5 dpi	2.92	0.204	0.091	2.7	3.1	5
7 dpi	2.97	0.150	0.075	2.8	3.1	4
11 dpi	3.00	0.115	0.053	2.9	3.1	6

Resultados de los niveles de magnesio (mg/dL). CONTROL: analítica efectuada antes de la inoculación. hpi: horas postinoculación. dpi: días postinoculación.

### SIGNIFICACION ESTADISTICA

No se observaron diferencias significativas.

### 4.2.3.- ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO

#### 4.2.3.1.- RESULTADOS MACROSCOPICOS

A continuación se detallan los resultados anatomopatológicos obtenidos en los cabritos de 3-4 meses, con especial atención al aparato respiratorio, puesto que no se observaron lesiones en ninguna otra localización orgánica:

En el cabrito sacrificado a las 12 hpi no se observó ninguna lesión macroscópica. En el animal sacrificado 24 hpi, las lesiones consistieron en pequeñas zonas congestivas de unos milímetros de diámetro. En los cabritos sacrificados a los 3 y 5 dpi, las lesiones fueron similares, presentando zonas consolidadas con aumento de la consistencia y contenido de aspecto catarropurulento en el interior de las vías respiratorias en el lóbulo apical derecho. En ambos animales, se observaron también pequeñas adherencias pleurales entre las hojas parietal y visceral. En los cabritos sacrificados a los 12 días las lesiones macroscópicas fueron similares con áreas neumónicas más extensas, con distintos estadios de evolución y afectando a los lóbulos apicales y medios y, en menor medida, a los caudales. Las lesiones fueron más intensas en el lóbulo apical derecho y no se observó especialmente afectada la pleura.

#### 4.2.3.2.- RESULTADOS MICROSCOPICOS

##### Cabrito n° 1, sacrificado a las 12 hpi.

**Bronquios.-** En esta localización, las observaciones más significativas se presentaron en los lóbulos apical izquierdo y caudal derecho. La característica más sobresaliente consistió en una ligera vacuolización epitelial en un número muy reducido de bronquios del lóbulo apical izquierdo, con presencia de un infiltrado inflamatorio neutrofílico intraepitelial y edema subepitelial. Fue destacada la presencia de una ligera a moderada proliferación del tejido linfoide asociado a bronquios (TLAB) en estos dos lóbulos.

**Broquiolos.-** Solamente en algunos lobulillos del lóbulo apical izquierdo se observó una ligera descamación celular, algunos PMNs y macrófagos alveolares (MAS) en la luz de bronquiolos terminales. En todos los lobulillos estudiados fue evidente el desarrollo, de ligero a moderado, del TLAB. Este chivo mostró escasas células PAS-Alcián positivas en la luz bronquial.



## RESULTADOS

Alvéolos.- Correspondiéndose con la observación realizada en algunos lobulillos del lóbulo apical izquierdo, se observaron algunos PMNs y MAs en la luz alveolar. En los capilares interalveolares de todos los lóbulos se observó una moderada cantidad de leucocitos PMNS, así como, en menor proporción, de leucocitos mononucleares (LM).

Septo interlobulillar y pleura.- Ninguna de estas estructuras mostró alteraciones microscópicas significativas.

### **Cabrito n° 2, sacrificado a las 24 hpi.**

Bronquios.- Las lesiones más relevantes se localizaron en los bronquios de mayor calibre de los lóbulos apicales derecho e izquierdo. Una ligera hiperplasia epitelial y la presencia de PMNs fueron constante a este nivel, así como en la zona subepitelial. En todos los bronquios destacó la presencia de folículos linfoides (TLAB), no sólo en los lóbulos apicales sino también en los caudales, en los que su presencia fue incluso más manifiesta.

Bronquiolos.- En un número escaso de lobulillos del lóbulo apical derecho se observó descamación celular junto a PMNs y algunos macrófagos. A este nivel, el TLAB fue evidente en todos los lóbulos. En este animal los resultados fueron similares al cabrito sacrificado a las 12 hpi, presentando un ligero aumento en la cantidad de mucosustancia PAS-Alcián positiva en la luz bronquial, y en las células.

Alvéolos.- En los mismos lobulillos donde se presentaron alteraciones broquiolares se observaron escasas células descamadas en la luz alveolar, con presencia de un ligero aumento de neumocitos tipo II en la pared alveolar, así como algunos PMNs y MAs en la luz alveolar. Al igual que en el animal sacrificado a las 12 hpi, la presencia de PMNs en circulación en los capilares interalveolares fue muy abundante.

Septos interlobulillares y pleura.- Ninguna de estas localizaciones mostró alteraciones microscópicas reseñables.

### **Cabrito n° 3, sacrificado a los 3 dpi.**

Bronquios.- En este animal se observaron lesiones con un patrón anatómico claramente lobulillar, apreciándose especialmente en el lóbulo apical derecho, y en

## RESULTADOS

menor medida, en el izquierdo. En los lobulillos afectados, los bronquios de mayor calibre manifestaron alteraciones más marcadas que las descritas en el animal sacrificado a los 24 hpi, con abundante moco asociado a restos celulares, muchos PMNs y macrófagos. El epitelio bronquial mostró una ligera hiperplasia en algunas zonas, con dilataciones intracitoplasmáticas, así como interepiteliales. La infiltración subepitelial fue moderada y estaba constituida fundamentalmente por PMNs y algunos linfocitos. Es importante resaltar la presencia de abundante TLAB en los distintos lóbulos pulmonares, tanto en las áreas lesionadas como en las no afectadas.

**Bronquiolos.-** Estas estructuras mostraron cambios significativos en este animal con respecto a los anteriores. Los restos celulares y la presencia de células inflamatorias en su luz fue muy manifiesta (exudado mucopurulento con presencia de MAs), llegando en algunos casos a provocar dilatación bronquiolar con atrofia focal del epitelio, mostrando éste una hiperplasia moderada en otros bronquiolos. A nivel bronquiolar, el TLAB fue manifiesto, así como el infiltrado leucocitario peribronquiolar y perivascular. Este tejido linfoide fue evidente en todos los lobulillos, si bien se presentó en mayor cantidad en los lóbulos apicales y medios. Este animal mostró en el lóbulo apical derecho un microgranuloma localizado junto a un bronquiolo constituido prácticamente en su totalidad por macrófagos.

En la mayoría de los bronquios de este cabrito se observó un aumento en el número de células caliciformes PAS-Alcián positivas. Además, se evidenció un aumento de la cantidad de sustancia PAS-Alcián positiva presente en la luz de bronquios y bronquiolos.

**Alvéolos.-** En esta localización destacó la presencia de abundantes células inflamatorias (PMNs y MAs), alguna de ellas degeneradas y entremezcladas con células descamadas. El número de neumocitos tipo II aumentó considerablemente en los lobulillos afectados. Los septos interalveolares de estas áreas se presentaron edematizados y fue difícil diferenciar la presencia de PMNs y/o LMs intravasculares en las áreas neumónicas. En estos lobulillos, los vasos de mediano y gran tamaño presentaron una evidente leucocitostasia, representada fundamentalmente por PMNs, muchos de ellos adheridos al endotelio vascular o en fase de emigración.

**Septo interlobulillar y pleura.-** Estas estructuras se observaron ligeramente edematizadas y con infiltrado celular, especialmente en las zonas contiguas a alvéolos afectados en los lobulillos bronconeumónicos. El infiltrado celular estuvo representado, básicamente, por PMNs, macrófagos y linfocitos.

**Cabrito nº 5, sacrificado a los 5 dpi.**

Bronquios.- Los bronquios mostraron una hiperplasia epitelial con descamación celular y abundantes leucocitos entremezclados con secreciones glandulares en la luz bronquial, muchos de ellos con signos de degeneración (piocitos). Las células epiteliales de algunos bronquios mostraron dilatación citoplasmática y entre ellas, o en la superficie, se observaron PMNs. Las zonas subepiteliales presentaron un número moderado de leucocitos. El TLAB fue también muy manifiesto en este animal, principalmente en los lobulillos menos afectados, encontrándose en todas las muestras de los lóbulos pulmonares. Las lesiones descritas fueron proporcionalmente mayores en los lóbulos apicales derecho e izquierdo.

Bronquiolos.- En los lobulillos afectados, estas estructuras presentaron un abundante exudado catarro-purulento en la luz. Los bronquiolos mostraron en los lobulillos afectados una dilatación evidente, provocada por la abundante cantidad de células y restos celulares, con fenómenos de atrofia epitelial en contraposición a las áreas con una hiperplasia manifiesta. Estas células mostraron en algunos bronquiolos dilatación citoplasmática con otros signos de degeneración. El tejido linfoide asociado a estos bronquiolos fue escaso en este animal, tanto en los lóbulos más afectados, como en los que no mostraron lesiones microscópicas. Igualmente, se observó un aumento del número de células infiltradas en las zonas peribronquiolares. En los bronquios, los resultados con la técnica de PAS-Alcián fueron similares a los del chivo sacrificado a los 3 dpi.

Alvéolos.- Las lesiones observadas a este nivel fueron prácticamente idénticas a las encontradas en los lóbulos apical derecho e izquierdo del animal sacrificado a los 3 dpi. Hemos de destacar el exudado de tipo purulento, con abundantes macrófagos alveolares, así como una hiperplasia de neumocitos tipo II. Los capilares de septos interalveolares no se observaron con claridad en las zonas neumónicas debido a la cantidad de células y restos celulares en los alvéolos, pero en los lobulillos menos afectados se observó un gran número de leucocitos circulantes. En algunas zonas se observaron pequeños focos de necrosis.

Septos interlobulillares y pleura.- Este animal no presentó alteraciones en ninguna de estas estructuras.

**Cabritos Nº 4, 6, 7 y 8, sacrificados a los 12 dpi.**

Tráquea.- Las lesiones ocurrieron desde una hiperplasia epitelial, pérdida de

## RESULTADOS

cilios y abundante infiltrado inflamatorio de localización epitelial y subepitelial a no mostrar prácticamente ninguna lesión de tipo bronconeumónico. En los puntos de inoculación, se observó una traqueitis difterioide, con abundante material necrótico-purulento demarcado basalmente por una banda de tejido conectivo con abundantes macrófagos.

**Bronquios.-** Las lesiones bronquiales se instauraron prácticamente en todos los lóbulos pulmonares, si bien con una mayor intensidad en los lóbulos apical y medio derecho y, en menor grado, en el apical y caudal izquierdo, en los que la característica constante fue la presencia de abundante moco asociado a restos celulares y leucocitos. La infiltración leucocitaria peribronquial fue abundante, y aumentó considerablemente en los lóbulos afectados, en comparación con el resto de animales sacrificados. En este animal, el TLAB no fue muy abundante.

**Bronquiolos.-** La vacuolización de las células epiteliales bronquiolares, la hiperplasia epitelial, la atrofia, la descamación y la dilatación de la luz bronquiolar fueron las características más significativas en estas estructuras. La presencia de exudado con abundantes PMNs (muchos de ellos piocitos) y macrófagos fue constante en los lobulillos afectados. La necrosis bronquiolar fue, con carácter aislado, observada en este animal. En éstos también se observó un desarrollo moderado del TLAB. En los bronquios se apreció mayor número de células caliciformes positivas a la técnica de PAS-Alcián, presentándose numerosas células de morfología globular, PAS-Alcián positivas, en los bronquios y bronquiolos, así como también en el material libre en la luz de estas estructuras.

**Alvéolos.-** A nivel alveolar destacaron la mismas lesiones histopatológicas descritas en los animales anteriores. Sólo hemos de resaltar un discreto aumento de los focos de necrosis con localización preferentemente perilobulillar y asociados a bronquiolos. Por otra parte, algunos lobulillos mostraron predominio de los macrófagos alveolares sobre los neutrófilos, así como mayor demarcación de los septos interalveolares de algunos lobulillos. La presencia de infiltrado compuesto de leucocitos localizados perivascularmente fue constante, con predominio de las células plasmáticas entre los distintos tipos celulares.

**Septo interlobulillar y pleura.-** En este animal se afectaron sólo de forma ligera algunas zonas de la pleura, que estaba ligeramente engrosada en algunas zonas, con presencia de edema e infiltrado celular compuesto por algunos neutrófilos y linfocitos, junto a una escasa cantidad de fibrina en algunas localizaciones.

#### 4.2.4.- ESTUDIO MICROBIOLÓGICO

De todos los pulmones procedentes de animales inoculados vía transtraqueal se reaislaron ambos micoplasmas: *M. mycoides subsp. mycoides Large Colony (LC)* y *M. mycoides subsp. capri*.

