

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE VETERINARIA

**“EMPLEO DE LA TILMICOSINA EN COLIRIO PARA EL TRATAMIENTO EFECTIVO
DE LA QUERATOCONJUNTIVITIS BOVINA NATURALMENTE ADQUIRIDA”**

Por

FRIPP ARTÚS, Lucía Karen

LORENZELLI VARELA, María Irene

TESIS DE GRADO presentada como uno de
los requisitos para obtener el título de Doctor
en Ciencias Veterinarias.

Orientación: Producción Animal

MODALIDAD: Estudio de caso

**MONTEVIDEO
URUGUAY
2014**

PÁGINA DE APROBACIÓN

Tesis de grado aprobada por:

Presidente de mesa:

Segundo miembro:

Tercer miembro:

Cuarto miembro:

Autores:

Lucía Karen Fripp Artús

María Irene Lorenzelli Varela

Fecha:

____/____/____

AGRADECIMIENTOS

- Al **Dr. Jorge Moraes**, por ser nuestro tutor, y su total dedicación e influencia en nuestra formación profesional.
- Al **Dr. Gonzalo Suárez** en los momentos de planificación, realización y evaluación de este trabajo.
- Al **Dr. José Piaggio** por su incondicional ayuda en la parte estadística.
- Al **Dr. Juan Domenech** y empresa **ADP** por dejarnos realizar uno de los ensayos en su predio.
- A la firma **Los Tordos SC** por darnos la posibilidad de realizar parte del trabajo práctico, en especial al **Dr. Antonio Ferres, Agustín Santana e Ing. Agrónomo Alejandro Stirling**
- A la **familia Carballo-Huayek** por recibirnos en su predio y otorgarnos la oportunidad de realizar parte del trabajo práctico.
- A la **Dra. Elena Cardozo**, por su disposición al comienzo de este trabajo.
- Al **personal de biblioteca y hemeroteca** por su colaboración en la búsqueda bibliográfica.
- A **Leticia Ogando**, de bedelía por su ayuda en la parte administrativa.
- A **Laboratorios Microsules Uruguay S.A.** por proporcionarnos los productos usados en los ensayos.
- A los **compañeros y amigos**, por su colaboración y transmisión de experiencias vividas a lo largo de toda la carrera.
- A **nuestras familias**, por el esfuerzo que hicieron durante nuestros estudios, y estar en cada momento. Son pilares fundamentales, tanto en la realización de este trabajo, como en el correr de nuestras vidas.

TABLA DE CONTENIDO

PÁGINA DE APROBACIÓN.....	2
AGRADECIMIENTOS.....	3
LISTA DE CUADROS Y FIGURAS.....	5
RESUMEN.....	7
SUMMARY.....	8
INTRODUCCIÓN.....	9
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	11
OBJETIVOS.....	44
MATERIALES Y MÉTODOS.....	44
RESULTADOS.....	48
DISCUSIÓN.....	57
CONCLUSIONES.....	60
BIBLIOGRAFÍA.....	61
ANEXOS.....	67

LISTA DE CUADROS Y FIGURAS

FIGURAS:

Figura 1: Estructura del ojo.....	11
Figura 2: Túnicas del globo ocular.....	12
Figura 3: Células neuronales.....	14
Figura 4: Cámaras del ojo.....	15
Figura 5: Regiones conjuntivales.....	16
Figura 6: Músculos del globo ocular.....	17
Figura 7: Corte histológico de córnea normal.....	18
Figura 8: Nervios oculares.....	19
Figura 9: Irrigación del ojo.....	20
Figura 10: Score 1. Lagrimeo.....	30
Figura 11: Score 2. Queratitis con inicio de ulceración.....	30
Figura 12: Score 3. Úlcera perforada.....	31
Figura 13: Score 4. Cicatriz.....	31
Figura 14: Mapa del Departamento Colonia.....	44
Figura 15: Mapa del Departamento Salto.....	45
Figura 16: Vías de administración aplicadas.....	47

CUADROS

Cuadro 1. Score clínico.....	27
Cuadro 2. Tratamientos realizados en cada ensayo.....	47
Cuadro 3 Total acumulado de animales curados discriminados por ensayo (n (%)).....	48
Cuadro 4. Total acumulado de animales curados con oxitetraciclina según ensayo (n (%))...	49
Cuadro 5. Total acumulado de animales curados con gentamicina según ensayo (n (%)).....	49
Cuadro 6. Total acumulado de animales curados con tilmicosina según ensayo (n (%)).....	50
Cuadro 7. Total acumulado de animales curados según score para los 3 ensayos (n (%)).....	50
Cuadro 8. Animales curados al día 7 y al día 15 según fármaco en los tres ensayos (n (%))...	51
Cuadro 9. Animales curados al día 7 y al día 15 según fármaco en el ensayo 1 (n (%)).....	51
Cuadro 10. Presencia o no de cicatriz según fármaco administrado en ensayo 1 (n (%)).....	52
Cuadro 11. Total acumulado de animales curados según score en el ensayo 2.....	53
Cuadro 12. Total acumulado de animales curados según fármaco administrado en ensayo 2 (n (%)).....	53
Cuadro 13. Animales curados al día 7 y al día 15 según fármaco en el ensayo 2 (n (%)).....	54
Cuadro 14. Presencia o no de cicatriz según fármaco administrado en ensayo 2 (n (%)).....	54
Cuadro 15. Total acumulado de animales curados según score en ensayo en ensayo 3 (n (%)).....	55
Cuadro 16. Total acumulado de animales curados según fármaco administrado en el ensayo 3 (n (%)).....	55
Cuadro 17. Animales curados al día 7 y al día 15 según fármaco en el ensayo 3 (n (%)).....	56
Cuadro 18. Presencia o no de cicatriz según fármaco administrado en el ensayo 3 (n (%))....	56

1. RESUMEN

La Queratoconjuntivitis Infecciosa Bovina (QIB) es una enfermedad ocular infecto- contagiosa de gran importancia económica a nivel mundial. El trabajo se realizó con el objetivo de determinar el efecto terapéutico de la tilmicosina administrada mediante una presentación farmacéutica en colirio, comparándola con la administración parenteral (subconjuntival) de 2 fármacos (oxitetraciclina y gentamicina) de eficacia ya conocida en un brote de campo de QIB. El mismo se llevó a cabo en 3 diferentes establecimientos con 60 terneros sobreñaño y 129 terneros de destete precoz (2 meses). Éstos animales fueron clasificados según score propuesto, tomando en cuenta los animales afectados con grado 1 y 2. Los mismos se subdividieron en 3 lotes, donde el grupo 1 fue tratado con oxitetraciclina subconjuntival, el grupo 2 con gentamicina subconjuntival, y el grupo 3 con tilmicosina tópica en colirio. Los tratamientos se efectuaron el día 0, día en que se clasificaron los animales; día 7 repitiendo el mismo fármaco a los que continuaban afectados y apartando los curados; y el día 15 se evaluaron los efectos. Los resultados obtenidos expresaron que la tilmicosina aplicada en forma tópica es efectiva en el tratamiento de la QIB en los grados tratables, logrando un efecto igual o similar al obtenido con los 2 fármacos propuestos.

2. SUMMARY

Infectious Bovine Keratoconjunctivitis (IBK) is a contagious economically important eye disease worldwide. The work was carried out to determine the therapeutic effect of tilimicosina presentation by a pharmaceutical eye drops for comparison with parenteral (subconjunctival) of 2 drugs (oxytetracycline and gentamicin) with known efficacy in a natural infection of IBK. The same was done in three different ranch with 60 yearling calves and 129 calves weaned early (2 months). These animals were classified as proposed score, taking into account the animals affected with grade 1 and 2. They were subdivided into 3 lots, where group 1 was treated with subconjunctival Oxytetracycline, group 2 with subconjunctival gentamicin, and group 3 with tilimicosina topical eye drops. Treatments were performed on day 0, day the animals were classified; 7th repeating the same drug to those affected and continued pushing cured; 15th and the effects were evaluated. The results expressed tilimicosina administrated topically is effective in the treatment of the treatable IBK degrees, achieving the same or similar effect to that obtained with the two drugs proposed.

3. INTRODUCCIÓN

La Queratoconjuntivitis infecciosa Bovina como enfermedad

Sinonimia: “Pink eye”; “Ojo rosado”; “Queratitis infecciosa bovina” (Chandler y col., 1979).

La Queratoconjuntivitis Infecciosa Bovina (QIB) es una enfermedad ocular infecto-contagiosa, de etiología multifactorial, de gran importancia económica y de distribución mundial. Se presenta en todas las categorías bovinas aunque tiene mayor incidencia en animales jóvenes. Clínicamente se caracteriza por afectar la conjuntiva, la córnea, y otras estructuras oculares, pudiendo llegar a producir pérdida de la visión de forma transitoria o permanente (Cardozo y col., 2008).

Existen diversos agentes infecciosos causantes de la QIB, entre los cuales *Moraxella bovis* es el agente que se le incrimina con mayor frecuencia (Brugère-Picoux 1979).

Moraxella bovis es una bacteria gram negativa en forma de coco o bastón, que presenta cuatro factores de virulencia: hemolisina, pilis, proteasas y leucotoxinas (Cattaneo y col., 2007).

Es un habitante normal de la microbiota ocular de animales sanos y enfermos que han padecido la enfermedad, pero no se aísla en los sacos conjuntivales de bovinos sin antecedentes de QIB. El mismo es uno de los pocos microorganismos considerados patógenos corneales primarios, es decir, puede unirse y penetrar a través del epitelio corneal intacto (Radostits y col., 2002).

La enfermedad se ha descrito en la mayoría de los países del mundo y es más prevalente en verano y otoño. La prevalencia y la gravedad de la enfermedad varían enormemente de un año a otro. Es más prevalente en *Bos taurus* que en *Bos indicus*, los animales más jóvenes son los más susceptibles, así como los animales con menor pigmentación en los párpados (Howard, 1993).

No existe mortalidad y son raros los casos en los que se produce una ceguera permanente. Sin embargo el índice de morbilidad puede llegar al 80%, alcanzándose el pico máximo de infección a la tercera o cuarta semana del inicio del brote (Radostits y col., 2002).

Existen factores predisponentes como el viento, polvo, aumento de radiaciones ultravioletas, además de factores físicos como pastos encañados, y biológicos como alergenos y moscas, las cuales actúan como vectores, y es de importancia destacar el factor estrés ya sea en destete precoz y/o cambios alimenticios (Odeón y col., 2012).

Brote: Aumento inusual del número de casos o presencia de dos casos o más relacionados epidemiológicamente de

aparición súbita y diseminación localizada en un espacio específico. (Fuente: MSP).

Dentro de los principales signos clínicos que presenta la enfermedad, podemos distinguir la congestión de vasos de la conjuntiva y edema, acompañado de un copioso lagrimeo acuoso, blefaroespasma, y fotofobia (Radostits y col., 2002).

Cardozo y col. (2002) menciona que la enfermedad comienza con conjuntivitis encontrándose la mucosa hiperémica y congestiva, apareciendo luego las primeras lesiones de córnea (queratitis), siempre centrales caracterizándose por la alteración del epitelio corneal. Pudiendo avanzar dañando el estroma, por lo cual se podría hablar de queratitis ulcerativa o abscedativa.

La QIB ocasiona serias pérdidas económicas asociadas a pérdida de la productividad como disminución en la producción de leche, adelgazamiento, mal estar, e incapacidad para comer debido a una ceguera temporal (Radostits y col., 2002). Así también como costos de tratamientos y mayor demanda de mano de obra del personal, honorarios del veterinario y análisis de laboratorio (Odeón y col, 2012).

Desde un punto de vista terapéutico, podemos distinguir por un lado el tratamiento farmacológico y por otro lado la inmunización de los animales. Desde el punto de vista farmacológico, existen distintos tipos de tratamientos en función del principio terapéutico o la vía de administración empleada (Gutiérrez, 2007). Según Radostits y col., (2002) la vía de administración del tratamiento puede ser tópica, subconjuntival o parenteral. Por otro lado, la inmunización con vacunas específicas no han demostrado una eficacia aceptable ya que es probable que las vacunas disponibles no contengan la diversidad de antígenos necesaria para inmunizar frente a la variedad de cepas que intervienen en los brotes naturales (Radostits y col., 2002).

4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

4.1. El ojo como estructura biológica

El ojo es el órgano de la visión, constituido por el globo ocular y varios anexos, estructuras accesorias tales como los músculos oculares que mueven el globo, los párpados que lo protegen y el aparato lagrimal que conserva húmeda sus partes expuestas. La mayoría de ellos, están alojados en la órbita donde el globo está incluido en una abundante cantidad de grasa (Dyce y col., 1999).

El ojo se aloja en la órbita formada por diferentes huesos, como el frontal, lagrimal, bulla lagrimal, cigomático, esfenoides y temporal. La pared caudolateral de la órbita es incompleta y está formada por una gruesa membrana periorbital (Gloobe, 1989).

Los ojos de los mamíferos domésticos sobresalen de la superficie de la cara más que la de los primates. Su posición en la cabeza está relacionada con el ambiente, hábitos y métodos alimenticios. Los ruminantes por ser animales cazados llevan sus ojos situados lateralmente. El globo ocular de los mamíferos domésticos es casi esférico, aunque con una pequeña compresión antero posterior (Dyce y col., 1999).

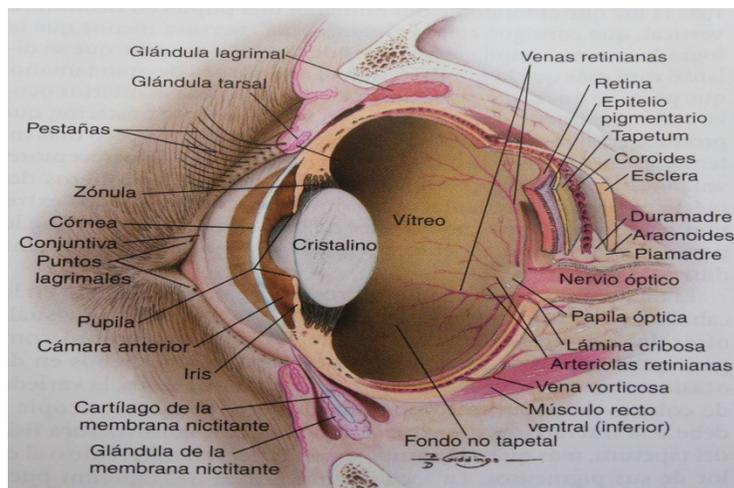


Figura 1: Estructura del ojo. Fuente: Maggs y col., (2009)

El globo ocular tiene tres túnicas finas que situándose en íntima aposición, conforman una lámina estratificada que rodea a un centro, parcialmente líquido, parcialmente gelatinoso (Dyce y col., 1999).

Estas tres capas son la túnica fibrosa, comprendida por esclerótica y córnea, la túnica vascular integrada por el coroides, cuerpo ciliar e iris, y finalmente la túnica nerviosa, también conocida como retina, la cual está situada en la parte más profunda (Dyce y col., 1999).

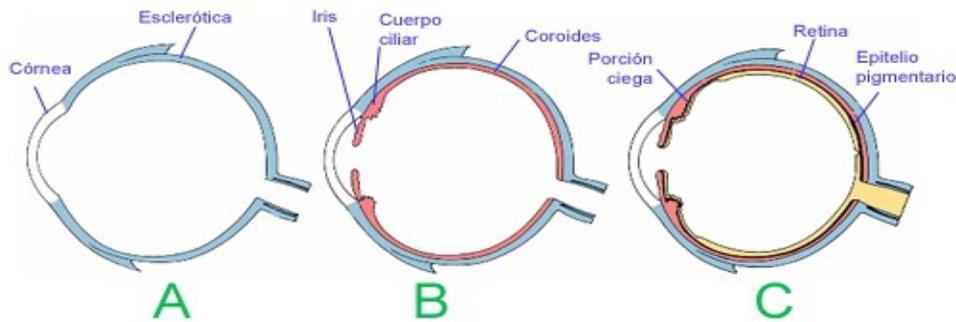


Figura 2: Túnicas del globo ocular.

A: Túnica fibrosa – B: Túnica vascular – C: Túnica nerviosa

Fuente: Vista

La esclerótica es una membrana opaca, la cual forma cerca de las 5/6 partes del globo ocular, (porción posterior). La restante está formada por la córnea, la unión entre estas dos es conocida como limbo. La esclerótica y la córnea tienen diferentes radios, la capa externa es la más fuerte de las tres capas y parece ser el esqueleto del globo ocular (Dyce y col., 1999).