De las muestras de sangre y de órganos procedentes de todos los animales sacrificados no se aisló ninguno de los micoplasmas inoculados. Tampoco creció ninguna bacteria en los medios de cultivo empleados.

## **DISCUSSION**

### 5.1.- RESULTADOS CLINICOS

La infección por especies de *M. mycoides* (aislados en Gran Canaria) desarrolló una bronconeumonía leve y una septicemia mortal en el lote II y I respectivamente.

En los cabritos del lote II se produjo un ligero **desmejoramiento** a los 3 dpi, el cual fué pasajero y probablemente coincide con la instauración de una bronconeumonía purulenta detectada lesionalmente a partir de la fecha postinoculación, localizándose en los lóbulos apicales y medios. Sin embargo en lote I se produce una enfermedad septicémica de curso sobreagudo y desenace fatal a partir de las 24 hpi. Ambos procesos se encuadran dentro de los distintos tipos de enfermedades micoplásmicas descritos por Rosendal (1988) y DaMassa *et al.* (1992).

La **Temperatura** en los cabritos del lote II tuvo a lo largo de la experiencia sólo ligeras oscilaciones y siempre dentro de los límites fisiológicos (Terra, 1990) destacando un descenso significativo ( $p < 0.01$ ) de  $0.76^{\circ}\text{C}$  a las 24 hpi sin que ello pueda ser considerado como hipotermia.

La temperatura en los animales del lote I tuvo un descenso significativo a las 12 hpi ( $p < 0.05$ ), así como un aumento significativo a las 24 hpi ( $P < 0.05$ ) y a las 48 hpi ( $p < 0.05$ ). A partir de este momento, en el único animal vivo continuó subiendo la temperatura ( $41.4^{\circ}\text{C}$ ) hasta el 4<sup>o</sup> día, tras el cual descendió en un estado agónico.

La fiebre es un hallazgo constante en las infecciones naturales y experimentales por *MmmLC* (Perreau, 1979,b; Rosendal *et al.*, 1979; Bölske *et al.*, 1982; Brooks *et al.*, 1982; DaMassa *et al.*, 1983b; Ruhnke *et al.*, 1983; Nayak y Bhowmik, 1988) y por *Mmc* (Okoh y Kaldas, 1980; Bar-Moshe y Rappaport, 1981; DaMassa *et al.*, 1992; Nakagawa *et al.*, 1976; Onoviran *et al.*, 1984; Srivastava *et al.*, 1989; Rahman y Singh, 1990).

Los animales de 3-4 meses de edad, desparasitados y con un estado sanitario y nutricional aparentemente óptimo antes de la inoculación presentaron una mayor resistencia frente a la infección micoplásmica. Es conocido el hecho de que en las micoplasmosis influyen una serie de factores como la genética del individuo, el manejo, las condiciones climáticas adversas, la edad y el hacinamiento, para que se inicie y desarrolle la enfermedad (Cottew y Yeast, 1981; Lefèvre *et al.*, 1987b; Jones, 1989; DaMassa *et al.*, 1992).

Teniendo en cuenta estos factores, en el presente trabajo podemos considerar en primer lugar la edad, así en animales muy jóvenes, alrededor de una semana, la enfermedad se desarrolla con mayor facilidad lo que ha sido observado también por otros autores (Gourlay y Howard, 1982; Rosendal, 1988; DaMassa *et al.*, 1992). Probablemente el escaso desarrollo del sistema inmune y la escasa presencia de

anticuerpos plasmáticos antimicoplasmas podría ser un factor determinante para que se produzca la septicemia en estos animales más jóvenes, al contrario que en los cabritos de 3-4 meses con un mayor desarrollo del sistema inmune, hecho que fué comprobado en el estudio histológico (Rodríguez, 1993). Esta septicemia es en gran medida la responsable de la fiebre en los chivos de 1 semana de edad.

En ninguno de los lotes hubo variaciones en la **frecuencia respiratoria** durante la experiencia, encontrándose los valores dentro de los límites normales (Terra, 1990).

La **disnea, refuerzo abdominal respiratorio, tos, estertores pulmonares y exudados nasales** que se han observado en otros brotes por *MmmLC* (Perreau, 1979b; Rosendal *et al.*, 1979; Bölske *et al.*, 1982; Brooks, 1984; DaMassa *et al.*, 1983b; Ruhnke *et al.*, 1983; Nayak y Bhowmik, 1988), y por *Mmc* (Nakagawa *et al.*, 1976; Onoviran *et al.*, 1984; Srivastava *et al.*, 1989) también se presentaron en nuestra experiencia.

En los animales del lote II estos signos fueron más ligeros, lo que a nivel lesional se correspondió con lesiones bronconeumónicas de patrón lobulillar, característica de las neumonías agudas (Rosendal, 1988), apareciendo a los 3 dpi una bronconeumonía catarro-purulenta afectando numerosos lobulillos, propia de una neumonía bacteriana (Blood y Radostitis, 1992) y explica, por otra parte, los signos clínicos respiratorios.

En los animales del lote I estos signos fueron mucho más importantes provocando una dificultad respiratoria clara, lo que a nivel lesional se correspondió con una neumonía intersticial difusa, una bronconeumonía purulenta lobulillar y áreas atelectásicas y enfisematosas.

Sin embargo, el sonido de **roce pleural** que se produce en una enfermedad pleuroneumónica natural o experimental no se detectó con claridad en ninguno de los lotes. Esto se explicaría, en los animales del lote I, por el curso sobreagudo de la enfermedad, y en los del lote II, debido a la lesión del parénquima pulmonar sin afectación de la pleura.

En ningún caso observamos fenómenos de **artritis y/o cojeras**, descrito por otros autores en infecciones por *MmmLC* (Rosendal *et al.*, 1979, Rosendal, 1983; Bar-Moshe y Rapaport, 1981; Ruhnke *et al.*, 1983; East *et al.*, 1983; DaMassa, 1983b, DaMassa *et al.*, 1986; Hazell *et al.*, 1985, Bölske *et al.*, 1989), o los cuadros clínicos de artritis/queratoconjuntivitis por *Mmc* (Pearson *et al.*, 1972) o por otros micoplasmas (Blood y Radostitis, 1992; DaMassa *et al.*, 1987b; DaMassa *et al.*, 1992; Rodríguez *et al.*, 1994; Del Giudice *et al.*, 1985). Estos hechos, que se producen tras una fase



septicémica, no han tenido lugar en los animales del lote II ya que esta fase no se produjo en la misma y, aunque ésta sí se desarrolló en el lote I el curso corto de la enfermedad no permitió el asentamiento y la respuesta infalatoria en estos puntos anatómicos, lo que es característico de los cursos subagudos y crónicos de las micoplasmosis por *M. mycoides* (DaMassa *et al.*, 1993).

La **frecuencia cardiaca** no mostró variaciones significativas a lo largo de la experiencia y se mantuvo dentro de los valores considerados normales para la especie y edad (Terra, 1990).

## 5.2.- RESULTADOS BIOPATOLOGICOS

### 5.2.1.- HEMATOLOGIA

#### 5.2.1.1.- **Serie Blanca.**

**Recuento total de leucocitos.** En los cabritos del lote II el recuento de leucocitos experimentó un aumento casi significativo ( $P < 0.1$ ) entre los valores iniciales y los 11 dpi aunque ambos valores estuvieron dentro de los límites fisiológicos para la especie y edad (Jain, 1986). A los 3 dpi se produjo una elevación media de 8723 leucocitos/ $\mu$ L que, sin ser significativa, indicaría una fase reactiva frente a la infección (Jain, 1986) coincidiendo con las lesiones bronconeumónicas. Otros autores también han descrito una leucocitosis en infecciones por *MmmLC* (East *et al.*, 1983; Nayak y Bhowmik, 1988), o por *Mmc* (Ranhnan y Singh, 1990; Alafiatayo *et al.*, 1990), si bien Ojo (1976) describió que estas variaciones no son significativas al emplear este germen en un estudio experimental. Con el *M. capricolum subsp. capripneumoniae* también se ha observado una leucocitosis (Abdelsalam *et al.*, 1988; Wesonga, 1991; Gameel, 1976); y una leucopenia (Sharma *et al.*, 1978), lo que puede ocurrir en las fases finales de la enfermedad (Wesonga, 1991).

En los animales del lote I, los leucocitos descendieron de manera significativa. Esta leucopenia sólo podría ser explicada desde el punto de vista de la utilización y destrucción de las células blancas en un proceso séptico (Jain, 1986) producido por los micoplasmas, lo que efectivamente se demostró lesional y microbiológicamente a través de una bronconeumonía intersticial difusa con leucocitostasia, una bronconeumonía purulenta, y una esplenitis y nefritis purulenta.

**Linfocitos.** En los cabritos del lote II, no hubo variación significativa durante la experiencia, sin embargo, en los del lote I los linfocitos disminuyeron significativamente ( $P < 0.001$ ), lo que ocurre en procesos septicémicos causados por algunas bacterias (Morris y Large, 1990) y como parte del secuestro leucocitario ocurrido en el proceso séptico (Jain, 1986).

**Neutrófilos.** En los animales del lote II los neutrófilos aumentaron en 4822 células/ $\mu\text{L}$  a los 3 dpi, sufriendo un aumento significativo ( $P < 0.05$ ) a los 11 dpi (15218 células/ $\mu\text{L}$  más) elevaciones que coincidieron con ligeros aumentos de las formas inmaduras, correspondiendo estos hallazgos con estadíos agudos y reactivos (Morris y Large, 1990) de las lesiones localizadas únicamente en los lóbulos apicales pulmonares de los animales de 3-4 meses de edad.

Esta neutrofilia fué también observada por East *et al.* (1983) y Nayak y Bhowmik (1988) en infecciones por *MmmLC*, si bien estos últimos autores encontraron una leucopenia con neutropenia en la fase final de la enfermedad, hecho que no pudimos constatar probablemente debido a que nuestros animales fueron eutanasiados a los 12 dpi. En los estudios experimentales con *Mmc* también se ha constatado una neutrofilia con desviación a la izquierda (Rahman y Singh, 1990; Alafiatayo *et al.*, 1990). Sin embargo, nuestros resultados no coinciden con los hallazgos de Ojo (1976), quien no encontró alteraciones en la fórmula leucocitaria, lo que puede deberse a las cepas de micoplasmas implicadas en la infección.

En los animales del lote I los neutrófilos descendieron tanto en las formas maduras como inmaduras. A las 60 hpi, el único animal vivo mostró valores un 30% más bajos que los iniciales. Esta neutropenia ocurre durante la septicemia y junto al secuestro leucocitario descrito con anterioridad (Morris y Large, 1990).

**Eosinófilos.** Los eosinófilos no mostraron variaciones en ninguno de los lotes durante la experiencia, no habiéndose descrito por otros autores ninguna alteración en relación con los eosinófilos en este tipo de enfermedades.

**Monocitos.** Tampoco hubo variaciones en el recuento de monocitos. En los animales rumiantes los monocitos no parecen participar de forma importante en las enfermedades inflamatorias, de curso agudo, por lo que no constituye una parte especialmente significativa del leucograma (Morris y Large, 1990). No obstante, la monocitosis ha sido indicada en la fases crónicas (East *et al.*, 1983) de casos naturales

por *MmmLC* y en casos experimentales por *Mmc* (Rahman y Singh, 1990; Alafiatayo *et al.*, 1990). Efectivamente, los monocitos tienen una gran capacidad para destruir patógenos comunes, pero de forma mucho más lenta que los neutrófilos (Jain, 1986), lo que explica la ausencia de cambios en el recuento de monocitos circulantes al haber realizado dos experiencias de corta duración.

#### 5.2.1.2.- Serie roja

**Recuento de hematíes.** En los animales del lote II, el recuento de hematíes disminuyó progresivamente y de forma casi significativa ( $P < 0.1$ ) entre los valores antes de la inoculación y los 7-11 dpi, encontrándose estos valores dentro de los fisiológicos para la especie y la edad (Jain, 1986).

En el lote I los eritrocitos descendieron de manera significativa ( $P < 0.05$ ) probablemente debido a las microhemorragias y al secuestro durante la microtrombosis diseminada (Feldman *et al.*, 1986) que se desarrollaron en estos animales.

Otros autores también han observado una disminución en el recuento eritrocitario en la enfermedad natural por *MmmLC* (Nayak y Bohwmik, 1988; Thigpen *et al.*, 1981), mientras en la forma experimental no se ha encontrado diferencia alguna significativa en las células rojas (Guha y Verma, 1987b; Rosendal, 1983; Nayak y Bhowmik, 1991). Empleando el *Mmc* tampoco se han encontrado cambios significativos en estas células sanguíneas (Ojo, 1976b; Alafiatayo *et al.*, 1990).

La razón de estas diferencias puede radicar en el desarrollo de la coagulación intravascular diseminada producida por determinados aislados de *M. mycoides*, principalmente *M. mycoides* subsp. *mycoides* variedad LC, especialmente septicémico (Rosendal, 1981). Sin embargo, esto no ocurre con otros micoplasmas de mayor tropismo orgánico, como es *M. mycoides* subsp. *capri*, cuya localización principal es pulmonar (DaMassa *et al.*, 1992).

**Niveles de hemoglobina.** En los cabritos del lote II se observó una disminución significativa ( $P < 0.01$ ) desde el 3 dpi hasta el final de la experiencia, niveles que se mantuvieron por debajo del umbral fisiológico para la especie caprina y la edad (Jain, 1986).

En los animales del lote I la hemoglobina descendió aunque no de forma significativa siguiendo el descenso eritrocitario ocurrido en estos animales. Nayak y Bhowmik (1988) también encontraron una disminución de la hemoglobina en afecciones naturales por *MmmLC*, descenso que no se encontró en la forma experimental (Rosendal, 1983; Guha y Verma, 1987b; Nayak y Bhowmik, 1991). Cuando la infección es por *Mmc* la disminución de la hemoglobina no es significativa en los

animales adultos pero sí en los jóvenes (Rahman y Singh, 1990). Estos datos se corresponden con los del apartado anterior, cuya relación es directa en ambas experiencias.

El valor **hematocrito** en el lote II sufrió un descenso significativo ( $P < 0.05$ ) entre los valores antes de la inoculación y a los 7 y 11 dpi.. Este descenso, cuya media fue de un 7.9 %, también es observado por Nayak y Bhowmik (1988) en la enfermedad natural por *MmmLC*; lo que no parece ocurrir en la enfermedad experimental (Rosendal, 1983; Guha y Verma, 1987b; Nayak y Bhowmik, 1991) así como tampoco en la infección por *Mmc* (Ojo, 1976b; Alafiatayo *et al.*, 1990).

En el lote I ocurrió un descenso progresivo aunque no significativo sin que excedieran los límites fisiológicos (Morris, 1990).

Los **índices eritrocitarios** (Volumen Corpuscular Medio, Hemoglobina Corpuscular Media, Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media) resultaron estar dentro de los valores fisiológicos de la especie (Jain, 1986; Morris, 1990), tanto al inicio como al final de la experiencia, por lo que las variaciones ocurridas durante la misma se consideraron escasamente significativas.

### 5.2.1.3.- Sistema de la coagulación

El **Tiempo de Protrombina**, en los cabritos del lote II, registró un aumento significativo ( $P < 0.01$ ) desde las 12 hpi, concretamente 14.68 segundos más con respecto a los valores anteriores a la inoculación.

En los animales del lote I también hubo un alargamiento significativo ( $P < 0.1$ ), observándose en el único animal vivo, a las 60 hpi, un incremento de 116.8 segundos con respecto a los valores iniciales. Estos datos se corresponden con los de Rosendal (1981, 1984a), quien reprodujo experimentalmente la enfermedad con *MmmLC*, constatando un alargamiento significativo del Tiempo de Protrombina.

El Tiempo de Protrombina es la principal prueba para evaluar la ruta de coagulación extrínseca, prolongándose por la deficiencia de factores V, VII, II y I (Johnstone, 1988) siendo necesaria la presencia del factor X o de Stuart y calcio entre otros factores para el paso de protrombina a trombina (Feldman *et al.*, 1986). El

consumo o disminución de alguno de estos factores durante la CID parecen ser la causa fundamental del aumento del Tiempo de Protrombina (Morris, 1990). Estos datos apuntan analíticamente al desarrollo de un cuadro de CID, lo que se evidenció en el estudio histológico, en el que se observó una microtrombosis diseminada, característica morfológica de este mecanismo (Rosendal, 1988).

El **Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPA)**, en el lote II, presentó sólo ligeras variaciones a los 3 dpi, estabilizándose posteriormente hasta el final de la experiencia, observándose siempre los valores dentro de los límites fisiológicos para la especie (Morris, 1990).

Sin embargo en los animales del lote I hubo un incremento significativo ( $P < 0.05$ ) en el TTPA, hecho también constatado por Rosendal (1981, 1984a). Este alargamiento del TTPA sólo podría ser explicado bajo el contexto de una Coagulación Intravascular Diseminada (CID) (Morris, 1990), lo que histológicamente se comprobó en este lote.

La **Antitrombina III (ATIII)** experimentó, en los cabritos del lote II, un descenso significativo entre los valores anteinoculación y a los 3 ( $P < 0.05$ ), 5 ( $P < 0.05$ ) y 11 dpi ( $P < 0.01$ ).

En los animales del lote I la ATIII sufrió un descenso progresivo, lo que puede deberse a un proceso de CID (Green, 1988; Morris, 1990).

El **fibrinógeno**, en los cabritos del lote II, sufrió un ligero incremento sin que tuviera una significación clara a pesar de sobrepasar someramente el umbral superior para la especie (Morris, 1990), lo que únicamente podría deberse a la edad.

En los animales del lote I se observó un descenso significativo ( $P < 0.01$ ).

East et al. (1983) observaron un aumento del fibrinógeno en infecciones por *MmmLC*, tanto en la forma natural como en la experimental. De la misma manera, Abdelsalam et al. (1988) indicaron un aumento del fibrinógeno en infecciones por *M. capricolum subsp. capripneumoniae*, y Gameel (1976) una disminución con el mismo germen.

Todos estos datos sugieren que es la presencia del micoplasma en sangre, durante la fase septicémica, la que determina estas variaciones que como hemos apuntado anteriormente depende del tipo de micoplasma y de sus mecanismos patogénicos (Rosendal, 1984b; Rodriguez, 1993).

Los **trombocitos** mostraron, en el lote II, un descenso significativo desde las 12 hpi ( $P > 0.01$ ) hasta los 11 dpi ( $P < 0.001$ ) sin rebasar los límites fisiológicos para la especie, por lo que no podemos hablar de una trombocitopenia (Morris, 1990).

En los cabritos del lote I se registró un descenso significativo ( $P < 0.01$ ), y en el único animal vivo a las 60 hpi se obtuvieron 13000 plaquetas/ $\mu$ L frente a las 582000/ $\mu$ L observadas antes de la inoculación. En este caso fué evidente la trombocitopenia que se desarrolló a partir de las primeras postinfección.

El descenso significativo de trombocitos es una manifestación temprana de fases septicémicas, bacterianas o víricas. Las infecciones bacterianas causan trombocitopenia a través del mecanismo de la CID, interacción directa con las plaquetas y adhesión plaquetaria al endotelio vascular dañado por la acción bacteriana (Jain, 1986), fenómenos demostrados lesionalmente en el lote I, no así en el lote II, donde las lesiones se encontraron restringidas a los lóbulos apical y medio del pulmón.

### 5.2.2.- QUIMICA CLINICA

Las **proteínas totales** no mostraron, en ninguno de los lotes, variaciones estadísticamente significativas durante la experiencia. Los niveles obtenidos en nuestros animales resultaron ligeramente inferiores a los descritos (Kaneko, 1980). En enfermedades producidas por *MmmLC* se ha encontrado una disminución de las proteínas totales en las infecciones naturales (Nayak y Bhowmik, 1988) y experimentales (Nayak y Bhowmik, 1991). Sin embargo, cuando el agente etiológico es el *Mmc*, las proteínas no varían significativamente durante la enfermedad (Alafiatayo *et al.*, 1990).

Los animales del lote I no mostraron variaciones significativas ni en las proteínas totales ni en su fraccionamiento, lo que podría ser debido a la presentación sobreaguda de la enfermedad y a que son animales sin un desarrollo inmunológico adecuado.

Las **albúminas séricas** sufrieron un descenso significativo ( $P < 0.01$ ) entre los valores iniciales y los 11 dpi en el lote II. Esta hipoalbuminemia también ha sido descrita en la enfermedad experimental por *MmmLC* (Nayak *et al.*, 1988, 1991), en la Pleuroneumonía Caprina Contagiosa Clásica (Abdelsalam *et al.*, 1988), y en estudios experimentales en gallinas inoculadas con *M. gallisepticum* (Sells, 1976; Kumar y Chandiramani, 1979). Una disminución en la toma de alimentos por inapetencia en las

fases agudas de la enfermedad podrían ser las responsables de esta ligera hipoalbuminemia.

El incremento de las  $\alpha$  globulinas, observado a los 11 dpi, ha sido descrito en enfermedades inflamatorias agudas (Kaneko, 1980; Jain, 1986), así como en neumonías en el hombre (Jain, 1986). En los cabritos de 3-4 meses de edad se observó una bronconeumonía, ya desde los 3 dpi, continuándose hasta los 12 dpi, lo que puede considerarse como la causa del incremento de esta fracción globulínica.

Las  $\beta$  globulinas sufrieron un incremento significativo a los 11 dpi con respecto a los valores iniciales a ( $P < 0.05$ ) y ( $P < 0.01$ ) para las fracciones  $\beta_1$  y  $\beta_2$  respectivamente, hecho que se ha observado en diversas enfermedades inflamatorias (Kaneko, 1980).

Las  $\gamma$  globulinas no sufrieron apenas variaciones y presentaron un aumento casi significativo ( $P < 0.1$ ) hacia el final de la experiencia. El corto período en el que se han estudiado estas  $\gamma$  globulinas y, siendo los micoplasmas microorganismos con escaso poder antigénico (Howard y Taylor, 1985), podría ser la razón del escaso aumento en esta fracción globulínica que sí aumentó en los animales eutanasiados a los 12 dpi.

En este sentido, los micoplasmas inducen una respuesta inmune humoral y celular, así como una actividad inmunosupresora (Gourlay y Howard, 1982; Howard y Taylor, 1985), que desarrolla junto a su poder inmunógeno variable una escasa protección (Howard y Taylor, 1985).

Por el contrario, en infecciones de mayor duración Nayak y Bhowmik (1989, 1991) describieron un aumento de las globulinas en la afección por *MmmLC*; Gameel (1976) y Abdelsalam *et al.* (1988) en la Pleuroneumonía Contagiosa Caprina y Sells (1976) en la inoculación experimental en gallinas con *M. synoviae*.

**Glucosa.** En los cabritos del lote II, los niveles de glucosa mostraron un descenso casi significativo ( $P < 0.1$ ) entre los valores iniciales y los 11 dpi, siempre dentro de los límites normales (Kaneko, 1980; Carlson, 1990). Sin embargo, en los animales del lote I se observó una hipoglucemia significativa ( $P < 0.01$ ), lo que sería atribuible a que en los neonatos la glucemia depende exclusivamente de la ingestión calórica a través de la leche (Carlson, 1990) y la anorexia en estos animales fué de instauración rápida e intensa durante la infección.

**Urea.** En los animales del lote II no se registraron variaciones significativas destacables, encontrándose los valores dentro de los límites fisiológicos. En los cabritos del lote I se observó un aumento significativo ( $p < 0.05$ ) de la uremia, lo que puede ser debido a que la fiebre y la anorexia promueven un incremento del metabolismo tisular y como consecuencia la elevación de la uremia (Kaneko, 1980). Esta uremia no estaría provocada por una disfunción renal, como ocurre en algunas infecciones (Finco, 1980) ya que otros parámetros específicos de esa disfunción, como es la creatinina (Carlson, 1990), no mostró una elevación significativa.

**Creatinina.** En ambos lotes de animales la creatinina no mostró ninguna variación durante la experiencia, si bien nuestros valores resultaron ser algo inferiores a los descritos por Kaneko (1980) en la especie caprina. Dado que la excreción de la creatinina se realiza a través de la filtración glomerular, cualquier alteración pre-renal, renal o post-renal produciría una elevación de la misma (Kaneko, 1980; Carlson, 1990). En el lote I un cabrito presentó lesiones focales purulentas en médula renal, lo que podría haber incrementado la creatinina (Carlson, 1990), pero por el contrario, su valor se mantuvo constante. No se detectaron otras lesiones en este órgano, lo que podría explicar la estabilidad de este parámetro.