Está constituida por un entramado denso de fibras de colágeno, elásticas que suelen ser blancas, aunque con un tono azulado. Ventral al polo posterior presenta una pequeña área cribiforme, a través de la cual pasan las fibras del nervio óptico, el cual está rodeado por una capa de tejido conectivo que continúa a la dura madre. A la esclerótica también la atraviesan pequeñas arterias y nervios ciliares así como también venas vorticosas (Summers y col., 1995).

En un plano anterior al ecuador se presenta la inserción de los tendones de los músculos oculares. En la parte posterior excepto donde se encuentra el músculo retractor del globo ocular está cubierto por una fina membrana que lo separa de la grasa retrobulbar suministrándole una cavidad en donde el globo ocular puede moverse (Dyce y col., 1999).

La esclerótica se divide en tres partes episcleral, escleral propiamente dicha y la lámina fusca de color marrón con presencia de células pigmentarias (Dyce y col., 1999).

La córnea sobresale de la túnica fibrosa y representa alrededor de un cuarto de su extensión, está compuesta por tejido conectivo denso, dispuesto en forma lamelar el cual le otorga la propiedad de la transparencia, junto también con un fenómeno fisiológico como lo es el bombeo continuo del líquido intersticial hacia afuera (Dyce y col., 1999).

La córnea se nutre por difusión por los capilares en el limbo, del humor acuoso y de las lágrimas, ya que es avascular (Gloob, 1984).

La superficie de la córnea es muy sensible debido a la presencia de terminaciones nerviosas libres cercanas al epitelio anterior. Estas llegan desde los nervios ciliares largos, ramas del nervio oftálmico; sus axones forman la extremidad aferente del reflejo corneal, el cual hace que los párpados se cierren cuando se toca la córnea (Dyce y col., 1999).

La túnica vascular del ojo está situada en profundidad con respecto a la esclerótica. En una secuencia anteroposterior presenta tres zonas, coroides, cuerpo ciliar e iris. La coroides reviste a la esclerótica desde el nervio óptico hasta casi el limbo, el cuerpo ciliar la continúa como una zona engrosada opuesta al limbo, y el iris se proyecta dentro de la cavidad del globo ocular situándose posterior a la córnea. El iris es la única estructura interna observada con facilidad a través de la córnea, sin necesidad de un oftalmoscopio (Dyce y col., 1999).

La coroides contiene un entramado denso de vasos sanguíneos incluidos en un tejido conectivo pigmentado. Esta red vascular se alimenta de las arterias ciliares posteriores y es drenada por las venas vorticosas. En la parte dorsal del fondo presenta un área que refleja la luz conocida como tapetum lucidum. Las células tapetales contienen bastones cristalinos organizados de tal manera que la luz cuando llega se divide en sus componentes resultando en la iridiscencia. Se cree que el tapetum es una adaptación nocturna ya que cuando la luz incide se refleja y aumenta la estimulación de las células receptoras sensibles a la luz de la retina subyacente y de esa forma mejora la visión en los lugares oscuros (Dyce y col., 1999).

Aproximadamente a mitad de camino, entre el ecuador y el limbo la coroides se ensancha formando el cuerpo ciliar. Es un anillo elevado, con crestas que irradian hacia el cristalino y que por delante se continúa con el iris. Las crestas son conocidas como los procesos ciliares. Entre el cuerpo ciliar y la esclerótica encontramos el músculo ciliar liso el cual cumple con la función de acomodar y enfocar el lente (Dyce y col., 1999).

El cuerpo ciliar desempeña un papel importante en la acomodación, nutrición del segmento anterior y secreción del humor acuoso por transporte activo, mecanismo de difusión y ultrafiltración. En unos 100 minutos todo el volumen es reemplazado, y este arrastra los detritus metabólicos. El humor acuoso no contiene proteínas gracias a la barrera hematoacuosa, pero si existe un proceso inflamatorio, estas aparecerán y el haz de luz sufrirá una dispersión conocida como fenómeno de Tyndall (Rivera y col., 2007).

El iris constituye la porción más anterior de la capa vascular del ojo. Tiene aspecto de disco, ubicado en forma vertical delante del cristalino y detrás de la córnea. Presenta un orificio central conocido como pupila, la cual puede sufrir modificaciones en su tamaño a causa de dos músculos lisos (dilatador de pupila y esfínter pupilar). La cara posterior del iris está integrada por fibras musculares lisas dispuestas de forma radial que constituyen el musculo dilatador. La coloración del iris depende de la cantidad de melanina de la capa del borde anterior. Este divide al ojo en dos partes denominadas cámara anterior, y cámara posterior. Actúa como un diafragma que regula la entrada de luz hacia la cámara posterior ya sea mediante dilatación de la pupila (midriasis) o disminución de su diámetro (miosis). El humor acuoso es drenado en el ángulo iridoesclerocorneano (unión del iris con el cuerpo ciliar) (Dyce y col., 1999).

La túnica interna nerviosa del globo ocular contiene las células receptoras sensitivas a la luz y se conoce como la retina. Es una prolongación del cerebro al que permanece conectado por el nervio óptico. La retina, comienza donde el nervio penetra en la coroides, y tiene la forma de una copa hueca, tapiza a la coroides y termina en el margen pupilar. Aproximadamente dos tercios posteriores de la retina pueden ser alcanzados por la luz que entra por la pupila. Solo esa parte está provista de células receptoras y es relativamente gruesa. El tercio restante es ciego y está representada principalmente por una fina capa pigmentaria que se continúa sobre el cuerpo ciliar y la parte posterior del iris (Gloobe, 1984).

Tiene tres tipos de células neuronales básicas, las células en cono y bastón, células bipolares y células ganglionares (Gloobe, 1984).

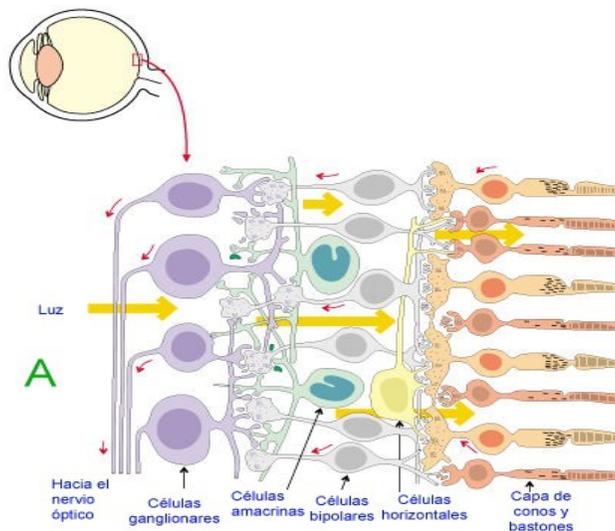


Figura 3: Células neuronales. Fuente: Vista

Los medios transparentes están compuestos por tres cámaras llenas de líquido, la cámara anterior (entre la córnea y el iris), la cámara posterior (entre el iris, los ligamentos que sujetan el cristalino, y el propio cristalino), y la cámara vítrea (entre cristalino y la retina). Las dos primeras están rellenas de humor acuoso, mientras que la vítrea contiene un fluido más viscoso, llamado humor vítreo (Rivera y col., 2007).

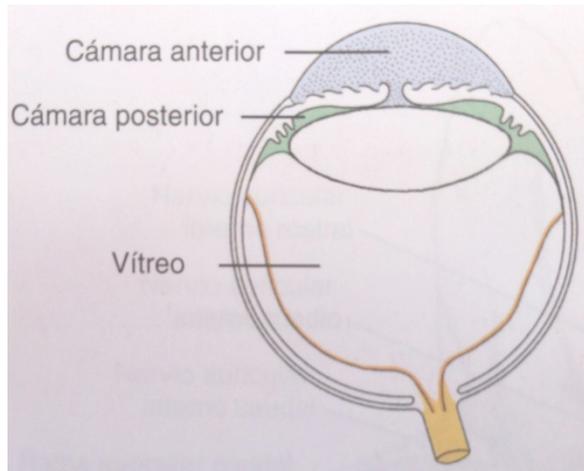


Figura 4: Cámaras del

col., 2009

ojo. Fuente: Maggs y

El humor acuoso es un líquido claro como el agua, que además de las propiedades de refracción mantienen la presión intraocular, se produce continuamente por las células de los procesos ciliares en la cámara posterior. Atraviesa a la cámara anterior a través de la pupila. El cristalino es una estructura sólida, pero elástica, biconvexo con un polo anterior, un polo posterior, un ecuador y un eje central (Dyce y col., 1999).

El humor vítreo, es un material transparente gelatinoso y avascular, constituido por ácido hialurónico, a diferencia del humor acuoso este no se reemplaza continuamente, por lo tanto es constante en su volumen (Dyce y col., 1999).

Los párpados son dos pliegues músculo fibrosos de los que el superior es más extenso y móvil. Consta de tres capas, piel, capa media músculo fibrosa y una membrana mucosa conocida como la conjuntiva palpebral (Dyce y col., 1999).

La piel es fina y delicada cubierta de pelos cortos. La capa músculo fibrosa está formada por el músculo orbicular del ojo, el tabique orbitario, la aponeurosis del músculo elevador, y el músculo tarsal liso (Dyce y col., 1999).

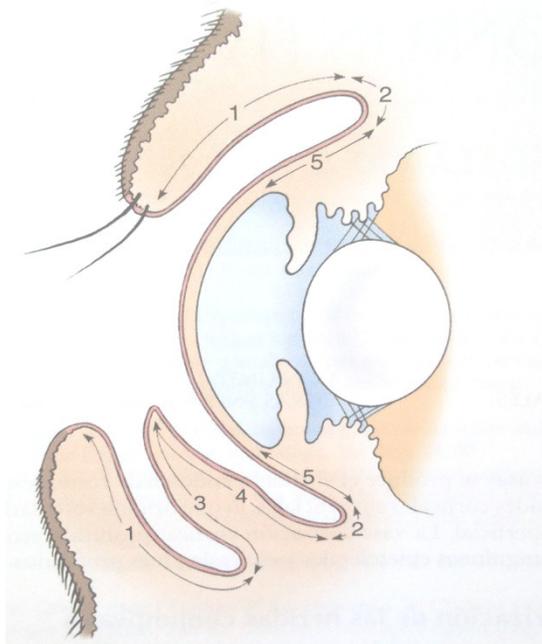


Figura 5: Regiones
2, fondo de saco;

conjuntivales. 1, palpebral;

3, superficie anterior del párpado; 4, superficie posterior del párpado; 5, bulbar

Fuente: Maggs y col., 2009

La conjuntiva palpebral se refleja en la base de los párpados para continuar sobre la esclerótica como la conjuntiva bulbar terminando en el limbo, aunque el epitelio continúa como el epitelio anterior de la córnea. El espacio entre los párpados y el globo ocular se conoce como el saco conjuntival (Dyce y col., 1999).

La conjuntiva se compone por un epitelio columnar, no queratinizado con células caliciformes, apoyado en la sustancia propia y recubierto por la película lagrimal. Esta última no solo cubre, sino que también nutre a la córnea y es considerada una capa vital para la protección y nutrición. Es la mucosa más expuesta del cuerpo para responder con rapidez a los estímulos nocivos, posee un mecanismo de defensa bien desarrollado, el cual se compara con un ganglio linfático evertido. La irrigación es abundante y procede de las arcadas periféricas y marginales de los párpados, así como las arterias ciliares anteriores (Maggs y col., 2009).

La membrana nictitante, o tercer párpado, es un pliegue de la conjuntiva que contiene cartílago hialino. Contiene glándulas que secretan líquido seromucosoide en los rumiantes (Rivera y col., 2007).

El aparato lagrimal está constituido por la propia glándula lagrimal, las glándulas asociadas con el tercer párpado, y varias glándulas accesorias, y un sistema de conductos que transportan el líquido lagrimal a la cavidad nasal. La glándula lagrimal es plana se sitúa entre el globo ocular y la parte dorsolateral de la órbita. Los movimientos de parpadeo distribuyen el líquido lagrimal sobre la parte expuesta del ojo manteniéndolo húmedo, arrastrando el material extraño, y aportando nutrientes a la córnea (Dyce y col., 1999).

Los músculos que mueven el ojo están localizados detrás del globo ocular. Todos excepto uno se originan en la proximidad del agujero óptico en el vértice del cono orbitario. Hay cuatro músculos rectos, dos oblicuos y un retractor. Los rectos (dorsal, ventral, medial y lateral) se insertan por delante del ecuador mediante tendones anchos, y delgados. Los oblicuos dorsal y ventral se unen al globo ocular, cerca del ecuador y con su contracción tienden a rotar el globo alrededor del eje visual. El musculo oblicuo ventral se origina en una depresión de la pared ventromedial de la órbita, pasando por debajo del globo, y del tendón del musculo recto ventral antes de insertarse sobre la parte ventrolateral del globo (Dyce y col., 1999).

Estos 6 músculos se insertan en la esclerótica. Los cuatro rectos alcanzan el globo insertándose en él, desde atrás hacia adelante, por lo que al contraerse, desplazan al globo en la dirección que indica su nombre. Los oblicuos por el contrario lo alcanzan de adelante hacia atrás, desplazándolo al contraerse en sentido contrario a su nombre (Rivera y col., 2007).

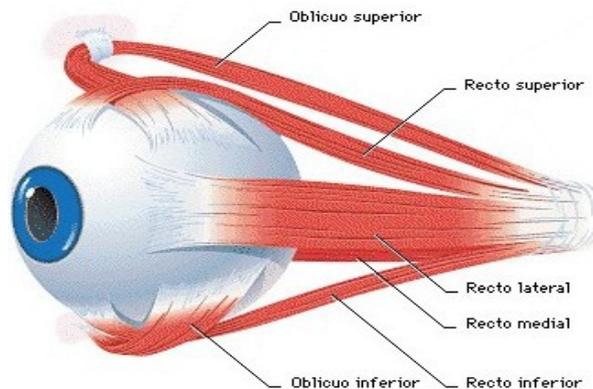


Figura 6: Músculos del globo ocular.

Fuente: El ojo y la visión.

4.2. Estructura histológica de la córnea

La estructura histológica de la misma está formada por varias capas que de adelante hacia atrás son: 1 - epitelio anterior, 2- membrana de Bowman, 3- estroma o sustancia propia, 4- membrana de Descemet y 5- epitelio mesenquimatoso de Descemet o endotelio (Rivera y col., 2007).

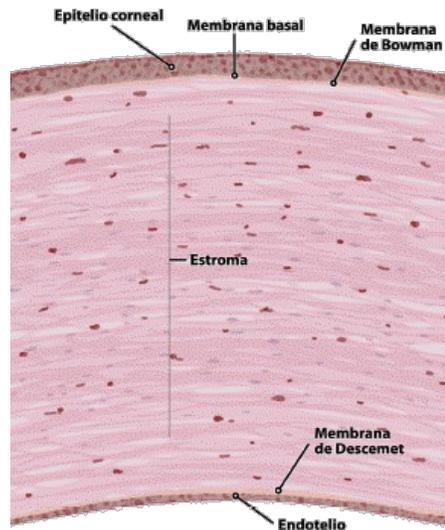


Figura 7: Corte histológico de córnea normal. Fuente: <http://scielo.isciii.es/img/revistas/asisna/v31n1/wpe1c.gif>

El epitelio es plano, poliestratificado y no queratinizado. Renueva constantemente sus células y es uno de los tejidos que se regenera más rápido. La reparación de esta capa siempre es completa y no quedan como secuelas opacidades residuales. La membrana de Bowman es una capa constituida por fibras de colágeno y sustancia fundamental. Tiene escasa capacidad regenerativa, lo cual explica el carácter recidivante de algunas erosiones. La incapacidad del epitelio para ser humedecido adecuadamente por la película lagrimal es un indicador de esta regeneración incompleta. A diferencia de la anterior en esta capa si se puede observar opacidad corneal (Rivera y col., 2007).