**Colesterol.** En ambos lotes no se observaron variaciones significativas en los niveles de colesterol, si bien en el único animal del lote I que permaneció vivo a las 60 hpi se obtuvo una disminución importante de este parámetro. Las variaciones del colesterol están íntimamente asociadas a alteraciones del tiroides, hepáticas, biliares, de la dieta y síndrome nefrótico (Kaneko, 1980), fenómenos que no ocurrieron en nuestra experiencia. El desarrollo sobrealgado de la infección y la necesidad de utilización de los micoplasmas de colesterol indican que este es un parámetro a estudiar con mayor profundidad y en un número más elevado de animales.

**Triglicéridos.** Los triglicéridos no mostraron variaciones significativas durante el estudio en ninguno de los lotes estudiados. Los triglicéridos, lípidos que se sintetizan y/o almacenan en el tejido adiposo e hígado, sufren una elevación en casos de movilización de reservas grasas (Bartley, 1980). Los resultados del lote II confirman que no hubo lipomovilización a pesar de que los animales mostraron inapetencia pasajera. Tampoco en los animales de 1 semana de edad parece haberse desarrollado lipomovilización, probablemente debido al curso de la enfermedad.



**Bilirrubina total.** En los animales del lote II la bilirrubina total sufrió un aumento significativo ( $P < 0.05$ ) a los 11 dpi, superando ligeramente los límites fisiológicos (Kaneko, 1980). Igualmente, los cabritos del lote I mostraron un incremento significativo con respecto a los valores antes de la inoculación. La hiperbilirrubinemia puede ocurrir en diversos procesos, siendo la anorexia una de las causas más frecuentes (Cornelius, 1980), hecho que ocurrió en ambos lotes de animales.

### 5.2.3.- ENZIMOLOGÍA CLÍNICA

**Aspartato amino transferasa (AST).** En los animales del lote II la AST varió ligeramente con un incremento casi significativo ( $P < 0.1$ ) entre los valores normales y a los 11 días postinoculación, siempre dentro de los límites fisiológicos para la especie (Kaneko, 1980), al igual que en el lote I.

**Alanino amino transferasa (ALT).** En el lote II la ALT no se alteró significativamente a lo largo de la experiencia, observándose un ligero aumento a los 11 dpi. De igual manera, en el lote I no se registró un aumento significativo de los valores de la enzima estudiada.

**Lactato deshidrogenasa (LDH).** En los animales del lote II la LDH mostró un incremento significativo ( $P < 0.05$ ) a los 11 días postinoculación. Nuestros valores ante y postinoculación resultaron más altos que los reportados para la especie (Kaneko, 1980). En el lote I se registró un incremento que no resultó significativo.

Si bien la LDH no es una enzima órgano-específica (Cornelius, 1980; Cardinet y Stephens-orvis, 1980), las causas más comunes de su elevación, al igual que para las enzimas anteriores, son las enfermedades hepáticas y musculares (Carlson, 1990), órganos que no mostraron lesiones en el estudio anatomopatológico realizado.

El ligero aumento que se detecta en estas enzimas en las fases más avanzadas de la infección en el lote II y las detectadas en el lote I podrían deberse a una tendencia al decúbito de los animales, decúbito que puede provocar un daño muscular, que sin llegar a niveles importantes, podría causar esta elevación enzimática (Carlson, 1990). De la misma forma, en ningún lote la **fosfatasa alcalina** mostró variaciones significativas durante la experiencia, lo que confirmaría la no existencia de alteraciones

óseas o hepáticas (Kramer, 1980).

**Gamma glutamil transferasa (GGT).** En el lote II la GGT sólo presentó un ligero incremento, casi significativo ( $P < 0.1$ ), a los 7 y 11 dpi con respecto a los valores iniciales. La GGT tiene una función no del todo aclarada pero relacionada con deficiencias hepáticas obstructivas en el hombre (Kramer, 1980), en vacas y ovejas (Cornelius, 1980). La ausencia de lesiones hepáticas nos hace pensar que las ligeras oscilaciones de la enzima en este lote pudieron obedecer al amplio margen de los valores de la GGT que se describen para la especie caprina (Lavin et al., 1989). En los animales del lote I no se observan variaciones en esta enzima.

**Creatin fosfoquinasa (CPK).** En el lote II la CPK sufrió una elevación hacia el final del estudio, siendo significativa a los 11 dpi. Esta enzima es enormemente organo-específica, por lo que el daño muscular crea una elevación de la misma (Carlson, 1990), siendo frecuente en el decúbito de los animales por la anoxia tisular (Kramer, 1980), fenómeno ya comentado en relación a otras enzimas (ALT, AST y LDH), así como también la importante lesión en el punto de inoculación, con una celulitis y miositis purulenta que colaborarían al incremento de esta enzima. En los cabritos del lote I no se observaron modificaciones significativas.

**Amilasa.** La amilasa no mostró variaciones significativas a lo largo de la experiencia con respecto a los valores iniciales en ninguno de los lotes. Esta enzima se utiliza como indicador de pancreatitis en humanos, perro, gato y caballos, no habiéndose estudiado en rumiantes (Kramer, 1980).

#### 5.2.4.- ELECTROLITOS SERICOS

**Calcio.** En los animales del lote II el calcio experimentó un descenso casi significativo ( $P < 0.1$ ) a los 11 dpi con respecto a los valores iniciales, llegando entonces a valores algo inferiores que los descritos para la especie (Kaneko, 1980). Este ligero descenso podría ser debido a la disminución del calcio ligado a las proteínas; ya que las albúminas son las proteínas responsables de esta unión (Simensen, 1980;

Carlson, 1990) y sufren un descenso significativo en el curso de nuestro estudio.

En el lote I el calcio sufre un descenso significativo ( $P < 0.05$ ). El descenso de las proteínas, aunque no de tipo significativo, unido a la no absorción intestinal de calcio debido a la anorexia pudieron producir la ligera hipocalcemia observada en estos animales (Simensen, 1980).

**Fósforo.** En los animales del lote II el fósforo se mantiene prácticamente sin oscilaciones, obteniéndose valores más altos que los reseñados para la especie (Kaneko, 1980); esto se debe a que en los animales jóvenes el fósforo se encuentra en una concentración mayor (Carlson, 1990).

En los cabritos del lote I los niveles de fósforo descendieron significativamente ( $P < 0.01$ ). Este electrolito muestra unos mecanismos similares al calcio en cuanto a absorción, almacenamiento y liberación (Simensen, 1980), por lo que la no absorción intestinal podría ser la responsable de la hipofosfatemia (Blood y Radostitis, 1992) durante las fases de anorexia.

**Hierro.** En los animales del lote II el hierro mostró un descenso progresivo a lo largo de la experiencia que fue significativo ( $P < 0.05$ ) a los 11 dpi. En los cabritos del lote I el descenso resultó igualmente significativo ( $P < 0.05$ ). Uno de los mecanismos que consideramos responsables de esta hiposideremia sería el que el oxígeno liberado de la actividad oxidativa celular durante la inflamación, rápidamente convertido en peróxido de hidrógeno, promueve la oxidación de la ferritina a hemosiderina la cual es una forma menos lábil de reserva de hierro y una pobre fuente del mismo para la eritropoyesis (Kaneko, 1980).

**Sodio.** En ambos lotes el sodio se mantuvo prácticamente sin variaciones durante la experiencia y con unos niveles dentro de los límites fisiológicos para la cabra (Carlson, 1990). Dado que este electrolito está enormemente relacionado con el estatus de fluidos orgánicos (Tasker, 1980), los animales no tuvieron una alteración clara de su equilibrio hídrico.

**Potasio.** En los animales del lote II el potasio no mostró variación importante, encontrándose siempre dentro de los valores normales (Kaneko, 1980). En los cabritos del lote I se observó una reducción significativa ( $P < 0.05$ ) pero sin rebasar los límites fisiológicos.

**Cloro.** En ambos lotes de animales el cloro se encontró dentro de los márgenes fisiológicos para la cabra (Kaneko, 1980). El cloro, junto con el sodio y el potasio se alteran cuando se produce un desequilibrio hídrico (Carlson, 1990), por lo que su relativa estabilidad indica que tal desequilibrio no existió en estas experiencias.

**Magnesio.** En ningún lote el magnesio varió significativamente, manteniéndose dentro de los valores normales para la especie (Kaneko, 1980).

### 5.3.- RESULTADOS ANATOMOPATOLOGICOS

El cuadro lesional desarrollado en los cabritos del lote I, constituye un tipo de enfermedad descrito en las micoplasmosis patógenas en rumiantes (Rosendal, 1984). En estos casos, la septicemia que se produce como consecuencia de la multiplicación y diseminación en sangre de micoplasmas procedentes del pulmón, juega un papel central en el desarrollo de un cuadro clínico-lesional agudo con pronóstico grave (Adler *et al.*, 1980; DaMassa *et al.*, 1983c; Rosendal, 1988; Bölske *et al.*, 1989), lo que se corresponde patogénicamente con una serie de cambios celulares y del sistema de la coagulación que determinan una Coagulación Intravascular Diseminada (CID) de efectos fulminantes (Rosendal, 1981; Gourlay y Howard, 1982; Rosendal, 1984a y b). Esto se constató en el lote I a través de los datos biopatológicos y anatomopatológicos, asociados a la presencia de una micoplasmemia demostrada microbiológicamente.

Es conocido que los micoplasmas necesitan de "factores condicionantes" para el desarrollo de la enfermedad. Así, en el lote I de nuestro estudio estos factores estarían centrados fundamentalmente en la edad de los animales. Estos poseen una menor capacidad defensiva al poseer un sistema inmune escasamente desarrollado así como, probablemente, un déficit de protección humoral por la carencia del aporte de anticuerpos vehiculados con la leche materna (Gourlay y Howard, 1982; Rosendal, 1988; DaMassa *et al.*, 1992). Otros factores que también pudieron haber intervenido son la vía de inoculación y la dosis, ésta última por encima de las concentraciones mínimas para inducir la enfermedad (Bar-Moshe y Rapaport, 1981).

En los cabritos del lote II no se reprodujo la enfermedad en su forma aguda,

caracterizada por lesiones septicémicas y pleuroneumonía fibrinosa. Este hecho podría explicarse siguiendo los parámetros indicados anteriormente; en primer lugar por la edad de los animales, que con 3-4 meses poseen un sistema inmune más desarrollado, así se observó histológicamente un importante desarrollo del sistema inmunológico, representado por el Tejido Linfoide Asociado a Bronquios (TLAB), y los ganglios linfáticos regionales. Esto indica claramente la importante función del sistema inmune en las infecciones por micoplasmas, papel que ha sido perfectamente descrito en las infecciones por estos agentes en el ganado vacuno (Gourlay y Howard, 1982; Howard y Taylor, 1985). En segundo lugar, la dosis pudo haber sido baja, si bien con la misma dosis otros autores han podido desarrollar la enfermedad (Bar-Moshe y Rapaport, 1981).

En los animales de este lote se desarrollaron lesiones bronconeumónicas pero no se desarrolló una bacteriemia. Los pulmones mostraron una bronconeumonía de patrón lobulillar, que se fué extendiendo progresivamente en los lóbulos apicales pulmonares a lo largo de la experiencia. A los 3 dpi, ya se observaba una manifiesta bronconeumonía catarro-purulenta que afectaba a un elevado número de lobulillos lo que coincide, en el tiempo postinfección, con el establecimiento de una neumonía inducida experimentalmente por bacterias patógenas en otras especies (Blood y Radostitis, 1992).

En estos mismos animales de 3-4 meses de edad las lesiones se caracterizaron por una reacción inflamatoria (bronconeumonía) muy manifiesta con escasos focos de necrosis y asociados a numerosos micoplasmas en los mismos así como en el citoplasma de las células inflamatorias, las cuales participan evitando una mayor diseminación así como su paso al torrente sanguíneo, fase de extraordinaria importancia en la patogenia de la enfermedad, pero que no ocurrió en este lote al no detectarse una micoplasmemia, fundamental para el desarrollo de la CID (Rosendal 1984a y b).

Las razones por las que que no se desarrollaron lesiones pleuroneumónicas agudas en los cabritos de 3-4 meses, podrían atribuirse a una respuesta inflamatoria regualada y a una rápida respuesta inmune específica (Gourlay y Howard, 1982, Howard y Taylor, 1985), representada por la intensa proliferación del TLAB y la hiperplasia folicular en los ganglios regionales (Rodriguez, 1993).

En ambos lotes se observó una intensa reacción inflamatoria en el punto de inoculación, lo que representa una de las lesiones características de las infecciones por *MmmLC* y *Mmc* (Jones, 1989; DaMassa *et al.*, 1992), la cual no se describe ni en la infección natural ni experimental del *M. capricolum subsp. capripneumoniae*

## DISCUSION

(MacMartin *et al.*, 1980; MacOwan, 1984; Lefèvre *et al.*, 1987a), causante de la Pleuroneumonía Contagiosa Caprina Clásica, de especial relevancia desde el punto de vista del diagnóstico diferencial y que hasta el momento no se ha descrito fuera del continente africano.

# CONCLUSIONES

PRIMERA. La infección experimental en cabritos de 1 semana de edad utilizando *M. mycoides* subsp. *mycoides* variedad LC y *M. mycoides* subsp. *capri* (aislados en Gran Canaria) provocó un cuadro clínico-lesional septicémico de curso sobreagudo-agudo y desenlace fatal en todos los animales inoculados.

SEGUNDA. La infección experimental en cabritos de 3-4 meses de edad utilizando *M. mycoides* subsp. *mycoides* variedad LC y *M. mycoides* subsp. *capri* (aislados en Gran Canaria) provocó un cuadro clínico-lesional leve caracterizado por una bronconeumonía catarro-purulenta a partir de los 3 dpi, manteniéndose hasta el día de la eutanasia (12 días postinoculación).

TERCERA. El estudio hematológico de los animales de 1 semana de edad inoculados experimentalmente mostró una leucopenia linfopénica y neutropénica frente a una leucocitosis neutrofílica que mostraron los animales de 3-4 meses.

CUARTA. El aumento en el Tiempo de Protrombina, Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada, Antitrombina III, la disminución de fibrinógeno y la trombocitopenia conjuntamente con una microtrombosis diseminada demuestran el importante papel patogénico de la CID en la infección septicémica inducida por los micoplasmas inoculados en los animales de 1 semana de edad.

QUINTA. La infección micoplásmica de los cabritos de 1 semana de edad presentó como datos bioquímicos significativos hipoglucemia, uremia, bilirrubinemia y descensos de calcio, fósforo y hierro.

SEXTA. La infección micoplásmica de los animales de 3-4 meses de edad la infección por los micoplasmas inoculados mostró como datos bioquímicos significativos hipoalbuminemia, aumento de las alfa y beta globulinas, aumento de las enzimas músculo-dependientes y descensos de calcio, fósforo y hierro.



# RESUMEN

En la presente tesis doctoral se ha realizado un estudio clínico y biopatológico de la infección experimental en cabritos de una semana (grupo 1) y de 3-4 meses de edad (grupo 2).

Los cabritos se inocularon con dos cepas de micoplasmas del grupo *M. mycoides* aislados de un brote natural de pleuroneumonía caprina en la isla de Gran Canaria.

Los animales del grupo 1 fueron inoculados con 0.5 mL de *Mmc* ( $1 \times 10^8$  UFC/mL) y 0.5 mL de *MmmLC* ( $1 \times 10^8$  CFU/mL) via transtraqueal y, simultáneamente, 0.5 mL de *Mmc* y 0.5 mL of *MmmLC* via intranasal. El grupo 2 se inoculó transtraquealmente con 1 mL de *Mmc* y 1 mL de *MmmLC*, e intranasalmente 0.5 mL de *Mmc* y 0.5 mL de *MmmLC*.

Desde el punto de vista clínico-lesional, los cabritos del grupo 1 mostraron un cuadro septicémico agudo con desenlace fatal. Los animales del grupo 2 presentaron una bronconeumonía catarro-purulenta desde el tercer día postinfección y hasta el momento de la eutanasia (12 días postinfección).

Los datos hematológicos relevantes fueron, en el grupo 1, leucopenia linfocítica y neutropénica, alargamiento del TP, del TTPA y de la antitrombina III, así como disminución del fibrinógeno y trombocitopenia. Estos resultados se asociaron a la existencia de una microtrombosis difusa severa, lo cual demuestra el papel central del CID de la infección micoplásmica en este grupo. Sin embargo, en el grupo 2 sólo se observó una leucocitosis neutrofílica con los parámetros de la coagulación normales.

Los datos bioquímicos significativos fueron, en los animales de 1 semana de edad, hipoglucemia, uremia, bilirrubinemia y descensos del Ca, P y Fe; en los animales de 3-4 meses, hipoalbuminemia, aumento de las  $\alpha$  y  $\beta$  globulinas, aumento de las enzimas músculo-dependientes y descensos del Ca, P y Fe.

# SUMMARY

In the present thesis, it has been carried out a clinical and laboratorial study of two mycoplasmic experimental infections in 1 week (group 1) and 3-4 months (group 2) old goat kids respectively.

The kids were inoculated with two strains of mycoplasmas belonging to the *M. mycoides cluster*, which had been previously isolated from a caprine pleuropneumonic outbreak in Gran Canaria (Canary Islands).

Animals from group 1 were inoculated with 0.5 mL of *Mmc* ( $1 \times 10^8$  CFU/mL) and 0.5 mL of *MmmLC* ( $1 \times 10^8$  CFU/mL) via transtracheal, and simultaneously 0.5 mL of *Mmc* and 0.5 mL of *MmmLC* via intranasal. The second group received transtracheally 1 mL of *Mmc* and 1 mL of *MmmLC* and intranasally 0.5 mL of *Mmc* and 0.5 mL of *MmmLC*.

The experimental infection of 1 week old kids showed an acute septicemic clinico-pathological picture with lethal outcome.

On the other hand, 3-4 months old kids presented a catharral-purulent bronchopneumonia from three days postinfection onwards. Such symptomatology was maintained until the last animal was euthanased (12 days postinfection).

The haematological data were as following: one week old kids developed a lymphocytic and neutropenic leucopenia, increase of PT, APTT and antithrombin III, decrease of fibrinogen and thrombocytopenia. These data were associated with a severe diffuse microthrombosis demonstrating the central role of the DIC in this micoplasmis infection. However, the 3-4 months old kids only presented a neutrophilic leukocytosis with normal coagulative parameters.

The main significative biochemical results were: hypoglucemia, uremia, bilirubinemia and decrease of Ca, P and Fe in 1 week old kids. The group 2 showed hypoalbuminemia, increase of  $\alpha$  and  $\beta$  globulins, increase of muscle panel enzymes and decrease of Ca, P and Fe.

# **AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer sobremanera a mi director, el Dr. Antonio Fernández, al cual siempre he considerado como mi *Padrino en la Universidad* pues fué él quien me enseñó todo lo que sé científica y docentemente, amén de un *amigo y compañero* con el que he tenido la suerte de compartir tantas horas de alegrías y tristezas en mi vida tanto universitaria como fuera de la Universidad.

Igualmente quiero expresar mi agradecimiento a mi codirector, el Dr. Alberto Montoya por sus constantes estímulos para la finalización de esta Tesis y por la confianza y paciencia depositada en mí, valores que no siempre he merecido a lo largo de estos años.

Al Dr. José Luis Rodríguez Navarro agradezco la enorme ayuda prestada durante este trabajo y le felicito por su gran capacidad profesional y humana, características que le son definitorias y espero que definitivas.

A la Dr M. Carmen Muñoz Ojeda, agradezco mucho sus largas horas de laboratorio analizando las muestras, a veces en días u horas intempestivas pero siempre con el estímulo de ayudarme a finalizar mi Tesis.

De igual manera quiero agradecer a D. Manuel Morales Doreste y a Dña. Inmaculada Morales Fariña, profesores del área clínica de nuestra Facultad, su amistad y benevolencia al verse sobrecargados en el servicio clínico para que yo pudiera realizar esta Tesis.

Y a D. Juan A. Corbera Sanchez por la ayuda informática recibida y, en general, por tantas horas vividas en la redacción del trabajo.

A la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria por brindarme la oportunidad de formarme como persona y como universitario.

# **BIBLIOGRAFIA**

## BIBLIOGRAFIA

- Abdelsalam, E.B., Goraish, I.A., Tartour, G. (1988). Clinico-pathological aspects of naturally occurring contagious caprine pleuropneumonia in the Sudan. *Revue Elev. Méd. Vét. Pays Trop.*, 41 (1): 52-54.
- Adesotoye, A.I. and Ojo M.O. (1990). Failure to induce experimental arthritis in Nigerian goats by Mycoplasma mycoides subsp. mycoides (LC Type). *IOM letters, program and Abstracts, 8th Int. Congr. IOM, July 8-12, Istanbul, Turkey. 1: 343- 344.*
- Adler, H.E., DaMassa, A.J. and Brooks, D.L. (1980). Caprine mycoplasmosis: Mycoplasma putrefaciens, a new cause of mastitis in goats. *Am. J. Vet. Res.* 41(10): 1677-1679.
- Al-Aubaidi, J.M., Dardiri, A.H. and Fabricant. J. (1972). Biochemical characterization and antigenic relationship of Mycoplasma mycoides subsp. mycoides (Freundt) and Mycoplasma mycoides subsp. capri (Edward) Freundt. *Int. J. Syst. Bact.*, 22: 155-164.
- Alafiatayo, R.A., Adegboye, D.S., Saror, D.I., Ezeokoli, C.D., 1990: The haematologic picture of experimental Contagious Caprine Pleuropneumonia. *Bull. An. Health and Prod. Afri.*, 38:3, 319-324.
- Al-Darraji, A.M., Cutlip, R.C., Lehmkuhl, H.D., Graham, D.L., Kluge, J.P. and Frank, G.H. (1982). Experimental infection of lambs with bovine respiratory syncytial virus and Pasteurella haemolytica: Clinical and microbiologic studies. *Am. J. Vet. Res.*, 42, 236-240.
- Bar-Moshe, B. and Rapaport, E. (1979). An outbreak of contagious caprine pleuropneumonia caused by Mycoplasma mycoides subspecies mycoides (ovine/caprine serogroup 8). *Ref. Vet.*, 36: 53-54.
- Bar-Moshe, B. and Rapaport, E. (1981). Observations on Mycoplasma mycoides subsp. mycoides infection in Saanen goats. *Isr. J. Med. Sci.*, 17: 537-539.
- Barber, T.L. and Yedloutschnig, R.J. (1969). Mycoplasma infections of goats. *Cornell Vet.*, 60: 297-308.
- Barile, M.F. (1981). Mycoplasma infection of cell cultures. *Isr. J. Med. Sci.* 17: 555-558



## BIBLIOGRAFIA

- Bartley, J.C. (1980). Lipid metabolism and its disorders. In: Kaneko JJ. *Clinical biochemistry of domestic animals*. 3<sup>th</sup> Ed. Academic Press, 54-90.
- Blood, D.C. y Radostitis, O.M. (1992). Enfermedades causadas por especies de Mycoplasma. En: *Medicina Veterinaria. Interamericana. McGraw-Hil*, 756-771.
- Bölske, G., Wierup, M., Renstrom, L.A., Humlesio N.E. and Hammarberg K. (1982). Utbrott i Sverige av elakartad lungsjuka hos get. (Outbreak in Sweden of contagious caprine pleuropneumonia -CCPP-). *Svensk Vet.*, 34, 15: 673-676.
- Bölske, G., Msami, H., Humlesjö, N.E., Erno, H. and Jönsson, L. (1988). Mycoplasma capricolum in an Outbreak of Polyarthritis and Pneumonia in Goats. *Acta Vet. Scand.* 29: 331-338.
- Bölske, G., Engvall, A., Renström, L.H.M. and Wierup, M. (1989). Experimental infections of goats with Mycoplasma mycoides subsp. mycoides, LC type. *Res. Vet. Sci.*, 46 (2): 247-252.
- Brooks, D.L.; DaMassa, A.J. and Adler, H.E. (1984). Caprine Mycoplasma mycoides subspecies mycoides infections. 3<sup>er</sup> *International Conference on Goat Production and Disease*. 1371, Jan 10-15, Tucson, Arizona.
- Brooks, D.L., DaMassa, A.J. and Adler, H.E. (1981). Caprine mycoplasmosis: immune response in goats to Mycoplasma putrefaciens after intramammary inoculation. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 42 (11): 1898-1900.
- Buddle, B.M., Herceg, M. and Davies. (1984). Experimental infection of sheep with Mycoplasma ovipneumoniae and Pasteurella haemolytica. *Vet. Microbiol.*, 9: 543-548.
- Brunner, M., Feldner, J. and Bredt, W. (1985). Effect of monoclonal antibodies to the attachment on experimental Mycoplasma pneumoniae infection of hamsters: A preliminary report. *Isr. J. Med. Sci.* 17: 599-603.
- Carlson, G.P. (1990). Clinical chemistry test. In Smith BP: *Large Animal Internal Medicine*. CB Mosby, 386-414.
- Carson, J.L., Collien, A.M. and Clyde. W.A. (1979). Ciliary membrana alterations occurring in experimental Mycoplasma pneumoniae infection. *Science* 206: 34951.