El estroma, ocupa el 90% del espesor corneano tiene un grosor de 500 micras y está compuesto por laminillas de colágeno, sustancia fundamental, y fibroblastos. Proporciona gran elasticidad y resistencia. La membrana de Descemet, es una estructura acelular, formada por fibras de colágeno dispuestas en estratos actuando como membrana basal del endotelio. Es la más resistente de las capas corneales y aumenta su grosor a medida que aumentan los años. El endotelio corneal, está formado por una sola capa de células hexagonales y aplanadas su

principal función es el transporte de sustancias osmóticamente activas y mantener el balance hídrico junto al epitelio (Rivera y col., 2007).

4.3. Inervación

La inervación ocular está dada por seis nervios craneales. El nervio óptico (II), penetra en la órbita a través del agujero óptico, y pasa a las células receptoras de la luz de la retina. El nervio oculomotor (III) controla los movimientos del globo, no inerva todos los músculos oculares. Penetra la órbita a través del agujero orbitario, enviando ramas al musculo elevador del párpado superior, músculo recto dorsal, medial y ventral, músculo oblicuo ventral y una parte de los retractores. El nervio troclear o patético (IV) acompaña al tercer nervio e inerva el oblicuo dorsal. Las divisiones oftálmicas y maxilar del trigémino (V) envían ramas al ojo. El nervio abducens u oculomotor externo (VI) entra a la órbita por el agujero orbitario, e inerva parte del musculo retractor del globo ocular y al musculo recto lateral. La rama auriculopalpebral del nervio facial (VII) pasa entre el ojo y la oreja aproximándose a los párpados desde atrás, inervando el músculo orbicular del ojo.

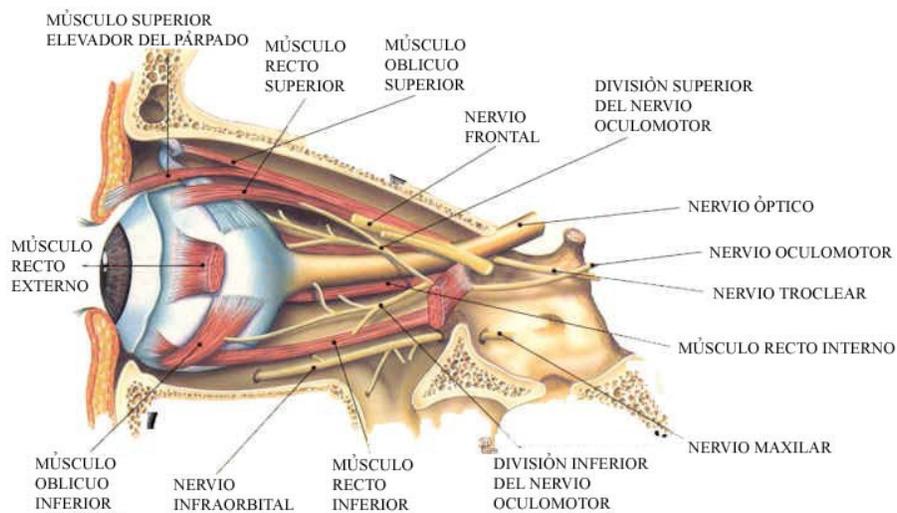


Figura 8: Nervios oculares. Fuente: El ojo.

<http://www.arcasoptica.com/ojhu.html>

4.4. Irrigación

La irrigación principal, proviene de la arteria oftálmica externa, rama que se desprende de la arteria maxilar interna, que se origina en la arteria carótida externa. La arteria oftálmica interna ingresa a la órbita por el canal óptico. Desde la arteria oftálmica externa surgen arterias ciliares posteriores cortas que perforan la esclerótica alrededor del nacimiento y nervio óptico, éstas bañan la retina y coroides (Maggs y col., 2009).

Las arterias ciliares posteriores largas medial y lateral pasan alrededor del ojo, dentro de la esclerótica y perfunden el cuerpo ciliar. Las arterias ciliares anteriores se anastomosan con las arterias ciliares posteriores largas formando la irrigación arterial ciliar. Las ramas del plexo arterial ciliar forman el círculo arterial mayor del iris. Las arteriolas conjuntivales profundas en el limbo se anastomosan con las arterias ciliares anteriores antes de penetrar la esclerótica y con arteriolas en el cuerpo ciliar (Maggs y col., 2009).

Los párpados son irrigados por la arteria temporal superficial (rama de la arteria carótida externa) y arteria malar (rama de la arteria infraorbital) (Maggs y col., 2009).

La retina es drenada por las vénulas y venas retinianas que van desde la periferia retiniana hasta el nacimiento del nervio óptico. La coroides se drena por aproximadamente cuatro venas vorticosas. Por otra parte, el cuerpo ciliar es drenado por las venas ciliares anteriores (Maggs y col., 2009).

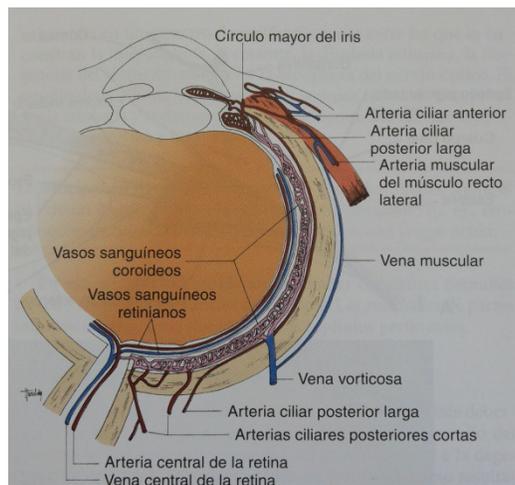


Figura 9: Irrigación del ojo.

Fuente: Maggs y col., 2009

4.5. Inmunidad

La primera línea de defensa que encontramos en el ojo son el pH lagrimal, lactoferrina, IgA, e inmunidad innata. La segunda línea de defensa es la respuesta inmune de mucosas del ojo (EALT) (Carle, 2011).

Además encontramos el epitelio, y el sistema de complemento que es un grupo de pequeños péptidos que están presentes en la sangre (Postma y col., 2008).

La lactoferrina se une al hierro evitando que quede disponible para las bacterias, la IgA tiene acción luminal previniendo la adhesión e invasión de antígenos, también provee neutralización

intracelular de partículas virales dentro de la célula epitelial y tiene función excretora que limpia el tejido por transporte del antígeno unido a la IgA (Carle, 2011).

La superficie epitelial de la córnea y la conjuntiva es una barrera eficaz contra las enfermedades ya que existe una rotación continua de las células epiteliales para inhibir la adherencia de las bacterias (Postma y col., 2008).

Para empezar una destrucción no específica del patógeno, los neutrófilos y monocitos son reclutados a la zona de inflamación, los macrófagos limpian los restos celulares de la destrucción inmunológica de las células (Postma y col., 2008).

La película lagrimal es una bicapa compuestas por lípidos y un gel hidratado de agua, proteínas y mucinas que recubren la superficie ocular su función es lubricar, actuar como defensa, y como lente de contacto optimizando refractivamente la superficie óptica. La superficie ocular está compuesta por tres capas, lipídica, acuosa y mucosa (Carle, 2011).

La estructura física de la película lagrimal y la composición química de las lágrimas, en conjunto representan la parte más importante de la defensa no específica de la superficie ocular. La función primaria de estas es el transporte de numerosas sustancias que tienen acción antimicrobianas (β - lisina, complemento, la transferrina y lactoferrina) (Postma y col., 2008).

Las lágrimas que bañan la superficie corneal poseen anticuerpos los cuales en su casi totalidad son del tipo de IgA, éstas tienen como misión neutralizar las toxinas e impedir la adherencia de bacterias a la superficie corneal, es decir que funcionarían activamente en la defensa de la córnea contra *Moraxella bovis*. Estas IgA se generan mayormente por estimulación antigénica de los tejidos linfoides cercanos a la superficie a defender, la córnea y la conjuntiva en este caso. Las lágrimas contienen muy poca o nula cantidad de IgG que se generan por inoculación de antígenos (vacunas), por las vías habituales subcutánea o intramuscular. Todo esto sugiere que el control de focos de enfermedad por medios inmunológicos es muy difícil (Zielinski y col., 2002).

Las lágrimas protegen mecánicamente mediante una barrera epitelial y el film lipídico que forman, fisicoquímicamente por su pH, bacteriológicamente por poseer lactoferrina, y muraminidasa, e inmunológicamente por secretar IgA (Carle, 2011).

Éstas proteínas antibacterianas son de suma importancia en bovinos ya que la sustancia lisozima no está presente en las lágrimas de los bovinos (Postma y col., 2008).

La conjuntiva y la úvea representan los centros de atención primaria de la actividad linfoides en el ojo. Las células especializadas en la conjuntiva, llamadas tejido linfoides asociado a la conjuntiva (CALT) existen para procesar macrófagos y recibir la captación previa de antígenos y en respuesta producir anticuerpos localmente. La principal inmunoglobulina para superficie

ocular y las lágrimas, es la IgA a pesar de que IgM e IgG fueron detectadas en secreciones lagrimales de bovinos (Postma y col., 2008).

4.6. QIB como enfermedad

El primer reporte de Queratoconjuntivitis Infecciosa en Norteamérica tuvo lugar en 1889. Hoy más de 100 años después de este descubrimiento aún no se ha podido entender completamente el mecanismo de sobrevivencia de esta bacteria para así poder lograr una correcta prevención (Brown y col., 1998).

Hauduroy y col. (1937) fueron los pioneros en publicar la existencia de Queratoconjuntivitis bovina ocasionada por *Moraxella bovis* en Uruguay.

4.7. Etiología

Moraxella bovis, es el principal causante de la QIB, es una bacteria saprófita hemolítica, aunque como se mencionó anteriormente otro grupo de bacterias pueden exacerbar la gravedad de la enfermedad (Radostits y col., 2002).

Además de *Moraxella bovis*, han sido aisladas bacterias como *Mycoplasma bovoculi*, *Corynebacterium spp*, *Moraxella nonliquefaciens*, *Streptococcus faecalis*, *Neisseria spp*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella liquefaciens*, *Bacillus spp*, *Actinobacillus spp*, *Proteus spp*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp*, *Bordetella pertussis*, *Chlamydia spp*, *Klebsiella* (Slatter, 2004). Además bacterias como *Micrococcus pyogenes*, *Pasteurella spp*. (Gasque, 2008). Y también, el virus de la IBR (Gutiérrez, 2007).

Moraxella bovis es un cocobacilo gram negativo que presenta gran variación entre cepas en cuanto a la virulencia. Los factores de virulencia son β hemolisina, fimbrias o pilis, leucotoxinas y proteasas (Radostits y col., 2002).

Se han descrito variaciones fenotípicas entre cepas de esta bacteria. Las variaciones más frecuentemente detectadas son la ausencia de capacidad de producción de hemolisinas (no hemolíticas) y la producción de colonias denominadas lisas, como consecuencia del pasaje seriado en medios de cultivo de cepas patogénicas. Ambas variantes están relacionadas con la pérdida de la capacidad patogénica de la cepa. Varios autores comprueban que solo las denominadas cepas rugosas son capaces de reproducir experimentalmente la enfermedad (Gil Turnes, 1984).

La participación de las fimbrias de *Moraxella bovis* como factor de patogenicidad fue demostrada en un experimento en donde terneros de sobreaño sin antecedentes de QIB fueron instilados en el ojo izquierdo con una suspensión de *M. bovis* fimbriada y en el ojo derecho con la misma suspensión más cloruro de magnesio al 10 %; ésta sal a esa concentración destruye la estructura cuaternaria de la fimbria haciéndola biológicamente inactiva. La enfermedad solo fue reproducida en el ojo izquierdo confirmando que estas estructuras son factores de patogenicidad (Gil Turnes, 1984).

Las fimbrias o pilis son proteínas filamentosas, responsables de la hemoaglutinación que es característica de las cepas patogénicas además de su finalidad que es adherir a los receptores específicos presentes en las células de la córnea y conjuntiva (Gil Turnes, 1984).

Existen dos tipos diferentes de fimbrias: I y Q. Estas últimas, median en la adhesión bacteriana a la córnea y en la instauración de la infección al prevenir la eliminación de la bacteria por el efecto de lavado continuo de las secreciones oculares junto con la acción mecánica del parpadeo (Radostits y col., 2002).

Moraxella bovis de fimbria tipo Q, producen un índice de infecciones relativamente alto, las que poseen fimbrias tipo I producen una incidencia más baja, y las bacterias sin fimbrias no producen infecciones (Cardozo y col., 2008).

Debido a su estructura proteica, las fimbrias o pilis son inmunogénicos, lo cual estimulan la expresión de anticuerpos específicos que permitió su clasificación en 7 grupos. Se verificó que ante cambios ambientales o fisiológicos de tejidos del huésped así como presión selectiva por anticuerpos, *Moraxella bovis* puede cambiar la expresión antigénica de los pilis (Zielinski y col., 2002).

Además *M. bovis*, tiene la capacidad de sintetizar exotoxinas responsables de las alteraciones producidas en el ojo, una vez que la bacteria está adherida. Se ha detectado la producción de colagenasa, desoxirribonucleasas, dermonecrotinas, hemolisina, y hialuronidasas. La producción de las exotoxinas es independiente de la síntesis de fimbrias (Gil Turnes 1984; Postma y col., 2008).

La acción de la citotoxina produce un poro en la membrana de la célula blanco, por el cual establece un flujo iónico que produce un estallido celular. Actuando de esta manera sobre células corneales, neutrófilos, linfocitos y otros tipos celulares, produciendo el daño corneal que define a la QIB (Zielinski y col., 2002).

Enzimas hemolíticas de *Moraxella* spp. poseen la capacidad de degradar lípidos, mucopolisacáridos, y matriz proteica lo que contribuye a la ulceración de la córnea. A su vez esta bacteria posee un factor necrotizante el cual actúa matando las células epiteliales de la córnea (Brown y col., 1998).

Moraxella bovis no es el factor inicial de la enfermedad pero si es el desencadenante cuando actúan los factores predisponentes y todos aquellos factores que ocasionan micro lesiones en córnea permitiendo el paso del agente etiológico. Sin este agente etiológico o mejor dicho desencadenante, los factores predisponentes ocasionarían conjuntivitis simple o purulenta pero nunca una queratoconjuntivitis (Vargas Moraes y col., 1980).

A nivel de laboratorio las colonias de *Moraxella bovis* se observan con bordes enteros, traslúcidas, en forma de cocos bacilos o diplococos gram negativos, oxidasa positiva. No reducen los nitratos y nitritos, no oxidan la malosa, ni la lactosa ni la sacarosa, no son productoras de ácido sulfhídrico, son inmóviles, e indol negativas en medio SIM, que licúan la gelatina (Cobo, 1984; Postma y col., 2008). Agregando que también son productores de citocromoxidasa, y es hemolítica (Gil Turnes, 1984).

4.8. Epidemiología

La QIB es una enfermedad de distribución mundial, y es reconocida como una de las principales enfermedades que afecta al ganado bovino (Radostits y col., 2002).

A pesar de que puede afectar a todas las subespecies bovinas, *Bos taurus* es más susceptible a esta enfermedad que *Bos indicus*. Respecto al primero se encuentran diferencias en la incidencia según la raza, destacando la Hereford en primer lugar (Postma y col., 2008).

Gutiérrez (2007), destaca que el ganado europeo tiene una mayor prevalencia con respecto al ganado cebú.

Afirmando esto, Ward y Nielson (1979), estudiando el efecto de la pigmentación de los párpados en la aparición de queratoconjuntivitis en bovinos de diferentes razas y edades, concluyeron que existe una correlación inversa entre el grado de pigmentación y la incidencia e intensidad de las lesiones (Gil turnes, 1984).

Gil Turnes (1984) citando estudios propios no publicados, compartidos con Bischoff y Martins, encontraron que el ganado Aberdeen Angus tuvo mayor prevalencia de QBI en comparación con el ganado Charolais (Gil Turnes, 1984).

En referencia a la edad, los terneros son generalmente más susceptibles que los bovinos mayores, pero estos pueden ser afectados severamente cuando el rodeo no ha sido expuesto anteriormente (Postma y col., 2008).

Brugère (1979) cita que la edad en que ocurre más frecuentemente la enfermedad es entre los 4 y 18 meses. En los bovinos de más de dos años la incidencia es de un 20%.

La sintomatología clínica en el adulto es menos evidente que en los jóvenes (Brown y col., 1998).

Cuando la enfermedad es endémica en la región, se puede aislar *Moraxella* bovis tanto de animales jóvenes como adultos (Brown y col., 1998).