## BIBLIOGRAFIA

- Cardinet, G.H.; Stephens-orvis, J. (1980). Skeletal muscle function. In: Kaneko JJ. *Clinical biochemistry of domestic animals*. 3<sup>th</sup> Ed. Academic Press, 545-569.
- Carter, G.R. (1967) Pasteurellosis: Pasteurella multocida and Pasteurella haemolytica. In *Advances in Veterinary Science*. Ed. Brandly, C.A. and Cornelius, C. Academic Press, New York, 11: 321-379.
- Chima, J.C.; Wilkie, B.N.; Ruhnke, H.L.; Truscott, R.B. and Curtis, R.A. (1980). Changes in plasma fibrinogen levels in experimental Mycoplasma bovis arthritis in calves. *Vet. Microbiol.*, 5: 215-222.
- Christiansen, C. and Erno, H. (1982). Classification of the F38 group of caprine mycoplasma strains by DNA hybridization. *J. Gen. Microbiol.*, 128: 2523-2526.
- Clauss, A. (1955). Gerinnungsphysiologische schnellmethode zur bestimmung des fibrinogens. *Acta Haematol.*, 17: 237-247.
- Cordy, D.R. (1984). Septicaemia and pneumonia in Mycoplasma capricolum infections of young goats. *Aust. Vet. J.*, 61 (6): 201-202.
- Cornelius, C.E. (1980). Liver function. In: Kaneko JJ. *Clinical biochemistry of domestic animals*. 3<sup>th</sup> Ed. Academic Press, 201-250.
- Costas, M., Leach R.H., and Mitchelmore, D.L. (1987). Numerical analysis of PAGE protein patterns and the taxonomic relationships within the "Mycoplasma mycoides cluster". *J. Gen. Microbiol.* 133: 3319-3329.
- Cottew, G.S. (1979). Pathogenicity of the subspecies mycoides of Mycoplasma mycoides for cattle, sheep and goats. *Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A.* 245: 164-170.
- Cottew, G.S. and Yeats, F.R. (1981). Occurrence of mycoplasmas in clinically normal goats. *Aust. Vet. J.*, 57: 52-53.
- Cottew, G.S. and Yeats F.R. (1982b). Mycoplasmas and mites in the ears of clinically normal goats. *Aust. Vet. J.*, 59: 77-81.
- Cottew, G.S., Watson, W.A., Erdag, O. and Arisoy, F. (1969). Mycoplasmas of caprine pleuropneumonia in Turkey and their relationship to other mycoplasmas of goats and Mycoplasmas mycoides var. mycoides. *J. Comparative. Path.*, 79: 541-551.

## BIBLIOGRAFIA

- Cottew, G.S., Bréard, A., DaMassa, A.J., Erno, H., Leach, R.H., Lefèvre, P.C., Rodwell, A.W. and Smith, G.R. (1987). Taxonomy of the Mycoplasma mycoides cluster. *Isr. J. Med. Sci.* 23: 632-635.
- Cottew, G.S. (1984). Overview of mycoplasmoses in sheep and goats. *Isr. J. Med. Sci.*, 20: 962-964.
- Cottew, G.S. and Lloyd, L.C. (1980). Mycoplasmosis in goats. In: Cooper, M.G. (ed) "Australia Advances in Veterinary Science" p.26. Australia Veterinary Association, Artamos, N.S.W.
- Cottew, G.S. (1982a). Significance of mycoplasmoses in goats. *Proc. 3rd Int. Conference on Goat Production and Diseases, Tucson (Arizona)*, 221-225.
- Cottew, G.S. and Yeats, F.R. (1978). Subdivision of Mycoplasma mycoides subsp. mycoides from cattle and goats into two types. *Aust. Vet. J.*, 54: 293-296.
- DaMassa, A.J. (1983a). Prevalence of Mycoplasmas and Mites in the external auditory meatus of goats. *Calif. Vet.*, 12: 10-13.
- DaMassa, A.J., Brooks, D.L. and Adler, H.E. (1983b). Caprine mycoplasmosis: Widespread infection in goats with Mycoplasma mycoides subsp. mycoides (Large-Colony type). *Am. J. Vet. Res.*, 44 (2): 322-325.
- DaMassa, A.J., Brooks, D.L., Adler, H.E. and Watt, D.E. (1983c). Caprine mycoplasmosis: acute pulmonary disease in newborn kids given Mycoplasma capricolum orally. *Aust. Vet. J.*, 60 (4): 125-126.
- DaMassa, A.J., Brooks, D.L. and Holmberg, C.A. (1984). Pathogenicity of Mycoplasma capricolum and Mycoplasma putrefaciens. *Isr. J. Med. Sci.*, 20(10): 975-978.
- DaMassa, A.J., Brooks, D.L. and Holmberg, C.A. (1986). Induction of mycoplasmosis in goats kids by oral inoculation with Mycoplasma mycoides subspecies mycoides. *Am. J. Vet. Res.* 47 (9): 2084-2089.
- DaMassa, A.J., Brooks, D.L., Holmberg, C.A. and Moe, A.I. (1987a). Caprine mycoplasmosis: An outbreak of mastitis and arthritis requiring the destruction of 700 goats. *Vet. Rec.*, 120: 409-413.

## BIBLIOGRAFIA

- DaMassa, A.J., Holmberg, C.A. and Brooks, D.L. (1987b). Comparison of caprine mycoplasmosis caused by Mycoplasma capricolum, Mycoplasma mycoides subsp. mycoides, and Mycoplasma putrefaciens. *Isr. J. Med. Sci.* 23 (6): 636-640.
- DaMassa, A.J., Wakenell, P.S., and Brooks, D.L. (1992). Mycoplasmas of goats and sheep. *Review Article. J. Vet. Diagn. Invest.* 4: 101-113.
- Davies, D.H., Dungworth, D.L., Humphreys, S. and Johnson, A.J. (1977). Concurrent infection of lambs with parainfluenza virus type 3 and Pasteurella haemolytica. *N. Z. Vet. J.*, 25: 262-265.
- Davies, D.H., Jones, B.A.H. and Thurley, D.C. (1981). Infection of specific pathogen-free lambs with parainfluenza virus type 3, Pasteurella haemolytica and Mycoplasma ovipneumoniae. *Vet. Microbiol.*, 6: 295-308.
- Davies, D.H., Herceg, M. and Thurley, D.C. (1982). Experimental infection of lambs with an adenovirus followed by Pasteurella haemolytica. *Vet. Microbiol.* 7: 369-381.
- Del Giudice, R.A.; Rose, D.L.; Tully, J.G. (1995). Mycoplasma adleri. *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 45: 1, 29 - 31.
- Dodds W.J. (1980). Hemostasis and coagulation. In: *Kaneko J.J. Clinical Chemistry of domestic animals. Edition 3. New York. Academic Press, 671 - 718.*
- Doutre, M.P. and Perreau, P. (1983b). Le portage de Pasteurella spp. et de Mycoplasma arginini chez les moutons sains au Sénégal. *Rev. Elev. Med. Vét. Pays Trop.*, 34 (4): 365-368.
- Doutre, M.P. and Perreau, P. (1983a). Le portage de Pasteurella spp. et de Mycoplasma arginini chez la chèvre au Sénégal. *Rev. Elev. Med. Vét. Pays Trop.*, 36(1): 11-14.
- East, N.E., DaMassa, A.J., Logan, L.L., Brooks, D.L. and McGowan, B. (1983). Milkborne outbreak of Mycoplasma mycoides subsp. mycoides infection in a commercial goat dairy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 182 (12): 1338-1341.
- Edward, D.G. and Freundt, E.A. (1967). Proposal for Mollicutes as name of the class established for the order Mycoplasmatales. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 17: 267-268.

## BIBLIOGRAFIA

- El Mahi, E.T.J. (1979). Haematological and biochemical changes during experimental Bovine Contagious Pleuropneumonia. *Byulleten Vsesoyuznogo Instituta Eksperimental'noi Veterinarii*, 35, 20-25.
- El Sayed, R.F., Nafie, T.S., El Meligy, A. (1992). Some investigations on an outbreak of enzootic bronchopneumonia among fattening buffalo-calves. *Assiut Vet. Med. J.*, 27 (53), 175-187.
- Erno, H. (1987). Mycoplasmosis of ruminants: a general introduction. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.* 6: 553-563.
- Erno, H., Al-Aubaidi, J.M., Ojo, M.O., Minga, U.M. and Sikdar, A. (1978). Classification and identification of ovine and caprine mycoplasmas. *Acta Vet. Scand.*, 19: 392-406.
- Erno, H., Leach, R.H., Salih, M.M. and MacOwan, K.J. (1983). The F38-like group, a new group of caprine mycoplasmas?. *Acta Vet. Scand.* 24: 275-286.
- Feldman, B.F.; Carroll, E.J. and Jain, N.C. (1986). Coagulations and its disorders. In: Jain, N.C. *Schalm's Veterinary Hematology*. 4<sup>th</sup> Ed. Lea & Febriger, 388-430.
- Finco, D.R. (1980). Kidney function. In: *Kaneko J.J. Clinical Chemistry of domestic animals. Edition 3. New York. Academic Press*, 338 - 394.
- Firke, Y. (1984). La pathologie des caprins en Ethiopie, In "Colloque de l'INRA". *Les maladies de la chèvre*. Ed. Yvore et Perrin. 28: 674-676.
- Foggie, A., Jones, G.E. and Buxton, D. (1976). The experimental infection of specific pathogen free lambs with Mycoplasma ovipneumoniae. *Res. Vet. Sci.*, 21: 28-35.
- Freundt, E.A. (1965). The classification of the pleuropneumonia group of organisms (Borrelomycetales). *Int. Bull. Bacteriol. Nomencl. Taxon.* 5: 67-68.
- Gameel, A.A. (1976). Haematological and plasma protein changes in caprine pleuropneumonia. *Trop. Anim. Hlth. Prod.*, 8, 17.
- Gaillard-Perrin, G., Picavet, D.P. et Perrin, G. (1985). Isolement de Mycoplasma putrefaciens dans deux troupeaux de chèvres presentant des Symptômes D'agalactiae. *Revue Méd. Vét.* 137 (1): 67-70.

## BIBLIOGRAFIA

- Gilmour, N.J.L., Jones, G.E. and Rae, A.G. (1982). Long-term pathological and microbiological progress in sheep of experimental disease resembling atypical pneumonia. *J. Comparative Path.*, 92: 229-238.
- Gilmour, N.J.L. (1980). Pasteurella haemolytica infections in sheep. *Vet. Quart.* 2: 191-198.
- Gois, M. and Kuksa, F. (1974). Intranasal infection of gnotobiotic piglets with Mycoplasma hyorhinis: differences in virulence of the strains and influence of age and the development of infection. *Zentrbl. Vet., B.* 21: 352-361.
- Goltz, J.P., Rosendal, S., McCraw, B.M. and Ruhnke, H.L. (1986). Experimental studies on the pathogenicity of Mycoplasma ovipneumoniae and Mycoplasma arginini for the respiratory tract of goats. *Can. J. Vet. Res.* 50: 59-67.
- Goncer Coca, A., Rodríguez Ferri, E.F. (1990). Neumonías por mycoplasmas en ovejas y cabras. *Med. Vet.*, 7 (11): 619-624.
- Gopal, S. K.; Verma B.B. and Thakur D.K. (1989). Mycoplasmosis in Kids. *Indian J. Vet. Med.* 9: 38-39.
- Gourlay, R.N. (1981). Mycoplasmosis in cattle, sheep and goats. *Isr. J. Med. Sci.*, 17 (7): 531-536.
- Gourlay, R.N. and Howard, C.J. (1982). Respiratory mycoplasmosis. *Adv. Vet. Scie. Comparative Med.*, 26: 289-332.
- Gourlay, R.N., Thomas, L.H., Wyld, S.G. (1989). Increased severity of calf pneumonia associated with the appearance of Mycoplasma bovis in a rearing herd. *Vet. Rec.*, 124: 420-422.
- Green, R.A. (1988). Pathophysiology of Antitrombin III deficiency. In: *Feldman, B.F. Hemostasis. Vet. Clin. North Am. (Small An. Pract.)*. 95-105.
- Guha, C. and Verma, B.B. (1987a). Contagious caprine pleuropneumonia: experimental infection of kids with local strain of Mycoplasma agalactiae. *Indian J. Vet. Med.* 7 (1): 10-13.
- Guha, C. and Verma, B.B. (1987b). Studies on pathogenicity of a local strain of

## BIBLIOGRAFIA

Mycoplasma mycoides subsp. mycoides (LC) in kids. *Indian J. Ani. Hlth.* 23-26.