La enfermedad se presenta todo el año, pero particularmente hay mayor incidencia en verano y otoño. Las cuales coinciden con un aumento de la luminosidad y consecuente exposición a la radiación UV (Gutiérrez, 2007; Zamora y col., 2010).

Hughes y col., (1979) demostraron que este aumento de radiación solar conlleva a un aumento de la infección, y la aparición de los signos clínicos.

Luego de un largo período de exposición a rayos UV, se registra una gran degeneración de células epiteliales de la córnea, lo que genera un aumento en la renovación celular la cual mejora la capacidad de *Moraxella* spp de colonizar la córnea (Postma y col., 2008).

Además cabe destacar que la presencia de viento, polvo, y pastos altos y secos constituyen factores predisponentes por la irritación ocular que provocan (Cobo y col., 1985, Gutierrez, 2007). Ocasionando una lesión mecánica en el ojo aumentando la susceptibilidad a la queratoconjuntivitis (Postma y col., 2008).

Otro factor predisponente es el estrés que sufren los animales a la hora del destete, ya sea precoz o tradicional, así también como el traslado y todo lo que ella implica (Brown y col., 1998).

El aumento de las poblaciones de moscas que se producen en verano y otoño en particular la mosca de los cuernos (*Haematobia irritans*), también mosca de la cara (*Musca autumnalis*), y *Musca doméstica*, las cuales actúan como vectores contribuyen al desarrollo de la enfermedad (Zamora y col., 2010).

La mosca actúa como vector mecánico, se alimenta de las descargas oculares de animales infectados y traslada la bacteria en sus patas, sobre las cuales puede sobrevivir por tres días para luego poder infectar un nuevo huésped (Gerhardt y col., 1982; Rochedo y col., 2003; Postma y col., 2008).

La mosca no solo actúa como portador, sino también actúa como irritante ocular permitiendo que se establezca la infección, ya que cuando la mosca se alimenta cerca de los ojos causa daño ocular y provoca un aumento de las secreciones oculares la cual es una fuente primaria de proteínas para el desarrollo de los huevos (Postma y col., 2008).

Indudablemente *Moraxella bovis* es huésped habitual del saco conjuntival, cuando la enfermedad se ha hecho endémica en la zona. Esto explica porque en zona donde hace años no se encontraba hoy sí está presente (Vargas Moraes y col., 1980).

Otro factor involucrado en la transmisión de *Moraxella bovis* son los animales silvestres que al ingerir el agente etiológico ya sea de pastos o aguadas contaminados por secreciones lacrimales de animales enfermos, son capaces de difundir la bacteria (Vargas Moraes y col., 1980).

La transmisión también puede ocurrir por contacto directo entre animales mediante secreciones nasales y descargas oculares de animales infectados, como también por contacto con fomites (Postma y col., 2008).

La QIB rara vez causa mortalidad, esta infección se propaga rápidamente causando considerables pérdidas a nivel de la industria ganadera como lechera debido a la disminución de peso, disminución en producción de leche, por problemas de visión y los altos costos de tratamiento (Cardozo y col., 2008; Prieto y col., 2008).

Según un estudio realizado en Australia, se demostró que un 75% de los animales afectados pierden peso, y que un 64% dificulta el manejo implicando mayores costos en la mano de obra. A lo que se debe agregar los importantes costos del tratamiento (Slatter, 2004).

No existe mortalidad, y los casos que terminan en una ceguera permanente o pérdida del globo ocular son raros. Pero la prevalencia puede alcanzar un 80% en la tercera o cuarta semana de originado el brote (Kopecky y col., 1986; Lázaro, 1993; Radostits y col., 2002; Gutiérrez, 2007).

4.9. Patogenia

La bacteria se fija a la superficie de la córnea mediante filamentos cortos y finos, produce hemolisina y fibrolisinas que contribuyen a romper la matriz de colágeno de la córnea y por alguna razón no reconocida aún, disminuye los efectos protectores del párpado (Zamora y col., 2010).

Se observan erosiones microscópicas en la córnea dentro de las primeras 12 horas hasta llegar a producir una úlcera corneal debido a su actividad citotóxica (Gutiérrez, 2007).

Se encuentra una pérdida focal del epitelio corneal, degeneración de los queratocitos e invasión del estroma corneal con destrucción fibrilar (Gutiérrez, 2007).

Luego de varios días, se presenta una reacción inflamatoria dando como resultado una úlcera corneal que puede llegar al estroma provocando edema y vascularización de la córnea. No existe infección sistémica (Gutierrez, 2007).

4.10. Signos Clínicos

Frecuentemente encontramos solo un ojo afectado en el inicio de la enfermedad (Brown y col., 1998).

Los primeros signos que observamos son un profuso lagrimeo y fotofobia con diferentes grados de blefaroespasmos que perduran en la fase aguda de la enfermedad. Una descarga serosa o mucopurulenta es usualmente notada en el progreso de la enfermedad. Uno o dos días luego del comienzo del lagrimeo y la fotofobia se comienzan a desarrollar lesiones en la córnea (Brown y col., 1998; Fiorentino y col., 2001).

Cardozo (2007) propone un score clínico de 4 grados para definir las distintas lesiones que se encuentran.

Cuadro 1. Score clínico.

Score	Lesiones
1	Conjuntivitis o conjuntivitis y leve queratitis (edema de córnea con migración de células inflamatorias)
2	Queratitis ulcerativa, queratitis abscedativas, iridociclitis y descemetocel
3	Sinequia de 360 grados, iris bombe, úlceras perforadas, estafilomas, endoftalmitis, panoftalmitis, luxación de cristalino, ptisis bulbis, simblefarones.
4	Cicatrización corneal

Adaptado de Cardozo (2007).

Según Cardozo y col., (2002) la enfermedad comienza con conjuntivitis, (inflamación de la mucosa ocular), caracterizada por hiperemia y congestión de los vasos conjuntivales. Luego aparecen las primeras lesiones de la córnea (queratitis, que se define como la inflamación de la córnea), siempre centrales, caracterizándose por la alteración del epitelio corneal, debidas a edema de córnea con migración de células inflamatorias. Cuando hay daño en el estroma, se define como queratitis ulcerativas o abscedativa, que afectan a la misma en mayor o menos superficie y profundidad. Las queratitis ulcerativas pueden estar acompañadas de uveítis, mientras que las abscedativa siempre lo están.

La neovascularización corneal se da como respuesta frente a la agresión. Los vasos sanguíneos migran en forma centrípeta desde el limbo esclero-corneal hacia el centro de la córnea y vascularizan una estructura avascular, en forma superficial con patrón arborizante y luego profunda con vasos más cortos, rectos, y de un color rojo llamativo (Cardozo y col., 2002).

En el curso progresivo la opacidad se extiende y cuando la inflamación alcanza su pico máximo puede llegar a cubrir totalmente la córnea. El color de la opacidad varía desde blanco hasta amarillo intenso. A medida que remite la inflamación aguda la secreción ocular se vuelve purulenta y la opacidad empieza a reducirse de tamaño (Radostits y col., 2002).

Descemetocele, es la hernia de la membrana de Descemet; ocurre cuando la lesión ulcerativa es lo suficientemente profunda que permite el prolapso de esta membrana elástica (Cardozo y col., 2002). La iridociclitis o uveítis anterior, es la inflamación del iris y del cuerpo ciliar, caracterizado por vascularización de la córnea con vasos ciliares, pupila miótica, disminución de la presión intraocular al comienzo del proceso, y turbidez del humor acuoso, hay alteración de la barrera hematoocular con aumento de la permeabilidad de los vasos del iris y del cuerpo ciliar, permitiendo el ingreso de proteínas y células inflamatorias al humor acuoso (Maggs y col., 2009).

El hipopión es el acúmulo de neutrófilos, linfocitos, macrófagos y células plasmáticas en la parte inferior de la cámara anterior (Slatter, 2004).

En el grado 3 encontramos las sinequias, que son definidas como adherencias entre el iris y endotelio corneal, o adherencias entre iris y cristalino. Iris bombe, son las adherencias de la pupila al cristalino. Estafilomas, son la protrusión del iris, a través de una úlcera perforada con uveítis anterior. Endoftalmitis, es la inflamación de los contenidos intraoculares, y panoftalmitis, es la inflamación de todos los tejidos oculares. También se puede encontrar luxación, que es el desplazamiento completo del cristalino; Ptisis bulbis, definido como desorganización y atrofia de las estructuras oculares, con los anexos intactos. Y Simblefarones son las adherencias entre superficies conjuntivales adyacentes o entre la córnea y la conjuntiva, de forma permanente (Maggs y col., 2009).

La aparición de úlcera puede demorar hasta 2 semanas. La ulceración está precedida de pequeñas vesículas corneales. Los defectos epiteliales conducen al ingreso de fluido al estroma corneal resultando en un edema de córnea. A nivel del estroma corneal vemos inflamación lo que altera la integridad de la misma causada por enzimas proteolíticas. Si ocurre perforación, terminará en una panoftalmitis y ptisis bulbis, o prolapso de la úvea (Brown y col., 1998).

Existen casos en que la perforación ocasionada por la úlcera corneal, da lugar a un prolapso de iris que puede resultar en una ceguera (Postma y col., 2008).

La mayoría se cura completamente mientras que en algunos casos persiste una pequeña cicatriz blanca. En los casos más graves la córnea adopta una forma cónica, se encuentra muy vascularizada y la úlcera localizada en el centro de la inflamación produce el desprendimiento de ella y la formación de pus amarillo intenso rodeada por una zona de eritema (Radostits y col., 2002).

La curación puede ocurrir en cualquier estadio siempre que no haya complicaciones. La cicatriz corneal, se manifiesta por una opacidad, que se evidencia como una nube blanca. Su grado y extensión dependen de la magnitud del daño y el tiempo de producida. La cicatrización corneal es consecuencia de la desorganización del colágeno del estroma. A medida que el colágeno se organiza, la córnea recupera su transparencia, no así en los casos en que exista un descemetocele cicatrizal en donde la visión quedará parcialmente afectada (Cardozo y col., 2002).

La vascularización regresa desde el limbo hacia el centro de la córnea, aunque es de esperar la presencia de tejido cicatrizal residual (Maggs y col., 2009). La córnea bovina posee un potencial reparador importante y muchas córneas con cicatrices grandes, curan por completo en especial los jóvenes (Maggs y col., 2009).

Además encontramos síntomas generales lo cual son frecuentemente discretos como por ejemplo una hipertermia ligera y fugaz. Por el dolor ocular que el animal presenta pierde el apetito lo que determina en un descenso de la producción. También puede sobrevenir una complicación una infección secundaria como puede ser la miásis (Brugère-Picoux, 1979).

4.11. Diagnóstico

El diagnóstico clínico se fundamenta en la producción de lagrimeo intenso acompañado de fotofobia seguido de una opacidad corneal (Gil Turnes. 1984).

También se debe tener en cuenta los factores epidemiológicos como son la estación del año, que se presenta en forma enzoótica y en animales de categorías menores (Brugère-Picoux, 1979).

Considerando que varios agentes pueden ser causantes de la enfermedad se podría realizar el diagnóstico etiológico. Gil Turnes (1984) recomienda tomar muestras de secreción conjuntival con un hisopo estéril el cual deberá ser sembrado inmediatamente en una placa Agar sangre ovina. El material debe ser colectado de animales en las fases iniciales de la enfermedad, si es posible en la fase de lagrimeo, ya que en fases avanzadas es frecuente encontrar una flora contaminante asociada que hace dificultoso el aislamiento de *Moraxella* bovis. Las placas sembradas deben ser incubadas entre 30 y 37° por 48 horas. (Gil Turnes 1984).

Bryan y col., (1973) recomiendan coleccionar la muestra con hisopo estéril del saco conjuntival. Los hisopos deben ser mantenidos en refrigeración luego de la colección, y llevados al laboratorio donde inmediatamente son sembrados en placa con Agar sangre bovina al 6% e incubado a 37° por 24 horas.

Si bien *Moraxella bovis* es el agente etiológico primario, muchas veces puede ser dificultoso su aislamiento, por lo que se pueden considerar las características clínicas y epidemiológicas para realizar el diagnóstico, más que por confirmación bacteriológica (Cardozo y col., 2008).

A modo de estudio, Cardozo (2007) diseñó un score con la finalidad de estandarizar las lesiones oculares a efecto del diagnóstico. (Cuadro: 1).



Figura 10. Score 1. Lagrimeo.



Figura 11. Score 2. Queratitis

con inicio de ulceración.

Fuente: Blowey y col. (2006)



Figura 12. Score 3. Úlcera perforada.

Fuente: Blowey y col. (2006)



Figura 13. Score 4. Cicatriz.

La fluoresceína es una sustancia que se emplea en medicina veterinaria como herramienta para el diagnóstico de diversas patologías, entre ellas en el área de oftalmología. La aplicación tópica tiene la ventaja de ser sencilla, segura y de bajo costo. Esta sustancia es de un color naranja, que vira a verde cuando se encuentra en condiciones alcalinas (por ejemplo: suero fisiológico o película lagrimal). La misma es lipofóbica e hidrófila por lo tanto cuando se aplica en la superficie ocular no se mantiene en contacto con membranas celulares del epitelio corneal sino que será absorbida por el estroma corneal expuesto. Resultando por esto ser de suma importancia en el diagnóstico de úlceras corneales (Arnillas, 2010).

Si realizamos la prueba de fluoresceína cuando tenemos edema de córnea con migración de células inflamatorias la misma sería negativa ya que el estroma corneal aún no está dañado. En cambio, en la queratitis ulcerativa o absedativa sí encontramos daño en el estroma y por eso es positivo a la prueba de fluoresceína (Cardozo y col., 2002).

A diferencia de otras especies, en el bovino no es una emergencia la ruptura de la córnea, ya que retiene parte de la visión luego de la ruptura de la misma (Brown y col., 1998).

4.12. Diagnóstico diferencial

También debe tenerse en cuenta la existencia de otras enfermedades con sintomatología clínica similar.

Según Radostits y col., (2002) son:

- ✓ Conjuntivitis por traumatismo, la cual se diferencia fácilmente por la presencia de cuerpos extraños en el ojo o por signos de lesión física.
- ✓ *Pasteurella multocida* (tipo capsular a), causante de queratitis.
- ✓ *Mycoplasma bovis*, ocasiona conjuntivitis con opacidad y ulcera de córnea como también lesiones en párpados y marcada tumefacción.
- ✓ *Listeria monocytogenes*, causante de iritis.
- ✓ Rinotraqueitis infecciosa bovina, a pesar de su denominación puede manifestarse exclusivamente por una conjuntivitis.
- ✓ Coriza gangrenosa, la cual ocasiona una opacidad corneal que a diferencia de la queratoconjuntivitis comienza en el limbo, y se extiende centrípetamente, además la misma presenta síntomas generales y nerviosos graves.

4.13. Terapéutica

La queratoconjuntivitis es una enfermedad que con frecuencia remite espontáneamente, aunque la administración de tratamientos reducirá el tiempo de curación y la incidencia de cicatrices o secuelas en los ojos (Radostits y col., 2002; Gutiérrez, 2007).

La detección temprana de animales con signos clínicos de Queratoconjuntivitis Infecciosa, el aislamiento y el control de vectores, son de suma importancia antes de tomar medidas terapéuticas (Fiorentino y col., 2001).

La terapia antimicrobiana es el tratamiento de elección para la queratoconjuntivitis, a pesar de que no asegura un 100% su eficacia. Mantener constante una concentración terapéutica de los fármacos en el líquido lagrimal es difícil de poner en práctica y poco rentable. *Moraxella bovis*, es susceptible a la gentamicina, cefalosporina de primera generación, trimetoprim-Sulfa, nitrofuranos, tetraciclinas, sulfonamidas. Se ha demostrado, la resistencia sobre la tilosina, lincomicina, estreptomina, eritromicina, cloxacilina (Brown y col., 1998).

La enrofloxacin puede ser una alternativa eficaz en caso que *Moraxella bovis* desarrolle resistencia a la penicilina (Murat y col., 2006).

Existen diferentes tipos de tratamientos ya sea según las diferentes vías de administración o la variedad de fármacos a utilizar (Radostits y col., 2002).

La vía de administración se suele elegir por diversos factores según sus costos, instalaciones, personal disponible y capacitación, tiempo, y asesoramiento técnico (Radostits y col., 2002; McConell y col., 2007).

Las vías existentes para el tratamiento de QIB son las siguientes:

- Tópico: Gotas (solución o suspensión)
Ungüentos
Polvo
- Parenteral: Subcutáneo

Intramuscular

Subconjuntival

Intrapalpebral

4.13.1. Tratamiento tópico

Una de las vías indicadas es el tratamiento tópico, el cual responde bien a casos agudos iniciales. Las principales formas farmacéuticas empleadas para la vía tópica son los ungüentos y colirios oftálmicos que contengan antibióticos. En este caso es necesario aplicarlos en el saco de la conjuntiva, a intervalos frecuentes. La bacteria es sensible a la mayoría de los antimicrobianos, pero es resistente a la eritromicina, lincomicina, y tilosina (Radostits y col., 2002).

La administración tópica de formulaciones antibacterianas son recomendadas por su relación costo efectividad y por no depender de la mano de obra especializada (McConell y col., 2007).

Los antibióticos aplicados en forma tópica, presentan la dificultad de requerir frecuente administración para mantener el nivel terapéutico en la película lagrimal precorneal. Además las descargas oculares y el bleferoespasma dificultan su aplicación (Sezgin y col., 2007).

También es importante destacar la existencia de tópicos irritantes, los cuales duran pocos minutos ya que el lagrimeo es tan abundante que los lava (McConell y col., 2007).

La administración mediante esta vía ofrece una desventaja ya que debe ser administrada varias veces el día, lo cual no siempre es práctico para los productores (Brown y col., 2008).

Existen preparados en base oleosa y acuosa, destacando que los últimos presentan una menor vida media en las lágrimas (McConell y col., 2007).

Zamora y col. (2010) compararon la eficacia clínica de Florfenicol oftálmico (FO) con el Florfenicol parenteral (FP) para el tratamiento de QIB. El ensayo se realizó en 64 bovinos de 326 Kg. No hubo diferencia en la eficacia de los tratamientos pero si en cuanto al número de días necesarios para la curación, ya que se requirieron cuatro días más con el tratamiento de FO. Por otra parte, la cantidad en miligramos requeridos por el grupo de FO en comparación al grupo FP fue mucho menor (378mg/bovino para FO vs. 22800mg/bovino para FP). Ya que en el ultimo se administró 20 mg/Kg cada 48 horas entre 3 y 5 veces hasta que se llegó al criterio de curación, ausencia total de signos. Mientras que el grupo tratado con FO recibió 9 mg/12 horas por 7 días.

La administración de cloxacilina benzatinica, ha sido demostrada como efectiva en experimento inducido y natural de queratoconjuntivitis (Brown y col., 1998).

Lisle (1990), en su estudio demostró que el uso de furazolidona tópica en spray redujo la concentración de *Moraxella bovis* de las secreciones oculares y también el área de superficie de las úlceras corneanas. Pero fue menos efectiva que la administración parenteral de oxitetraciclina LA.

El mismo autor afirmó que la cloxacilina benzatínica formulada en base oleosa redujo la concentración de *Moraxella bovis* en la secreción ocular y acelera la curación de las úlceras corneales. Esta fármaco (250mg por dosis) fue administrada dos veces con un intervalo de 72 horas. Este tratamiento fue tan efectivo como dosis intramusculares de oxitetraciclina LA. (Lisle y col., 2008).

La aplicación tópica de oxitetraciclina es efectiva si nos basamos en la concentración inhibitoria mínima (CIM), pero debe ser aplicada 3 o 4 veces por día en el periodo de una semana. La cloxacilina benzatinica (suspensión en aceite) aplicada tópicamente 1 o 2 veces con intervalos de 72 horas, ha sido efectiva contra la infección por *Moraxella bovis* (McConell y col., 2007).

4.13.2. Tratamiento subconjuntival

La inyección subconjuntival elude la barrera del epitelio corneal y alcanza altas concentraciones farmacológicas en las estructuras anteriores del ojo (Slatter, 2004).

La administración de medicamentos por vía subconjuntival usualmente mantienen alta concentración en la córnea y por largos periodos en comparación con los tópicos o parenterales (Sezgin y col., 2007).

La ventaja de la administración subconjuntival sobre la parenteral incluye una menor dosis total del fármaco administrado, menos costo de tratamiento, y la alta concentración ocular (Lisle, 1990; Brown y col., 1998).

El tratamiento subconjuntival, es eficaz y cuando la vascularización de la córnea es extensa se recomienda la mezcla de corticosteroides y antibióticos bajo la conjuntiva bulbar. Otro método para mantener los niveles elevados de antibiótico en el saco de la conjuntiva es el uso de inserciones de colágeno impregnadas en antibiótico (Radostits y col., 2002, Cardozo y col., 2002).

Un ensayo demostró que la penicilina por vía subconjuntival era eficaz como tratamiento, pero el índice de recaídas era mayor que si se trataba con oxitetraciclina por vía parenteral (Radostits y col., 2002).

En cuanto a la administración de penicilina, encontramos diferencias si la vía es subconjuntival, palpebral superior, o si es en la conjuntiva bulbar. La administración de penicilina procaínica 3×10^5 U.I. en la conjuntiva palpebral superior mantiene niveles de CIM por 35 horas. Sin embargo si se inyecta penicilina 6.25×10^5 U.I., resulta en una concentración efectiva en el líquido lagrimal por 40 horas, y si este último, se cambia por el punto de aplicación intrapalpebral aumentaría a 67.6 horas (McConnell y col., 2007).

Cabe destacar que la penicilina no es tan buena como la farmacocinética lo sugiere. Tres días de tratamiento con penicilina procaínica G (3×10^5 U.I) o la combinación de penicilina procaínica G y dexametasona (4 mg) en la conjuntiva palpebral superior no afecta el curso de la enfermedad (McConnell y col., 2007).

La inyección conjuntival bulbar de una formulación convencional de oxitetraciclina (100mg/ml) alcanza una CIM en las lágrimas durante 24 horas. Por otra parte una dosis subconjuntival de oxitetraciclina de larga acción alcanza una concentración lagrimal de alrededor de un CIM de más de 72 horas (McConnell y col., 2007).

La inoculación subconjuntival de oxitetraciclina debería alcanzar una concentración del antibiótico en el líquido lagrimal de $2.0 \mu\text{g/ml}$ por 72 horas. Sin embargo ocasiona reacciones locales por lo cual es excluido este método de tratamiento (Brown y col., 1998).

La penicilina y aminoglucósidos, son comúnmente usados en forma subconjuntival como tratamiento. La inyección de cualquiera de estas fármacos en el tejido subconjuntival resultan en una alta concentración en las lágrimas dentro de una hora de administrado y permanece a una concentración mayor a 4.1 mg/ml por 4 horas. La inyección subconjuntival de penicilina 6.25×10^5 U.I. resulta en una terapia con efectiva concentración en las lágrimas por 40 horas. Si

este mismo fármaco se inyecta en el párpado la duración de concentración efectiva en las lágrimas permanece por 67 horas (Lisle, 1990).

Murat y col., (2006) estudiaron la eficacia de la penicilina más estreptomina subconjuntival, enrofloxacina subconjuntival más anestésico local tópico. Demostraron que ambos fármacos son eficaces contra la queratoconjuntivitis infecciosa ya que los tiempos de curación fueron significativamente más cortos que en el grupo control.

Sezgin y col., (2007) realizaron un estudio, en el cual utilizaron clindamicina subconjuntival, 150 mg a 18 terneros entre 1 y 3 años, como resultado se vio que las lesiones, lagrimeo, blefaroespasma, fotofobia, opacidad corneal, hiperemia conjuntival y queratitis, fueron resueltas al final de los 15 días. No así en el grupo control donde hubo incremento de las mismas.

Cardozo y col., (2002) realizaron un estudio cuyo objetivo fue valorar el tratamiento sobre la queratoconjuntivitis infecciosa mediante una única aplicación subconjuntival, de una asociación de antibióticos de acción bactericida y/o corticoide. El tratamiento utilizado fue gentamicina (Sulfato) 40 mg, amoxicilina (trihidrato) 150 mg. En los ojos diagnosticados con el score 1, se le adiciono un corticoide (0.8 mg de Isonicotinato dexametasona). A los ojos con score 2, solo se les administró la asociación con antibióticos. En base a los resultados obtenidos, los autores sugieren que la asociación de antibióticos con corticoides administrada por vía subconjuntival, resulta de utilidad para el tratamiento de la queratoconjuntivitis reduciendo el tiempo de convalecencia, y el número de ojos con pérdida definitiva de la visión. Por otra parte las lesiones corneales que presentaron descemetocele clasificadas como score 2, una vez tratadas dejaron como vestigio una cicatriz exuberante.

4.13.3. Tratamiento parenteral

El tratamiento parenteral se refiere a la introducción del fármaco en lugares del organismo entre el canal entérico y el tegumento. Esto incluye, la vía subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, intrapleural, intratecal, y subconjuntival (Mc Donald y col., 1987).

Destacando para esta enfermedad la vía subcutánea, intramuscular, y subconjuntival.

La terapia antimicrobiana sistémica ha sido recomendada con el objetivo de alcanzar *Moraxella bovis* localizada en las glándulas lagrimales y conductos nasales (McConell y col., 2007).

La eritromicina, el cloranfenicol y la oxitetraciclina, ocasionan edema en el punto de inyección responsable del dolor, y daño en el tejido después de una inyección intramuscular (Sezgin y col., 2007).

La eficacia de la administración parenteral de oxitetraciclina en el tratamiento de la queratoconjuntivitis está unida a estos altos niveles en el tejido (McConell y col., 2007).

Sezgin y col. (2007) de acuerdo a lo reportado por Punch y colaboradores en 1985, sugieren que los fármacos lipofílicos como el cloranfenicol, eritromicina y oxitetraciclina difunden en las lágrimas con mayor concentración que las no lipofílicas como la penicilina procaínica benzatínica y la gentamicina. Concordando con lo anterior McConell y col. (2007) también sugieren que los fármacos lipofílicos alcanzan concentraciones intracorneales e intraoculares más altas que los fármacos hidrofílicos, por lo tanto son más efectivas a la hora de penetrar en sangre. En contraposición algunos antibióticos parenterales no alcanzan la concentración inhibitoria mínima (CIM) requerida en la glándula lagrimal o en las lágrimas (Sezgin y col., 2007).

El tratamiento parenteral con sulfadimidina a dosis normales de 100mg/kg de peso corporal es eficaz y la administración de una sola dosis de tetraciclina larga acción, (20 mg /kg Intramuscular) ha demostrado ser eficaz en pruebas de campo controlado. Se asegura que el tratamiento parenteral con dos dosis de oxitetraciclina larga acción (20mg/kg) con un intervalo de 72 horas, junto con la administración oral de oxitetraciclina a 250 gr/ 250Kg de peso corporal durante 10 días reduce significativamente la incidencia de la enfermedad en el rebaño (Radostits y col., 2002).

La oxitetraciclina es una molécula anfotérica que teóricamente difunde en las lágrimas; sin embargo la administración parenteral de oxitetraciclina de larga acción conduce a una concentración en las lágrimas menor a 1 mg/ml, sin embargo a nivel de la conjuntiva será mayor a 2 mg/ml por 72 horas (McConell y col., 2007).

Se demostró que este fármaco se localiza en la glándula lagrimal en la conjuntiva y en la córnea, pero no en la película lagrimal o humor acuoso. El tratamiento con dos dosis de oxitetraciclina de larga acción (20mg/kg cada 72 horas) demostró la mejoría en los signos clínicos y la reducción de infección por *Moraxella bovis* y consecuentemente la reducción en las úlceras corneales (McConell y col., 2007).

La kanamicina de corta duración resultó más efectiva eliminando *Moraxella bovis* que una de larga duración luego de un tratamiento intramuscular ya que la concentración de este fármaco a nivel del líquido lagrimal va a ser mayor en el primer caso (Brown y col., 1998).

La eficacia de la kanamicina aplicada parenteralmente ha sido estudiada. Este fármaco es básico pero tiene característica polar, por lo cual alcanza el tejido ocular. Estos factores perjudican la

difusión del fármaco en las lágrimas. Sin embargo una inyección parenteral de 10mg/kg alcanza una concentración de 3.1 mg/ml por 4 horas en el líquido lagrimal; este nivel es adecuado para inhibir a *Moraxella bovis* (Brown y col., 1998).

Este fármaco no es usado con frecuencia clínicamente por la necesidad de repetir el tratamiento. Y el alto costo que tiene (Lisle, 1990).

El florfenicol provee una opción de tratamiento en las regiones donde la anaplasmosis es endémica. Este fármaco es una solución altamente lipofílica lo cual le confiere la característica de buena distribución a nivel ocular. Recientes trabajos han demostrado que el florfenicol administrado subcutáneo 40 mg/kg en dosis única o intramuscular en dos dosis de 20 mg/kg fue efectivo en el tratamiento de terneros naturalmente infectados por queratoconjuntivitis (McConnell y col., 2007).

La tilmicosina es favorable en el control de infección contra *Moraxella bovis*. La administración subcutánea de 5 a 10mg/kg de este fármaco fue efectiva resolviendo lesiones corneales (McConnell y col., 2007).

4.14. Control y Vacunas

Dentro del control encontramos diversos factores como lo son el manejo del rodeo, las buenas instalaciones, tipo de pasturas en las que se encuentran los animales, control de moscas y vacunas (Gutierrez, 2007).

Una vacuna es un preparado de antígenos microbianos a menudo combinado con adyuvantes, que se administran para inducir una inmunidad protectora frente a las infecciones microbianas (Abbas y col., 2003).

Para una inmunización activa, la vacuna debería inducir una fuerte y prolongada inmunidad. Ésta debería conferirse tanto al animal, como al feto en caso de gestación y no poseer efectos secundarios adversos, y estimular una respuesta inmune distinguible de una infección natural (Tizard, 2009).

Las vacunas se clasifican en atenuadas e inactivadas, dentro de éstas últimas encontramos las bacterinas y toxoides (Abbas y col., 2003).

Existen diversas vacunas disponibles en el mercado (Anexo 1), que no han proporcionado resultados satisfactorios contra QIB (Radostits y col., 2002).

Hay inconsistencia en los trabajos de campo con respecto a la inmunización debido a que existe una diversidad antigénica de *M. bovis* en los pilis de las diferentes cepas, que a su vez tienen

diferentes serogrupos, por lo que una bacterina monovalente tendrá una antigenicidad muy buena pero solo contra un serogrupo en especial que contenga este tipo de pili. Mientras que si se utilizan bacterinas con diversos serogrupos la respuesta antigénica no se ve favorecida. Agregándole que *M. bovis*, tiene la capacidad de cambiar su mecanismo de virulencia más importante (Gutierrez, 2007).

Se recomienda que las vacunas contengan las cepas regionales ya que los inmunógenos disponibles comercialmente sólo protegen contra algunos serogrupos de *M. bovis* (Odriozola y col., 2011).

4.15. Fármacos estudiados en la presente tesis

4.15.1. Gentamicina

La gentamicina pertenece al grupo de los Aminoglucósidos (Botana y col., 2002). Se obtuvo a partir de *Micromonospora purpurea* (Sumano y col., 2006).

El cual está compuesto por un amplio grupo de sustancias antibacterianas de utilidad para tratar principalmente infecciones ocasionadas por bacterias gram negativas aerobias (Botana y col., 2002).

No es activa contra bacterias anaerobias o en condiciones de anaerobiosis (Paredes, 2009).

El mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de proteínas al actuar sobre el 30S del ribosoma bacteriano (Botana y col., 2002).

Es efectiva en el tratamiento de queratitis bacterianas oculares (Botana y col., 2002). La penetración en el humor vítreo es insuficiente independientemente de la vía que se utilice (Slatter, 2004).

El sulfato de gentamicina está disponible para uso parenteral y tópico, no se administra oralmente ya que la absorción por el tracto gastrointestinal es muy escasa, tampoco es recomendable la administración en forma tópica, ya que puede desarrollar organismos resistentes que harían inútil su uso para la terapéutica general (Mc Donald y col., 1987).

La aplicación tópica no promueve concentraciones intraoculares elevadas, aunque las inyecciones subconjuntivales y endovenosas penetran en el ojo (Slatter, 2004).