Gupta, M.M., Verma, B.R. and Chauhan, H.V.S. (1984). Contagious caprine pleuropneumonia: studies on etiopathology. *Indian Vet. J.* 61: 733-737.

Gupta, P.P., Sood, N., Banga, H.S. (1988). Pathogenicity of Mycoplasma mycoides subsp. mycoides (Large Colony type) from sheep. *Indian Vet. J.*, 65 (6), 475-477.

Harbi, M.S.M.A., Mageed, I.A. and El Tahir, M.S. (1983). Experimental contact transmission of contagious pleuropneumonia of goats (Abu Nini) in the Sudan. *Vet. Res. Comm.* 6: 139-143.

Harbi, M.S.M.A., El Tahir, M.S., MacOwan, K.J. and Nayil, A.A. (1981). Mycoplasma strain F38 and contagious pleuropneumonia in the Sudan. *Vet. Rec.*, 108: 261

Hawkey, C.M., Hart, M.G., Bennett, P.M., Gascoyne, S.C., Knight, J.A., Kirkwood, J.K. (1990). Diagnostic value of platelet counts in mammals. *Vet. Rec.*, 127, 18.

Hayashidani, H., Honda, E., Nakamura, T., Mori, Y., Sawada, T., and Ogawa, M. (1988) Outbreak of pneumonia caused by Pasteurella haemolytica infection in Shiba goats in Japan, *Jpn. J. Vet. Sci.* 50 (4): 960-962.

Hazell, S.L., Carrigan, M.J. and Cockram, F.A. (1985). Mycoplasma mycoides subsp. mycoides in the ears of goats associated with an outbreak of systemic mycoplasmosis. *Aust. Vet. J.*, 62 (12): 421-422.

Howard, C.J. and Taylor, G. (1985). Immune responses to Mycoplasma infections of the respiratory tract. *Vet. Immun. Immunopathol.*, 10: 3-32.

International Research Programme on Comparative Mycoplasmaology (IRPCM), 1990-92. International Organization for Mycoplasmaology (I.O.M.). Ames, Iowa, U.S.A., August 1-2, 1992.

Jain, N.C. (1986). Schalm's Veterinary Haematology. 4<sup>th</sup> Edition. Lea & Febiger.

Johnston, J.K.; Morris, D.D. (1990). Alterations in blood proteins. In: *Smith B.P. Large Animal Internal Medicine.* CV Mosby, 435-444.

## BIBLIOGRAFIA

- Johnstone, I.B. (1988). Clinical and laboratory diagnosis of bleeding disorders. In: *Feldman, B.F. Hemostasis. Vet. Clin. North Am. (Small An. Pract.)*. 95-105.
- Jonas, A.M. and Barber, T.L. (1969). Mycoplasma mycoides var. capri isolated from a goat in Connecticut. *J. Infect. Dis.* 119: 126-131.
- Jones, G.E., Gilmour, J.S. and Rae, A. (1978). Endobronchial inoculation of sheep with pneumonic lung-tissue suspensions and with the bacteria and mycoplasma isolated from them. *J. Comparative. Path.* 88: 85-96.
- Jones, G.E., Gilmour, J.S. and Rae, A. (1982a). The effect of Mycoplasma ovipneumoniae and Pasteurella haemolytica on specific pathogen-free lambs. *J. Comparative. Path.* 92: 261-271.
- Jones, G.E. (1983). Mycoplasmas of sheep and goats: A synopsis. *Vet. Rec.*, 113: 619-620.
- Jones, G.E. and Wood, A.R. (1988). Microbiological and serological studies on caprine pneumonias in Oman. *Res. Vet. Sci.* 44: 125-131.
- Jones, G.E. (1989). Pleuroneumonia contagiosa caprina. *Office International des Épizooties. Serie Técnica N° 9*.
- Kahane, I. (1984). In vitro studies on the mechanism of adherence and pathogenicity of mycoplasma. *Isr. J. Med. Sci.* 9: 210-216.
- Kaliner, G. and MacOwan, K.J. (1976). The pathology of experimental and natural contagious caprine pleuropneumonia in Kenya. *Zbl. Vet. Med. B.* 23: 652-661.
- Kaneko, J.J. (1980). *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 3<sup>th</sup> Ed. Academic Press, Inc. New York.
- Kanyikibe, M., Bidwell, D.E., Turp, P. and Smith, G.R. (1985). Demonstration of cross-reactive antigens in F38 and related mycoplasmas by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and immunoblotting.
- Kasali, D.B. and Ojo, M.O. (1981). Pathogenicity of Mycoplasma mycoides subspecies mycoides for goats. *Int. Goats and Sheep Res.*, 1: 269-273.



## BIBLIOGRAFIA

- Kramer, J.W. (1980). Clinical enzymology. In: *Kaneko J.J. Clinical Chemistry of domestic animals. Edition 3. New York. Academic Press, 338 - 394.*
- Kumar, A., Chandiramani, N.K. (1979). Alteration in serum protein fractions in chickens infected with Mycoplasma gallisepticum. *Indian J. Poultry Sci.*, 14:2, 86-91.
- Larsen, G. L., McCarthy, K., Webster, R.O., Henson, J. and Henson, P. (1980). A differential effect of C5a des Arg in the induction of pulmonary inflammation. *Am. J. Pathol.* 100: 179-92.
- Lavin, S.; Elias, M.; Callis. M.; Espada, Y.; Monreal, L. and Viñas, L. (1989). Determinación de parámetros bioquímicos sanguíneos en la cabra. Variaciones según la edad. *Veterinaria en Praxis*, 4, 95-97.
- Leach, R.H.; Erno, H.; MacOwan, K.J. (1993). Proposal for designation of F38-Type caprine mycoplasma as Mycoplasma capricolum subsp. capripneumoniae subsp. nov. and consequent obligatory relegation of strains currently classified as M. capricolum (Tully, Barile, Edward, Theodore and Erno, 1974) to an Additional new subspecies, M. capricolum subsp. capricolum subsp. nov. *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 43: 3, 603-605.
- Lefèvre, P.C., Bréard, A., Al Farouk, I. and Buron, S. (1987a). Mycoplasma species F38 isolated in Chad. *Vet. Rec.*, 121: 575-576.
- Lefèvre, P.C., Jones, G.E. and Ojo, M.O. (1987b). Pulmonary mycoplasmoses of small ruminants. *Revis. Science Technique. Off. Int. Epizoo.*, 6 (3): 759-799.
- Littlejohns, I.R. and Cottew, G.S. (1977). The isolation and identification of Mycoplasma Mycoides subsp. capri. *Aust. Vet. J.*, 53: 297-298.
- Lloyd, L.C., Buttery, S.H. and Hudson J.R. (1971). The effect of the galactan and other antigens of Mycoplasma mycoides var. mycoides on experimental infection with that organism in cattle. *J. Med. Mic.*, 425-439.
- Longley, H.O. (1951). Contagious caprine pleuropneumonia: a study of the disease in Nigeria. *HMSO, London (England)*. 7: 4.
- MacOwan, K.J. and Minette, J.E. (1977a). Contact transmission of experimental contagious caprine pleuropneumonia (CCPP). *Trop. Anim. Hlth. Prod.* 9: 185-188.

## BIBLIOGRAFIA

- MacOwan, K.J. (1976a). A Mycoplasma from chronic caprine pleuropneumonia in Kenya. *Trop. Anim. Hlth. Prod.* 8: 28-36.
- MacOwan, K.J. (1984). Infections in ruminants: the current situation. *Isr. J. Med. Sci.* 20: 854-858.
- MacOwan, K.J. and Minette, J.E. (1976b). A Mycoplasma from acute contagious pleuropneumonia in Kenya. *Trop. Anim. Hlth Prod.* 8: 91-95.
- MacOwan, K.J. and Minette, J.E. (1977b). The role of mycoplasma strain F38 in contagious caprine pleuropneumonia (CCPP) in Kenya. *Vet. Rec.*, 101: 380-381.
- McMartin, D.A., McOwan, K.J. and Swift, L.L. (1980). A century of classical contagious caprine pleuropneumonia: from original description to aetiology. *Br. Vet. J.*, 136: 507-515.
- Misri, J., Gupta, P.P. and Sood, N. (1988). Experimental Mycoplasma capri mastitis in goats. *Aust. Vet. J.*, 65: 33-35.
- Mohan, K., Obwolo, M.J. (1990). Mycoplasma ovipneumoniae pathogenesis in experimentally infected sheep and goats. *IOM Letters, Program and Abstracts, 8th Int. Congr. IOM, July 8-12, Istambul, Turkey. 1: 355-356.*
- Morin, P. (1987). Les pleuropneumonies contagieuses caprines á Mycoplasmes. Revue Bibliographique. *Thèse Méd. Vét.: Nantes. N° 67.*
- Morris, D.D. (1990). Alterations in the erythron. In: *Smith B.P. Large Animal Internal Medicine. CV Mosby, 418-424.*
- Morris, D.D. and Large, S.M. (1990). Alterations in the leukogram. In: *Smith B.P. Large Animal Internal Medicine. CV Mosby, 425-434.*
- Moulton, W.M. (1980). Contagious caprine pleuropneumonia in the United States. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 176: 354-355.
- Mugera, G.M. and Kramer, T.T. (1967). Pasteurellosis in Kenya goats due to Pasteurella haemolytica. *Bull. Epizoot. Dis. Afr.* 15: 125-131.
- Nakagawa, M., Taylor W.D. and Yedloutschnig. (1976). Pathology of Goats and Sheep

## BIBLIOGRAFIA

experimentally infected with Mycoplasma mycoides var. capri. *Nat. Inst. Anim. Hlth. Quart.* 16: 65-77.

Nascimento, E.R., Nascimento, M. da G.F., Freundt, E.A. and Andersen, H. (1986). Isolation of Mycoplasma mycoides from outbreaks of caprine mycoplasmosis in Brazil. *Br. Vet. J.*, 142 (3): 246-257.

Nayak, N.C. and Bhowmik, M.K., (1988). Mycoplasmal polyarthritis associated with septicaemia in kids: Clinicohaematological and biochemical studies. *Indian J. Vet. Pathol.*, 12, 13-17.

Nayak, N.C. and Bhowmik, M.K. (1991). Pathogenicity of Mycoplasma mycoides subsp. mycoides (large colony type) for goat kids. *Small Rum. Res.*, 5, 155-167.

Ngatia, T.A., Kimberling, C.V., Johnson, L.W., Whiteman, C.E. and Lauermann, L.H., Jr. (1986). Pneumonia in goats following administration of live and heat-killed Pasteurella haemolytica. *J. Comparative. Pathol.* 96: 557-564.

Ngatia, T.A., Kimberling, C.V., Johnson, L.W., Whiteman, C.E. and Lauermann, L.H., Jr. (1989). Experimental pasteurellosis in goats. *Bull. Anim. Hlth. Prod. Afr.*, 37, 13-19.

Ojo, M.O. (1975). Caprine pneumonia III. Biochemical characterisation and serological types of Pasteurellae. *Nigerian J. Anim. Prod.* 2: 216-221.

Ojo, M.O. (1976a). Caprine pneumonia II: Biochemical characterisation and serological identification of Mycoplasmas. *Trop. Anim. Hlth. Prod.*, 8, 137-146.

Ojo, M.O. (1976b). Caprine pneumonia IV: Pathogenicity of Mycoplasma mycoides subspecies capri and caprine strains of Mycoplasma mycoides subsp. mycoides for goats. *J. Comparative. Pathol.* 86: 519-529.

Okoh, A.E.J. and Kaldas, M.Y.. (1980). Contagious Caprine Pleuropneumonia in goats in Gumel, Nigeria. *Bull. Anim. Hlth. Prod. Afr.*, 28, 97-102.