Tiene buena absorción por vía intramuscular y subcutánea y posee una biodisponibilidad superior al 90 % (Sumano y col., 2006).

La gentamicina produce picos de concentración máxima a los 30-60 minutos de administrados intramuscularmente. Una dosis de 1.5mg/Kg en bovinos alcanza concentraciones sanguíneas terapéuticas por 8-10 horas (Mc Donald y col., 1987).

Es un fármaco muy hidrosoluble y poco liposoluble, por lo que atraviesa lentamente las membranas biológicas (Botana y col., 2002).

La eliminación se realiza exclusivamente por filtración glomerular en el riñón, siendo la semivida plasmática de 1-3 horas cuando la función renal es normal (Botana y col., 2002).

La terapia sistémica duradera está limitada por la ototoxicidad y la nefrototoxicidad. (Slatter, 2004).

La gentamicina atraviesa la placenta. Su uso en los animales en gestación está contraindicado (Paredes, 2009).

4.15.2. Oxitetraciclina

La oxitetraciclina pertenece al grupo de las tetraciclinas (Florez, 2008).

También se denomina terramicina y se obtiene a partir *Streptomyces rimosus*. Es una de las tetraciclinas más utilizadas en la terapéutica veterinaria (Sumano y col., 2006).

Tienen un espectro antimicrobiano muy amplio, que incluye bacterias Gram positivas y Gram negativas. También son efectivas contra algunos microorganismos resistentes a agentes que ejercen sus efectos sobre la pared de la célula bacteriana, como *Rickettsia*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* y algunos protozoos (Baxter y McKellar, 1995; cit por Korchi 2006).

El mecanismo de acción está basado en la inhibición de la síntesis de proteínas, la cual ocurre de forma mediata y total tras el tratamiento de los organismos sensibles con este fármaco (Gale y col., 1953; Hash y col., 1964; cit por Korchi 2006).

Las bacterias Gram positivas necesitan menores concentraciones de tetraciclinas en comparación con las bacterias Gram negativas para ser eliminadas. A pesar de esto, se recomienda su uso contra gram negativas, ya que existe una amplia gama de fármacos eficaces

contra bacterias gram positivas los cuales poseen menor resistencia que las tetraciclinas (Korchi, 2006).

La mayoría de las tetraciclinas pueden administrarse vía oral, aunque también se utilizan intramusculares e intravenosos para la oxitetraciclina. La administración intravenosa debe ser lenta para evitar colapso cardiovascular (Botana y col., 2002).

Por vía intramuscular la oxitetraciclina se absorbe bastante bien y se detectan en plasma a los 15 minutos de administrado, alcanzando su valor máximo en una hora. Se mantienen márgenes terapéuticos durante 12 horas, bajando sus niveles hasta ser indetectable 24 horas después de la inyección (Korchi, 2006; Sumano y col., 2006).

Las tetraciclinas se pueden clasificar en tres subgrupos según su liposolubilidad. Donde encontramos:

- Hidrosolubles: clortetraciclina (CTC), oxitetraciclina (OTC), tetraciclina (TC) y limeciclina que presentan una absorción oral incompleta.
- Intermedias: demeclociclina y metaciclina presentan absorción no total.
- Liposolubles: doxiciclina y minociclina presentan absorción completa (Korchi, 2006).

Todas pueden penetrar en la mayoría de los tejidos excepto en el líquido cefalorraquídeo (Botana y col., 2002).

Las tetraciclinas se metabolizan en el hígado en diferentes proporciones (Korchi, 2006).

La eliminación es principalmente por excreción renal, entre un 42-70% a través de la orina, y en menor medida a través de la bilis (Botana y col., 2002).

Las tetraciclinas son fármacos relativamente seguros, no están exentos de efectos secundarios sobre los tejidos del organismo y su gravedad varía dependiendo de la especie animal, y del tipo de tetraciclina (Botana et al, 2002).

Se encuentra en dos presentaciones:

a) De larga acción: con la que se obtiene valores sanguíneos terapéuticos durante 120 horas cuando está al 20%.

b) De acción intermedia: que produce valores terapéuticos por alrededor de 78 horas en dilución al 10 % (Paredes y col., 2009).

En solución acuosa neta, la oxitetraciclina pierde la mayor parte de su actividad en tres o cuatro días (Paredes y col., 2009).

4.15.3. Tilmicosina

La tilmicosina pertenece a la familia de los macrólidos y es un derivado de la tilosina, usado exclusivamente para medicina veterinaria. Presenta muy buena actividad contra bacterias gram positivas, con gran actividad contra bacterias Gram negativas y micoplasmas (Mestorino y col., 2004).

Como todos los macrólidos, es bacteriostática, aunque puede ser bactericida a altas concentraciones y frente a determinados microorganismos (Mestorino y col., 2004).

El mecanismo de acción está basado en el bloqueo de la síntesis de proteína mediante inhibición de la translocación por unión reversible a la subunidad ribosómica 50S (Botana y col., 2002).

Las presentaciones que se encuentran en el mercado son en forma inyectable subcutánea (Guía Vademecum, 2012).

Administrado por la vía subcutánea (10 mg/kpv), es absorbida muy rápidamente del punto de inyección alcanzando en los bovinos un pico de concentración sérica de 0,13 µg/ml a las 1,8 horas, manteniéndose concentraciones de 0,63 – 0,68 µg/ml durante 12 horas (Pianovi, 2007).

Es un antibiótico predominantemente no ionizado, altamente liposoluble, y parcialmente ligado a proteínas, lo que le permite pasar a través de las membranas celulares y distribuirse de manera rápida y ampliamente (Mestorino y col. 2004).

La biotransformación no es un factor importante en este grupo de fármacos, y la eliminación es fundamentalmente a través de la bilis y solamente entre un 3 a 5% a través de la orina (Botana y col., 2002).

Es metabolizado en el hígado. Del total de la dosis administrada por la vía subcutánea en los bovinos, un 24-30 % se recupera en orina y el 68-70% en materia fecal (Tecnofarm, 2007).

Es una herramienta de elección para el tratamiento de infecciones bacterianas pulmonares, oculares y pódales (Mestorino y col., 2004).

5. OBJETIVO GENERAL

Caracterizar formas farmacéuticas de antimicrobianos en el control de un brote de Queratoconjuntivitis Infecciosa Bovina naturalmente adquirida.

6. OBJETIVO ESPECÍFICO

Determinar el efecto terapéutico de la tilmicosina administrada mediante una presentación farmacéutica en colirio para el tratamiento local y la administración subconjuntival de oxitetraciclina y gentamicina en un brote de campo de Queratoconjuntivitis Infecciosa Bovina.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 Lugar físico

Dicho trabajo se realizó en los establecimientos “La Sobrecama” (Ensayo n° 1) ubicado en el departamento de Colonia, Ruta 55 km 26, camino vecinal correspondiente a la Seccional policial 12º.



Figura 14. Mapa del Departamento Colonia.

1 Ubicación de “La sobrecama”.

“Buena Vista” (Ensayo n° 2) ubicado en la ruta 31, Km 55 seccional Policial 9ª; y el establecimiento “El Roble” (Ensayo n° 3) se sitúa en la ruta 31 km 32,5 camino Cuchilla de Salto Seccional policial 9ª, ambos en el departamento de Salto.



Figura 15. Mapa Departamento Salto.
 Ubicación de “Buena Vista”.  Ubicación de “El Roble”.

7.2 Animales

En el ensayo nº 1 se trabajó a partir de un rodeo de 260 terneros de sobreaño cruza, en el cual se apartaron 60 animales afectados; en el ensayo nº 2 se contaba con 320 terneros destete precoz de raza Hereford, de los cuales 65 se encontraban enfermos; y en el último ensayo el lote estaba compuesto por 350 terneros destete precoz cruza, donde se seleccionaron 64 terneros.

Todos los animales contaban con caravana de trazabilidad.

7.3 Score clínico utilizado

Los animales enfermos fueron clasificados según el score propuesto por Cardozo (2007). Para este trabajo, se tomaron en cuenta los scores 1 y 2, que son los grados de mejor pronóstico (Cuadro 1).

7.4 Metodología

El trabajo tuvo lugar en los meses de verano.

La primera visita se consideró el día 0 en cada establecimiento, donde todos los animales fueron observados en el corral para poder apreciar su estado, comportamiento y actitudes

anómalas. Luego, ingresaron al tubo de forma aleatoria donde se inspeccionaron individualmente.

Cada animal fue encepado, donde los sanos eran apartados del lote general y conducidos a un potrero aparte de los enfermos. Los animales que presentaron algún signo o síntoma a nivel ocular fueron evaluados minuciosamente mediante un examen objetivo particular de ojo. El cual consiste no solamente en el globo ocular sino que también de todos sus anexos.

Los animales enfermos fueron clasificados según lo citado en 7.3.

Para esto se utilizó una planilla donde se ingresó el número de caravana del animal, score clínico, ojo afectado, observaciones, acompañado del fármaco administrado (Anexo 2).

A medida que los animales entraron al tubo y se clasificaron se les fue administrando las diferentes fármacos alternando los mismos para formar un grupo homogéneo en cantidad según el score y el grupo de fármacos. A las siguientes 12 horas, se realizó una segunda aplicación de colirio a los animales tratados previamente con el mismo.

Los animales tratados con los diferentes fármacos permanecieron en un mismo potrero diferente al de los sanos.

La segunda visita, el día 7, se volvieron a examinar en el tubo los animales tratados para poder apreciar detalladamente uno por uno. Los que se encontraban sanos, sin signos de QIB fueron apartados hacia el lote de los que el día 0 habían sido clasificados sanos. Tomando como criterio de curación la ausencia total de signos clínicos incluida la presencia de cicatriz. Mientras que los que persistían con signos fueron vueltos a tratar con el mismo fármaco que el día 0.

El día 15 se observaron nuevamente, finalizando el trabajo registrando los curados, no curados y presencia o no de cicatriz corneal.

7.5 Tratamiento para QIB empleado

Se realizaron los siguientes tratamientos:

Cuadro 2. Tratamientos realizados en cada ensayo.

Fármaco	Forma farmacéutica	Vía de administración	Dosis	Animales Ensayo 1	Animales Ensayo 2	Animales Ensayo 3
Oxitetraciclina	Inyectable	Subconjuntival	100 mg	20	21	19
Gentamicina	Inyectable	Subconjuntival	100mg	20	22	23
Tilmicosina	Colirio	Tópico	1mg	20	21	23

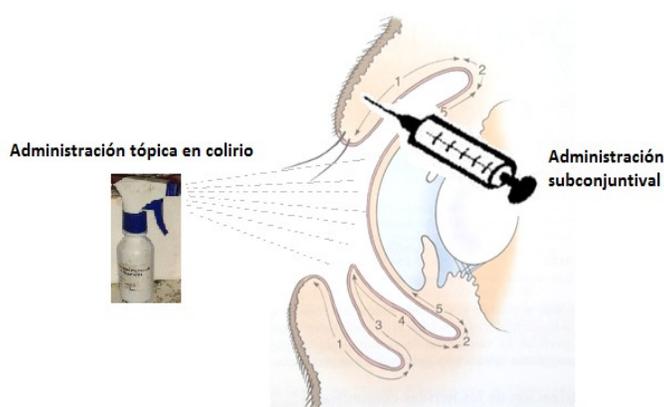


Figura 16. Vías de administración aplicadas.

Para realizar los tratamientos se utilizaron jeringas y agujas descartables (18 G 1.2 x 40 mm), guantes de látex (para cada animal y presentación farmacéutica), planilla de campo, oxitetraciclina (10 %, OXIMIC[®], Laboratorios Microsules Uruguay S.A., Uruguay), gentamicina (10 %, GENTAMIC[®], Laboratorios Microsules Uruguay S.A., Uruguay), tilmicosina (2%, Colirio, Laboratorios Microsules Uruguay S.A., Uruguay) y cámara fotográfica.

7.6 Análisis estadístico

Para realizar la parte estadística se aplicó la prueba exacta de Fisher para establecer la significancia estadísticamente, mientras que para comparar los resultados entre los diferentes establecimientos, distintos fármacos y score, se utilizó el test de regresión múltiple.

8. RESULTADOS

8.1. Comparación entre los distintos ensayos donde se realizó tratamiento contra QIB de un brote natural.

Cuadro 3. Total acumulado de animales curados discriminados por ensayo (n (%)).

Ensayo	No curados	Curados acumulados	Total
Ensayo 1	0 (0)	60(100)	60(100)
Ensayo 2	19(29.23)	46(70.77)	65(100)
Ensayo 3	1(1.56)	63(98.44)	64(100)
Total	20(10.58)	169(89.42)	189(100)

Fisher's exact = 0.000

Se observa en los diferentes ensayos, que cantidad de los animales tratados respondieron satisfactoriamente y cuáles no, al final del ensayo (día 15), con sus respectivos porcentajes. Se observa que el resultado de curación obtenido al final del ensayo fue variable ya que en el ensayo 1 la respuesta al tratamiento fue de un 100 % de curación, mientras que en el ensayo 2 y 3, si bien no hubo respuesta total, la respuesta al tratamiento fue satisfactoria.

La prueba exacta de Fisher muestra que hay diferencia significativa entre los distintos predios con respecto al resultado final obtenido.

Cuadro 4. Total acumulado de animales curados con oxitetraciclina según ensayo (n (%)).

Ensayo	No curados	Curados acumulados	Total
Ensayo 1	0(0)	20(100)	20(100)
Ensayo 2	11(53.38)	10(47.62)	21(100)
Ensayo 3	1(5.26)	18(94.74)	19(100)
Total	12(20)	48(80)	60(100)

Fisher's exact = 0.000

En el Cuadro se observa para cada establecimiento los resultados de los animales tratados con oxitetraciclina, viendo un 100 % de efectividad en el ensayo 1, una aceptable curación en el ensayo 3, y una menor proporción de curados en el ensayo 2.

Se destaca que existe diferencia significativa según la prueba exacta de Fisher, para los distintos ensayos respecto a la oxitetraciclina.

Cuadro 5. Total acumulado de animales curados con gentamicina según ensayo (n (%)).

Ensayo	No curados	Curados acumulados	Total
Ensayo 1	0 (0)	20 (100)	20 (100)
Ensayo 2	7 (30.43)	16 (69.57)	23 (100)
Ensayo 3	0 (0)	22 (100)	22 (100)
Total	7(10.77)	58(89.23)	65(100)

Fisher's exact = 0.001

En la Cuadro anterior se puede ver los resultados del tratamiento con gentamicina en los distintos ensayos y sus respectivos porcentajes. Los ensayos 1 y 3 respondieron satisfactoriamente al tratamiento, no así el 2.

La prueba exacta de Fisher indica que hay diferencia significativa en los distintos ensayos.

Cuadro 6. Total acumulado de animales curados con tilmicosina según ensayo (n (%)).

Ensayo	No curados	Curados acumulados	Total
--------	------------	--------------------	-------

Ensayo 1	0 (0)	20(100)	20(100)
Ensayo 2	1(4.76)	20(95.24)	21(100)
Ensayo 3	0(0)	23(100)	23(100)
Total	1(1.56)	63(98.44)	64(100)

Fisher's exact = 0.641

En el Cuadro se destaca el resultado del tratamiento con tilmicosina sobre los animales tratados en los distintos ensayos y sus respectivos porcentajes, destacando una eficiencia total de la fármaco en los ensayos 1 y 3, mientras que en el ensayo 2 presentó una eficiencia casi total.

Obteniendo así según la prueba exacta de Fisher que no hay diferencia significativa entre los distintos ensayos.

Cuadro 7. Total acumulado de animales curados según score para los tres ensayos (n (%)).

Score	No curados	Curados acumulados	Total
1	11(11.34)	86(88.66)	97(100)
2	9(9.78)	83(90.22)	92(100)
Total	20(10.58)	169(89.42)	189(100)

Fisher's exact = 0.815

Se demuestra que la curación fue similar para el score 1 y 2.

Se aprecia que no hay diferencia significativa según la prueba exacta de Fisher entre ambos scores con respecto a la evolución de los animales de los tres ensayos.

Cuadro 8. Animales curados al día 7 y al día 15 según fármaco en los tres ensayos (n (%)).

Fármaco	Total de animales tratados	Total de animales no curados	Curados al día 7	Curados al día 15
Oxitetraciclina	60	12 (20)	23 (38.3)	25 (41.6)

Gentamicina	65	7 (10.76)	26 (40)	32 (49.2)
Tilmicosina	64	1 (1,5)	29 (45)	34 (53.1)
Total	189	20	78 (41.2)	81 (42.8)

En este Cuadro observamos que cantidad de los animales tratados en los tres ensayos con los diferentes fármacos, necesitaron un solo tratamiento o dos para curar.

Podemos ver que la oxitetraciclina y la tilmicosina requirieron de dos tratamientos en su mayoría pero fueron los fármacos que más efectividad tuvieron a la hora de curar.

A diferencia de la gentamicina que un mayor porcentaje curo con una sola aplicación, pero no así en el total de animales.

8.2. Resultados del Ensayo 1

En el ensayo 1 el 100% de los animales tratados curaron satisfactoriamente indiferentemente de que score presentaba (grado 1 o 2), o con que fármaco y vía de administración fueron aplicadas.

Cuadro 9. Animales curados al día 7 y al día 15 según fármaco en el ensayo 1 (n (%)).

Fármaco	Total de animales tratados	Curados al día 7	Curados al día 15
Oxitetraciclina	20	10(50)	10(50)
Gentamicina	20	8(40)	12(60)
Tilmicosina	20	10(50)	10(50)

En el Cuadro anterior observamos cómo se mencionó antes que el resultado fue 100% satisfactorio pero destacando que de los animales tratados con gentamicina subconjuntival, un 60% requirieron de dos aplicaciones; no comportándose así la oxitetraciclina subconjuntival y la tilmicosina tópica en donde no hubo diferencias con las cantidades de animales que requirieron una sola aplicación y los que requirieron dos aplicaciones.

Cuadro 10. Presencia o no de cicatriz según fármaco administrado en ensayo 1 (n (%)).

Fármaco	Sin cicatriz	Con cicatriz	Total
Oxitetraciclina	9 (45)	11 (55)	20 (100)
Gentamicina	13 (65)	7 (35)	20 (100)
Tilmicosina	7 (35)	13 (65)	20 (100)
Total	29 (48.33)	31 (55.67)	60 (100)

Fisher's exact = 0.197

La oxitetraciclina y tilmicosina dejaron mayor proporción de animales con cicatriz a diferencia de la gentamicina.

No hay diferencia significativa según la prueba exacta de Fisher con respecto a la presencia de cicatriz o no y los distintos tratamientos realizados.

8.3. Resultados de Ensayo 2.

Cuadro 11. Total acumulado de animales curados según score en el ensayo 2 (n (%)).

Score	No curados	Curados acumulados	Total
1	10 (31.25)	22 (68.75)	32 (100)
2	9 (27.27)	24 (72.73)	33 (100)
Total	19 (29.23)	46 (70.77)	65 (100)

Fisher's exact = 0.789

Se puede observar una mayor cantidad de animales curados en ambos scores respecto a los no curados.

Se encuentra que no hay diferencia significativa entre el score 1 y 2 con respecto a la evolución de los animales.

Cuadro 12. Total acumulado de animales curados según fármaco administrado en ensayo 2 (n (%)).

Fármaco	No curados	Curados acumulados	Total
Oxitetraciclina	11(52.38)	10(47.62)	21(100)
Gentamicina	7(30.43)	16(69.57)	23(100)
Tilmicosina	1(4.76)	20(95.24)	21(100)
Total	19(29.23)	46(70.77)	65(100)

Fisher's exact = 0.002

En el Cuadro anterior se muestra los resultados de los animales según el tratamiento que recibieron. La tilmicosina resultó eficaz en el tratamiento, mientras que la oxitetraciclina y la gentamicina tuvieron porcentajes de curación no tan favorables.

Se observa según la prueba exacta de Fisher que hay diferencia significativa en los distintos tratamientos en el ensayo 2.

Cuadro 13. Animales curados al día 7 y al día 15 según fármaco en el ensayo 2 (n (%)).

Fármaco	Total de animales tratados	Curados al día 7	Curados al día 15
Oxitetraciclina	21	3 (14.28)	7 (33)
Gentamicina	23	10 (43.47)	6 (26.08)
Tilmicosina	21	8 (38.09)	12 (57.14)

En el Ensayo 2 vemos que la oxitetraciclina subconjuntival y la tilmicosina tópica requirieron en su mayoría de dos aplicaciones, a diferencia de la gentamicina subconjuntival.

Cuadro 14. Presencia o no de cicatriz según fármaco administrado en ensayo 2 (n (%)).

Fármaco	Sin cicatriz	Con cicatriz	Total
Oxitetraciclina	5 (50)	5 (50)	10 (100)
Gentamicina	6 (37.50)	10 (62.50)	16 (100)
Tilmicosina	12 (60)	8 (40)	20 (100)
Total	23(50)	23(50)	46(100)

Fisher's exact = 0.449

Según el fármaco administrado hubo variables en cuanto a la presencia de cicatriz.

Según la prueba exacta de Fisher no hay diferencia significativa ante la presencia de cicatriz o no para los diferentes fármacos administrados en ensayo 2.

8.5. Resultados de Ensayo 3

Cuadro 15. Total acumulado de animales curados según score en el ensayo 3 (n (%)).

Score	No curados	Curados acumulados	Total
1	1 (2.87)	34 (97.14)	35 (100)
2	0 (0)	29 (100)	29 (100)
Total	1 (1.56)	63 (98.44)	64 (100)

Fisher's exact = 1.000

De dicha Cuadro se destaca que no hay diferencia significativa según la prueba exacta de Fisher. Cabe destacar que hubo un animal que no respondió al tratamiento en el score 1.

Cuadro 16. Total acumulado de animales curados según fármaco administrado en el ensayo 3 (n (%)).

Fármaco	No curados	Curados acumulados	Total
Oxitetraciclina	1 (5.26)	18 (94.74)	19 (100)
Gentamicina	0 (0)	22 (100)	22 (100)
Tilmicosina	0 (0)	23 (100)	23 (100)
Total	1 (1.56)	63 (98.44)	64 (100)

Fisher's exact = 0.297

En este ensayo se encuentra que la respuesta a la gentamicina y tilmicosina fue excelente (100), mientras que la oxitetraciclina obtuvo un pequeño porcentaje menor de curación (94.74). No se encuentra diferencia significativa según la prueba exacta de Fisher para los distintos tratamientos.

Cuadro 17. Animales curados al día 7 y al día 15 según fármaco en el ensayo 3 (n (%)).

Fármaco	Total de animales tratados	Curados al día 7	Curados al día 15
Oxitetraciclina	19	10(52.63)	8(42.10)
Gentamicina	22	8(36.36)	14(63.63)
Tilmicosina	23	11(47.82)	12(52.17)

En este Cuadro observamos que la gentamicina fue el único fármaco que requirió en su mayoría para curar dos aplicaciones en comparación con los otros 2 fármacos.

Cuadro 18. Presencia o no de cicatriz según fármaco administrado en el ensayo 3

Fármaco	Sin cicatriz	Con cicatriz	Total
---------	--------------	--------------	-------

Oxitetraciclina	7 (38.89)	11 (61.11)	18 (100)
Gentamicina	13 (59.09)	9 (40.91)	22 (100)
Tilmicosina	14 (60.87)	9 (39.13)	23 (100)
Total	34 (53.97)	29 (46.03)	63 (100)

Fisher's exact = 0.335

Respecto a la relación entre la presencia de cicatriz y fármaco administrado encontramos que la oxitetraciclina dejó mayor proporción de cicatriz que la gentamicina y tilmicosina.

Resultando según la prueba exacta de Fisher que no hay diferencia significativa entre la presencia de cicatriz o no según el fármaco administrado en el ensayo 3.

9. DISCUSIÓN

En el trabajo realizado en un período de 15 días, 60 animales curaron en su totalidad en el ensayo 1; de 65 animales tratados curaron 46 en el ensayo 2; mientras que en el ensayo 3 de un total de 64, curaron 63 (Cuadro 3). Se debe tener en cuenta que muchos animales podrían haber respondido a la autocuración y no al tratamiento (Radostits y col., 2002; Gutiérrez, 2007).

Este hecho podría haberse obviado empleando un grupo control, que no fue contemplado, dado que este ensayo se realizó en establecimientos comerciales, y no como un ensayo experimental.

Se debe tener en cuenta que puede ocurrir una autocuración de la enfermedad efectuada por la inmunidad inespecífica mediada por los macrófagos, las células de Langerhans, neutrófilos, mastocitos y otros (Radostits y col., 2002; Cardozo y col., 2008; Carle, 2011).

En los tres ensayos a pesar de trabajar con distintas categorías, destete precoz y sobreaño, se obtuvo una cantidad proporcional de animales enfermos. A pesar de que las categorías menores serían más susceptibles (Brugére, 1979; Postma y col., 2008). Ésta curación fue 100% satisfactoria para los terneros del ensayo 1 a diferencia de los ensayos 2 y 3 (Cuadro 3), lo que

es concordante con la bibliografía (Howard, 1993; Radostits y col., 2002; Postma y col., 2008) que citan que la enfermedad es más grave en categorías menores.

Es importante indicar que los predios donde se realizaron los ensayos pertenecen a diferentes tipos de suelo, entorno y manejo no afectando esto la efectividad del tratamiento.

En referencia a los curados acumulados se vio que sin importar de qué score procedían hubo un alto porcentaje de curación en los tres establecimientos (Cuadro 7).

En todos los animales que presentaron QIB tratados con cualquiera de los tres fármacos empleados (Cuadro 8) hubo curación entre los 7 y 15 días. La respuesta a los 7 días fue 41.26 % y a los 15 días fue de 42.85%, logrando la curación de prácticamente todos los animales tratados, lo que es coincidente con la efectividad de la terapia antibiótica empleada (Radostits y col., 2002; Sezgin y col., 2007; Brown y col., 1998; McConell y col., 2007).

La tilmicosina presenta una diferencia favorable (0.005) con respecto a la oxitetraciclina, lo cual podría deberse a una mayor concentración del fármaco en el lugar de acción (Anexo 6).

Los autores recomiendan para el tratamiento la antibioticoterapia (Radostits y col., 2002; Sezgin y col., 2007; Brown y col., 1998; McConell y col., 2007).

Y para ello diferentes vías de administración, donde encontramos la vía sistémica y la local (Radostits y col., 2002; Sezgin y col., 2007; Brown y col., 1998; McConell y col., 2007).

La vía sistémica requiere de un mayor volumen para lograr alcanzar la CIM, implicando por ello mayor costo (Lisle, 1990; McConell y col., 2007; Zamora y col., 2010). A diferencia de la administración subconjuntival que al implicar dosis menores, obtendrían la misma respuesta a menor costo (Lisle, 1990; Brown y col., 1998; Cardozo y col., 2002; Murat y col., 2006; McConell y col., 2007; Sezgin y col., 2007).

Estas últimas serían más efectivas en la distribución que obtiene el fármaco, debido al lugar de inoculación obteniendo mayor efectividad (Lisle, 1990; Cardozo, 2002; McConell y col., 2007; Zamora y col., 2010).

Ciertos autores recomiendan el tratamiento tópico, por la relación costo efectividad y por no depender de mano de obra especializada a pesar de que se necesita más de una aplicación para mantener una CIM (Lisle, 1990; Brown y col., 1998; Radostits y col., 2002; McConell y col., 2007; Zamora et al., 2010).

En el ensayo se utilizaron diferentes vías de administración, no considerando la vía sistémica (Cuadro 2).

Diversos autores citan distintos fármacos como tratamiento para la QIB, entre ellas gentamicina (Aminoglucosido), cefalosporina de 1ª generación (Cefalosporina), trimetoprim-sulfa (Sulfonamida), nitrofuranos y enrofloxacin (Fluorquinolonas), florfenicol (Fenicoles), cloxacilina benzatínica (Penicilina), oxitetraciclina (Tetraciclina), penicilina procaínica (Penicilina), kanamicina, (Aminoglucosido) tilmicosina (Macrólidos) (Lisle, 1990; Brown y col., 1998; Fiorentino y col., 2001; Radostits y col., 2002; McConell y col., 2007; Zamora y col., 2010).

Otros, establecen que hay resistencia a la tilosina (Macrólidos), lincomicina(Lincosamida), estreptomina(Aminoglucósido), eritromicina(Macrólido), y cloxacilina (Penicilina) (Brown y col., 1998).

Algunos autores señalan a la oxitetraciclina subconjuntival como fármaco de elección para el tratamiento de la QIB (Radostits y col., 2002; Cardozo y col., 2007; McConell y col., 2007; Zesgin y col., 2007). Otros destacan a la gentamicina para tal uso (Lisle, 1990; Cardozo y col., 2002).

Con respecto a la oxitetraciclina se destaca una buena respuesta al tratamiento en el ensayo 1. A diferencia del ensayo 2 y 3, donde hubo menor respuesta a éste fármaco (Cuadro 4, 12, 16).

En cuanto a la gentamicina se destaca que en el ensayo 1 y el 3 la respuesta a su empleo fue satisfactoria, mientras que en el 2 tuvo una menor respuesta en comparación con los ensayos restantes en donde obtuvo un resultado satisfactorio (Cuadro 5, 12, 16).

Mc Conell y col., (2007) recomiendan la tilmicosina subcutánea para este tratamiento, sin embargo se carece de información respecto de su utilización de forma tópica.

Para la tilmicosina usada en forma tópica (Cuadro 6, 12, 16) la situación fue satisfactoria en los 3 ensayos. A pesar de que en el ensayo numero 2 sólo 1 animal no respondió al tratamiento. (Cuadro 6 y 12).

Éste fármaco es señalado como una a las que ciertas cepas de *Moraxella bovis* serían resistentes (Brown y col., 1998; Radostits y col., 2002) significando tal vez, esto, la no respuesta. Aunque podría explicarse también por susceptibilidad individual.

La curación implicó en algunos casos el mantenimiento de una cicatriz manifestada por una nube más o menos extensa a nivel corneal (Figura 13). Similar situación fue reportado por Cardozo y col., 2002; Cardozo, 2007; Gutiérrez, 2007.

En lo atinente a la cicatriz residual y el fármaco utilizado siempre tomando como base la oxitetraciclina, la regresión logística muestra que no hay diferencia significativa tanto con la gentamicina como con la tilmicosina (Anexo 7). No pudiendo determinarse ya que los ensayos publicados con los diferentes fármacos no consideran esta variable (Lisle, 1990; Brown y col., 1998; Sezgin y col., 2007; McConell y col., 2007; Zamora y col., 2010).

10. CONCLUSIONES

Se concluye que la tilmicosina administrada en forma tópica es efectiva en el empleo del tratamiento contra los grados tratables QIB.

Si bien la aplicación terapéutica presenta diferencias operativas sustanciales entre las alternativas terapéuticas estudiadas, la respuesta clínica no presentó diferencias significativas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Abbas, A., Lichtman, A. (2003). Inmunología celular y molecular. 5ª ed. Madrid. Elsevier 563 p.
- 2) Arnillas U. (2010) Aplicaciones de la fluoresceína en la práctica médica veterinaria. p 1-20. Disponible en: http://veterinaria.unmsm.edu.pe/files/Articulo_Ursula_Bezold_fluorosceina.pdf
Fecha de consulta: 12/10/2013.
- 3) Blowey, R., Weaber, A. (2006). Atlas a color de enfermedades y trastornos del ganado vacuno. 2ª ed. Madrid. Elsevier. 223 p.
- 4) Botana, L., Landoni, F., Martín-Gimenez, T. (2002). Farmacología y terapéutica veterinaria. Madrid. Mc. Graw-Hill interamericana. 734 p.
- 5) Brown, M., Brightman, A., Fenwick, B., Rider, M. (1998). Infectious bovine keratoconjunctivitis. A review. Journal of Veterinary Internal Medicine. 12:259-266.
- 6) Bryan, H., Helper, L., Killinger, A., Rhoades, H., Mansfield, M. (1973). Some bacteriologic and ophthalmologic observations on bovine infectious keratoconjunctivitis in an Illinois beef herd. Journal of the American Veterinary Medical Association. 163:739-741.