Okoh, A.E. and Ocholi, R.A. (1986). Disease associated with Mycoplasma mycoides subspecies mycoides in sheep in Nigeria. *Vet. Rec.* 118: 212.

Onoviran, O., Majiyagbe, K.A., Molokwu, J.U., Chima, J.C., Adegboye, D.S.

## BIBLIOGRAFIA

- (1984). Experimental infection of goat with Mycoplasma capri and "peste des petits ruminants" virus. *Rev. Elev. Méd. Vet. Pays Trop.*, 37 (1), 16-18.
- Pearson, J.E., Rokey, N.W., Harrison, R., Proctor, S.J. and Cassidy, K.R. (1972). Contagious caprine pleuropneumonia in Arizona. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 161: 1536-1538.
- Pegram, R.G. (1974). Serological types of Pasteurella haemolytica isolates from sheep and goats in the Somali Democratic Republic. *Trop. Anim. Hlth. Prod.* 6: 189-191.
- Perreau, P. (1979a). Les mycoplasmoses de la chèvre. *Cah. Méd. Vét.* 48: 71-85.
- Perreau, P. (1979b). Mycoplasmosse caprine à Mycoplasma mycoides subsp. mycoides en France. *Bull. Acad. Vét. France.* 52: 575-581.
- Perreau, P. and Bind, J.L. (1981). Infection naturelle du veau par Mycoplasma mycoides subspecies mycoides (biotype cheure). *Bull. Acad. Vet. France.*, 54: 491-496.
- Perreau, P. (1980-1982). Rapports de mission de consultation dans le Sud Tunisien: 1. Sur une épidémie de pleuropneumonie contagieuse caprine. 2. Pleuropneumonie contagieuse de la chèvre et programme d'enquête sanitaire globale. *IEMVT. Maisons-Alfort, France.*
- Perreau, P., Breard, A. and Goff C. (1984a). Infection Expérimentale de la chèvre par les souches de mycoplasmes de type F38 (Pleuropneumonie Contagieuse Caprine). *Ann. Microbiol. (Inst. Pasteur).* 135 A: 119-124.
- Perreau, P. (1984b). Les mycoplasmoses de la chèvre in "Les maladies de la chèvre", Niort (France). *Colloque de l'INRA N° 28. Uvpre et êrrom Ed.*, 245-256.
- Perreau, P., Cuong, T., Vallée, A. (1972). Isolement d'un mycoplasme du groupe Mycoplasma mycoides var. capri à partir d'un lait de mammite chez la chèvre. (Isolation of a mycoplasma strain of the group Mycoplasma mycoides var. capri from mastitic goat mild). *Bull. Acad. Vet. France.* 45: 109-116.
- Picavet, D.P. (1991). La pleuropneumonie contagieuse de la chèvre (PPCC). *Revue Méd. Vét.* 142 (5): 377-387.
- Poumarat, F., Longchambom, D. and Martel, J.L. (1992). Application of dot

## BIBLIOGRAFIA

- immunobinding on membrane filtration (MF dot) to the study of relationships within "M. Mycoides cluster" and within "glucose and arginine-negative cluster" of ruminant mycoplasmas. *Vet. Microbiol.*, 32: 375-390.
- Poumarat, F., Perrin, B. and Longchambom, D. (1991). Identification of ruminant mycoplasmas by dot immunobinding on membrane filtration (MF dot). *Vet. Microbiol.* 29: 329-338.
- Rahman, T., Singh, B. (1990). Clinicopathological features of pulmonary mycoplasma in goats. *Indian Vet. J.*, 67, 915-19.
- Rapapport, E. and Bar-Moshe, B. (1979). Experimental infection with Mycoplasmas mycoides subsp. mycoides in young goats. *Refuah Vet.* 36 (3): 117-118.
- Rapapport, E. and Bar-Moshe, B. (1984). Mycoplasma mycoides in goats in Israël: clinical epidemiology and preventive aspects. *Les maladies de la chèvre, Niort (France), 9-11 octobre. Ed. INRA Publ., (Les Colloques de l'INRA, N° 28. 257-262.*
- Razin, S. and Barile, M.F. (1985). The Mycoplasmas. Vol IV. Mycoplasma Pathogenicity. *Ed: ACADEMIC PRESS, INC.* 69-70.
- Razin, S. and Freundt, E.A. (1983). Genus I Mycoplasma. *In Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Krieg N.R. and J.G. Holt eds. 9th ed. Williams and Wilkins Co. Baltimore. 742-770.*
- Rodriguez, J.L. (1993). Estudio estructural y ultraestructural de las lesiones pulmonares inducidas por la enfermedad natural y experimental de Mycoplasmas del grupo M. mycoides (aislados en Gran Canaria). Tesis Doctoral. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.
- Rodriguez, J.L.; Poveda, J.B.; Gutierrez, C.; Acosta, B. and Fernandez, A. (1994). Polyarthrititis in kids associated with Mycoplasma putrefaciens. *Vet. Rec.*, 135, 406-407.
- Rosendal, S., Erno, H. and Wyand, D.S. (1979). Mycoplasma mycoides subspecies mycoides as a cause of polyarthrititis in goats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 175 (4): 378-380.
- Rosendal, S. (1981). Experimental infection of goats, sheep and calves with the large colony type of Mycoplasma mycoides subsp. mycoides. *Vet. Pathol.* 18: 71-81.

## BIBLIOGRAFIA

Rosendal, S. (1983). Susceptibility of goats and calves after experimental inoculation or contact exposure to a canadian strain of Mycoplasma mycoides subsp. mycoides isolated from a goat. *Can. J. Comp. Med.* 47: 484-490.

Rosendal, S. (1984a). Effect of the caprine variant of Mycoplasma mycoides subsp mycoides on endothelium, monocytes, and complement of guinea pig, calf, sheep and goat serum. *Am. J. Vet. Res.* 45: 2396-2402.

Rosendal, S. (1984b). Pathogenetic mechanisms of Mycoplasma mycoides subsp. mycoides septicemia in goats. *Isr. J. Med. Sci.* 20: 970-971.

Rosendal, S. (1988). Mycoplasma. *Pathogenesis of bacterial infections in animals*, 205-215.

Ruhnke, H.L., Rosendal, S., Goltz, J. and Blackwell, T.E. (1983). Isolation of Mycoplasma mycoides subspecies mycoides from polyarthritis and mastitis of goats in Canada. *Can. Vet. J.* 24: 54-56.

Sanguinetti, V., Baldelli, R. and Semproni, G. (1982). Mycoplasma mycoides subsp. mycoides, LC type, from goats in Italy. *Vet. Res. Comm.*, 5: 327-335.

Sells, D.M. (1976). Progressive changes in serum proteins and the rheumatoid factor of chickens infected with Mycoplasma synoviae. *Avian Dis.*, 20: 108-117.

Sharma, S.N., Vyas, C.B., Vyas, U.K., Chouhan, D.S., Jatkar, P.R., (1978). Clinico-pathological studies on contagious caprine pleuropneumonia. *Indian J. Anim. Sci.*, 48 (2), 108-112.

Sharp, J.M., Gilmuor, N.J.L., Thompson, D.A. and Rushton, B. (1978). Experimental infection of specific pathogen-free lambs with Parainfluenza virus type 3 and Pasteurella haemolytica. *J. Comparative. Pathol.* 88: 237- 243.

Simensen, M.G. (1980). Calcium, phosphorus and magnesium metabolism. In: *Kaneko. Clinical Biochemistry of Domestic Animals. 3<sup>th</sup> Ed. Academic Press*, 576-635.

Sreelamulu, P., Krishnaswamy, S., Gopalakrishna, D., and Rama P. (1987). Histopathological changes in natural and experimental mycoplasmal pneumonias of sheep. *Indian Vet. J.* 452-455.

## BIBLIOGRAFIA

- Srivastava, N.C., Sikdar, A., Uppal, P.K. (1989). Pathogenicity of Mycoplasma mycoides subsp. capri in goats by intratracheal route. *Indian J. Anim. Sci.*, 59 (5), 491-493.
- Switzer, W.P. (1955). Studies on infectious atrophic rhinitis: IV Characterization of a pleuropneumonia-like organism isolate from the nasal cavities of swine. *Am. J. Vet. Res.* 16: 540-544.
- Switzer, W.P. (1967). Swine mycoplasma. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 151: 1656-1661.
- Tasker, J.B. (1980). Fluids, electrolytes and acid-base balance. In: *Kaneko. Clinical Biochemistry of Domestic Animals. 3<sup>th</sup> Ed. Academic Press*, 402-444.
- Taylor-Robinson, D., Furr, P.M., Davies, H.A., Manchee, R.J. Mouches, C. and Bove, J.M. (1981). Mycoplasma adherence with particular reference to the pathogenicity of Mycoplasma pulmonis. *Isr. J. Med. Sci.* 17: 599-603.
- Templeton, J.W., Smith, R. and Adams, L.G. (1988). Natural disease resistance in domestic animals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 192: 1306-1315.
- Terra, R.L. (1990). Ruminant history, physical examination and record. In: *Smith B.P. Large Animal Internal Medicine. CV Mosby*, 2-14.
- Thigpen, J.E., Kornegay, R.W., Chang, J., McGhee, C.E. and Thierry, V.L. (1981). Pneumonia in goats caused by Mycoplasma mycoides subspecies mycoides. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 178 (7): 711-712.
- Topley and Wilson's. (1990). The Mycoplasmatales: Mycoplasma, Ureaplasma, Acholeplasma, Spiroplasma and Anaeroplasmata. *Principles of bacteriology, virology and immunity. Eighth Edition. Editor: Ton Parker, M. and Duerden B.I.* 2: 663-681.
- Truscott, R.B. and Finley, G.G. (1984) Studies on Mycoplasma mycoides subsp. mycoides (LC) in Lambs and Calves. *Can. J. Comp. Med.*, 49: 233-234.
- Tully, J.G.; Bové, J.M.; Laigret, F.; Whitcomb, R.F. (1993). Revised taxonomy of the class Mollicutes: Proposed elevation of a monophyletic cluster of Arthropod-Associated Mollicutes to ordinal rank (Entomoplasmatales ord. nov.), with provision for Familial rank to separate species with nonhelical morphology (Entomoplasmataceae fam. nov.) from Helical species (Spiroplasmataceae), and emended descriptions of the

## BIBLIOGRAFIA

- Order Mycoplasmatales, Family Mycoplasmataceae. *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 43: 2, 378 - 385.
- Valdivieso-García, A. and Rosendal, S.(1982a). Variation in colony size of Mycoplasma mycoides subspecies mycoides isolated from goats. *Vet. Rec.*, 110: 470-471.
- Valdivieso-García, A., Rosendal, S., and Maxie, M.G. (1982b). Biological effects of sonicated suspension and phenol-water extract of Mycoplasma mycoides subsp. mycoides in goats. *Can. J. Comp. Med.* 46: 190-197.
- Van Miert, A.S.J.P.A.M. (1985). Fever and associated clinical haematologic and blood biochemical changes in the goat and other animal species. *Vet. Quart.*, 7 (3), 200-216.
- Villalba, E.J.; Poveda, J.B.; Fernandez, A.; Rodriguez, J.L.; Gutierrez, C.; Gomez-Villamandos, J. (1992). An outbreak caused by Mycoplasma mycoides species in goats in the Canary Islands. *Vet. Rec.*, 130: 330-331.
- Wesonga, H.O. (1991). Haematological values of galla goats experimentally infected with Mycoplasma strain F-38. *Bull. Anim. Hlth. Prod. Afr.*, 39, 429-434.
- Wesonga, H.O., Litamoi, J.K., Kagumba, M. and Wakhusama, E. (1993). Relationship between clinical signs and early lesions of contagious caprine pleuropneumonia caused by Mycoplasma strain F38. *Small Rum. Res.*, 10, 45-54.
- Wise, D.R., Fuller, M.K. (1975). Experimental reproduction of Turkey syndrome 65 with Mycoplasma meleagridis and Mycoplasma gallisepticum and associated changes in serum protein characteristics. *Res. Vet. Sci.*, 19, 2, 201-203.
- Woolf, A., Nadler, C.F., Kradel, D.C. (1973). Serum protein electrophoresis in bighorn sheep with chronic pneumonia. *Journal of Wildlife Disease*, 9 (1), 7-11.
- Yedloutschnig, R.J., Taylor, W.K. and Dardiri, A.H. (1971). Mycoplasma mycoides var. capri from goats in the United States. *Proceedings 75th Annu. Meet., U.S. Anim. Health Assoc.* 166-175.