- 7) Brugere Picoux, J. (1979). La keratoconjunctivite infectieuse des bovins. Recueil de Medecine Veterinaire. 155: 201-209.
- 8) Calvi, M., Draghi, M. (2010). Producción de terneros con sanidad controlada. Noticias y comentarios Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria, Estación Experimental Agropecuaria Mercedes. Nº 454:1-6. Disponible en: <http://inta.gob.ar/documentos/produccion-de-terneros-con-sanidad-controlada> Fecha de consulta: 21 de agosto de 2013.
- 9) Cardozo, E., Banchemo, L., Guarino, H., Diana, V., Lozano, A. (2008) Análisis de la asociación de Queratoconjuntivitis Bovina Infecciosa con Herpes Virus Bovino-1, en terneros de tres meses a un año de edad en el Uruguay. Revista Sociedad de Medicina Veterinaria del Uruguay. Veterinaria (Montevideo). 44(172):17.
- 10) Cardozo, E., Lozano, A., Caponi, O., y colaboradores, (2002). Implementación de la vía subconjuntival para el tratamiento de la queratoconjuntivitis bovina infecciosa. X Congreso Latinoamericano de Buiatría, XXX Jornadas Uruguayas de Buiatrías. p 289-291.
- 11) Cardozo E. (2007). Diseño de un score clínico de lesiones oftalmológicas producidas por QCBI, para ser empleados en condiciones de campo. Jornada Técnica Veterinaria. Montevideo. Uruguay. p 56.
- 12) Carle, N. (2011). Respuesta a la inmunidad celular y humoral involucradas en patologías inmunes y no inmunes del ojo. Disponible en: <http://www.cobico.com.ar/wp-content/archivos/Respuesta-de-la-inmunidad-celular-y-humoral-CARLE.pdf> Fecha de consulta: 3 de octubre 2013.
- 13) Cattaneo, M., Bermudez, J. La Queratoconjuntivitis infecciosa bovina. Disponible en: http://www.santaelena.com.uy/uc_68_1.html Fecha de consulta: 11 de junio de 2013.
- 14) Cobo, A., Leaniz, G., Gil Turnes, C. (1984). Queratoconjuntivitis infecciosa bovina: caracterización serologica de cepas de Moraxella bovis adherentes aisladas en el Uruguay. 5º Congreso Latinoamericano de Buiatría. 12º Jornada Uruguaya de Buiatría. Paysandú Uruguay. p. 15.1-15.5.
- 15) Chandler, L., Baptista, P., Turfrey, J. (1979), Studies of the pathogenicity of Moraxella bovis in relation to infectious bovine keratoconjunctivitis. Journal of Comparative Pathology. 89:441-448.
- 16) Dyce, K., Sack, W., Wensing, C. (1999). Cabeza y parte ventral del cuello de los ruminantes. En: Anatomía Veterinaria. Buenos Aires. Panamericana, p.621-641.

17) El ojo. Disponible en: <http://www.arcasoptica.com/ojhu.html> Fecha de consulta: 16 de noviembre 2013.

18) El ojo y la visión. Disponible en: <http://www.profesorenlinea.cl/Ciencias/OjoVision.htm> Fecha de consulta: 15 de noviembre 2013.

19) Estructura histológica de la córnea. Disponible en: http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Membrana+De+Bowman&lang=2 Fecha de consulta: 15 de noviembre 2013.

20) Fiorentino, A., Peralta, M., Odeon, A., Malena, R., Bowden, R., Paolicchi, F. (2001). Lesiones oculares en terneros afectados experimentalmente y en forma natural con *Moraxella bovis*. Revista Medicina Veterinaria -Buenos Aires. 82: 166-170.

21) Florez, J. (2008). Farmacología Humana. 5ª ed. Madrid. Elsevier-Masson. 1540 p.

22) Gerhardt, R., Allen, J., Greene, W., Smith, P. (1982). The role of face flies in an episode of infectious bovine keratoconjunctivitis. Journal of the American Veterinary Medical Association 180: 156-159.

23) Gil Turnes C, 1984. Queratoconjuntivitis bovina infecciosa producida por *Moraxella bovis*. V Congreso latinoamericano de Buiatría. XII Jornada Uruguaya de Buiatría. Paysandú, Uruguay. p. N.1- N.5. p.

24) Gloobe H. (1989).Cuello, dorso y cabeza. En: Anatomía aplicada del bovino. Costa Rica, IICA. p. 164-202.

25) Gómez, E., Blanco, M., Domenech A. (2007). Manual de inmunología veterinaria. Madrid. Pearson educación. 697 p.

26) Ministerio de Educación y Cultura. (2012). Guía V Vademecum de especialidades veterinarias grande animales y pequeños animales. Montevideo. Sinergia Comunicaciones Integradas. 512 p.

27) Gutierrez, A. (2007). Enfermedades oculares en los bovinos. Disponible en: http://www.produccion-animal.com.ar/sanidad_intoxicaciones_metabolicos/ojo/01-oculares.pdf. Fecha de consulta: 30 de junio 2013.

28) Hauduroy, P., Ehringer, G., Urbain, A., Magroug, J. (1937) Dictionnaire des bacteries pathogènes. Paris. Masson. 247 p.

- 29) Howard J. (1993). Current Veterinary Therapy. Food animal practice 3ª ed. Saunders, Filadelfia. 966 p.
- 30) Hughes, D., Kohlmeier, R., Pugh, G., Booth, G. (1979). Comparison of Vaccination and Treatment in controlling Naturally Occurring Infectious Bovine Keratoconjunctivitis. American Journal of Veterinary Research. 40:241-244.
- 31) Korchi, G. (2006). Farmacocinética y eficacia de la Oxitetraciclina tras su administración intramuscular en bovino. Depleción tisular. Universidad de Barcelona. Facultad de veterinaria departamento de farmacología terapéutica y de toxicología. Disponible en: <http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/5389/glk1de1.pdf;jsessionid=96AAC534F0E0A1FE9FD7C37CE81AE619.tdx2?sequence=1> Fecha de consulta: 9 de agosto de 2013.
- 32) Kopecky, K., Pugh G., Mc Donald T. (1986). Infectious bovine keratoconjunctivitis: contact transmission. American Journal of Veterinary Research 47:622-623.
- 33) Lázaro, R. (1993). Aislamiento de *Moraxella bovis* en ternero afectados de queratoconjuntivitis. Veterinaria Tropical 18:39-43.
- 34) Lisle, W.G (1990). Antibiotic treatment of infectious bovine keratoconjunctivitis. Cornell Veterinary 80:229-234.
- 35) Lisle, W., Smith, J. (2008). Treatment of *Moraxella bovis* infections in calves using a long-acting oxytetracycline formulation. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 8(1):55-61.
- 36) Maggs, D.; Miller, P.; Ofri, R.; Slatter, D. (2009). Fundamentos de Oftalmología Veterinaria. 4ª ed. Barcelona. Elsevier. 488 p.
- 37) Mestorino N. Errecalde Jo., 2004 Tilmicosina: un nuevo antibiótico Macrólido de uso veterinaria. Revista Anacleto Veterinaria. 24:21-28.
- 38) McConell, C., Shum, L., House, J. (2007). Infectious bovine keratoconjunctivitis antimicrobial therapy. Australian Veterinary Journal. 85:65-69.
- 39) Desmond Baggot, J. (1987) Disposición y destino de los fármacos en el órgano. En: McDonald, L., Booth, N. (1987). Farmacología y terapéutica Veterinaria. Zaragoza. Acribia. p. 41-79.
- 40) Murat, K., Kadir, S., Ahmet, Z. (2006). Evaluation of various antibiotic treatments in calves with Infectious Bovine Keratoconjunctivitis. Journal Veterinary Animal Turk. 30:553-559.

- 41) Nagy, A., Vandersmissen E., Kapp P. (1989). Further data to the etiology, pathogenesis and therapy of infectious bovine keratoconjunctivitis. *Comparative Immunology Microbiology and Infectious Diseases*. 12(4):115-127.
- 42) Odeón, A., Chayer, R., Campero, C., Moreira, A., Bretschneider, G., Perez, S.(1996). Eficacia terapéutica de la oxitetraciclina de larga acción por vía intramuscular en el tratamiento precoz de la queratoconjuntivitis infecciosa bovina (QIB). *Revista de Medicina Veterinaria*. 77(1)19-24.
- 43) Odeón, A., Paolicchi, F., Combessies, G., Margueritte, J. (2012). Queratoconjuntivitis Infecciosa Bovina. Disponible en: <http://www.engormix.com/MA-ganaderia-carne/sanidad/articulos/queratoconjuntivitis-infecciosa-bovina-qib-t4279/165-p0.htm>
Fecha de consulta: 19 Octubre 2013.
- 44) Odriozola, E. (2011).Disponible en: http://www.vet.unicen.edu.ar/html/sitio%20EdCont/entornovirtual/Ano%20I/2013/MATERIAL_DE_ESTUDIO_2011.Dr.Ernesto%20Odriozola-19%20copias.pdf Fecha de consulta: 10 de octubre 2013.
- 45) Paredes, Varinia. (2009). *Farmacología Veterinaria II*. Disponible en: <http://cenida.una.edu.ni/relectronicos/RENL70P227fa.pdf> Fecha de consulta: 23 de octubre de 2013.
- 46) Postma, G., Carfagnini, J., Minatel, L. (2008). *Moraxella bovis* Pathogenicity: An update. *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases*. 31:449-458.
- 47) Prieto, C., Bosh, A., Zielinski, G., Cúneo, J., Yantorno, O. (2008).Dispoible en: www.elsevier.com/locate/vaccine. 26:6542-6549. Fecha de consulta: 23 de octubre 2013
- 48) Radostits, O., Gay, C., Blood, D., Hinchcliff, K. (2002). *Tratado de las enfermedades del Ganado bovino, ovinos, porcino, caprino y equino*. 9ª ed. Madrid. Mc Graw-Hill Interamericana. p. 1053-1057.
- 49) Rivera, O., Belomonte, N., Blanco, Ma., Palermo, P. (2007) Facultad Nacional de Lomas de Zamora. Disponible en: www.agrarias.unlz.edu.ar/lomas/ojo_2007 Fecha de consulta: 8 de octubre 2013.
- 50) Rochedo, F., Gil, C. (2003). *Moraxella bovis*: influência das características genotípicas e fenotípicas no controle da Ceratoconjuntivite Infecciosa Bovina. *Ciência Rural* 33:779-787.
- 51) Sezgin, S., Cengiz, C., Mutlu T., Ebru, O. (2007). Evaluation of the clinical efficacy of subconjunctival injection of clindamicine in the treatment of naturally occurring infectious bovine keratoconctivitis. *Veterinary Ophtalmology*. 10:186-189.

- 52) Slatter, D. (2004). Fundamentos de Oftalmología Veterinaria. 3ª ed. Buenos Aires. Intermédica. 702 p.
- 53) Sumano, H., Ocampo, L. (2006) Farmacología Veterinaria. 3ª ed. Mexico. Mc Graw-Hill. 1082 p.
- 54) Summers, B, Cummings, F, De lahunta, A. (1995). Veterinary Neuropathology. St Louis. Mosby. 527 p.
- 55) Tecnofarm (2007). Disponible en: http://www.sani.com.ar/producto.php?id_producto=5347
Fecha consulta: 11 de noviembre 2013.
- 56) Tizard I, (2009). Introducción a la inmunología Veterinaria. 8ª ed. Barcelona. Elsevier. p 255-260.
- 57) Turkieto, E., Chaver, R., Jorge, M., Passucci, J. (2008). Queratoconjuntivitis Bovina actualización y análisis de casos entre 2002 y 2006 en Argentina. Artículo extraído del Departamento de Sanidad Animal y Medicina Preventiva. Facultad de ciencias veterinarias. Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, Argentina. Disponible en: <http://albeitar.portalveterinaria.com/noticia/3633/ARTICULOS-RUMIANTES-ARCHIVO/Queratoconjuntivitis-bovina-actualizacion-y-analisis-de-casos-entre-2002-y-2006-en-Argentina.html> Fecha de consulta: 10 de octubre 2013.
- 58) Vargas Moraes, A., Calvi, S. (1980). Queratoconjuntivitis, forma de contagio, portadores sanos. IV Jornadas latinoamericanas y VIII Uruguay de Buiatría. Paysandú Uruguay. Pp c 2/1-2/5
- 59) Vista: Túnicas del globo ocular. Disponible en: <http://www.efn.uncor.edu/departamentos/divbioeco/anatocom/Biologia/Los%20Sistemas/Nervioso/Periferico/Sentidos/Vista.htm> Fecha de consulta: 13 de noviembre 2013
- 60) Zamora Quesada, M.A., Aguilar, J., Sumano Lopez, H. (2010). Eficacia clínica del florfenicol oftálmico vs florfenicol parenteral en el tratamiento de queratoconjuntivitis infecciosa bovina. Veterinaria México. 41(3):219-226.
- 61) Zielinski, GC, Piscitelli, HG, Perez-Monti, H, Stobbs, LA, Zimmermann, AG. (2002). Efficacy of different dosage levels and administration routes of tilmicosin in a natural outbreak of infectious bovine keratoconjunctivitis (Pinkeye). Vetererinary. Therapeutics. 3(2)196-205.

ANEXOS

Anexo 1. Vacunas disponibles en el mercado.

	Nombre comercial	Laboratorio	Características	Composición
	Queratoconjuntivitis	Rosenbusch	Vacuna oleosa indicada para prevenir la QIB y distintas manifestaciones de Herpes bovino tipo I.	Cultivo de <i>Moraxella</i> bovis y suspensión del virus de la Rinotraqueitis infecciosa bovina (<i>Herpes virus</i> bovino I) inactivados y adsorbidos en hidróxido de aluminio con Vit Ay E, con adyuvante oleoso.
			Bacterina	<i>Moraxella bovis</i> , pilis

	Piliguard Querato I oleosa	Cooper	oleosa usada para la prevención de la QIB.	de las cepas EEP 63, FLA 64 y SAH con vehículo oleoso.
	Bioqueratogen óleo Max	Biogénesis bagó	Vacuna inyectable para la prevención de la Rinotraqueitis Infecciosa Bovina (IBR) y de la QIB.	Virus inactivado de BHV-1 <i>Moraxella bovis</i> , bacterina piliada y toxoide Bacterinas piliadas y toxoides de 3 cepas locales de <i>Branhamella ovis</i> Vehículo oleoso.

	Nombre comercial	Laboratorio	Características	Composición
	Queratopili Oleosa	Santa Elena	Vacuna oleosa inactivada indicada para la prevención de la QIB.	Cultivo inactivado de cepas de <i>Moraxella bovis</i> , <i>Moraxella bovoculi</i> , y <i>Moraxella (Branhamella) ovis</i> , emulsionadas en Adyuvac 50.
			Vacuna oleosa inactivada para la prevención de la QIB producida por la	Suspensión inactivada de virus herpes bovino tipo 1

	Queratopili IBR Oleosa	Santa Elena	acción individual o combinada del virus Rinoatraqueitis (BHV-1 y BHV -5) y <i>Moraxella</i> spp.	(BHV-1) y tipo 5 (BHV-5), <i>M. bovis</i> , <i>M. bovoculi</i> , y <i>M. (Branhamella) ovis</i> , emulsionadas en adyuvac 50.
	Óleo IBR Querato	Laboratorio Uruguay S.A.	Vacuna inyectable para la prevención de QIB.	Cultivo inactivado de <i>Moraxella bovis</i> , <i>Branhamella ovis</i> , y virus IBR (cepas T 1 y T5) en adyuvante oleoso.

	Nombre comercial	Laboratorio	Características	Composición
	G-1 Bovinos	Fatro	Bacterina mixta inyectable para la prevención de la QIB.	Pool de aminoácidos, Cultivos lisados de <i>Moraxella bovis</i> piliada, Cultivos lisado de gérmenes asociados, excipientes.
	G-1 plus	Fatro	Coadyuvante en la prevención y	Pool de aminoácidos, Cultivo lisado de <i>Moraxella bovis</i> piliada,

			<p>el tratamiento de la QIB.</p>	<p>Cultivos integrales inactivados de gérmenes asociados,</p> <p>Cultivos de gérmenes asociados,</p> <p>Excipientes.</p>
	<p>PARAOJO</p>	<p>Calvi</p>	<p>Específico coadyuvante en la curación y prevención de la QIB y ovina, que combinan un lisado orgánico y un lisado bacteriano.</p>	<p>8 cepas de Moraxella spp. Provenientes tanto de nuestro país como de Argentina y Brasil.</p>

Anexo 2. Planilla utilizada en trabajo de campo.

Nº de caravana	Fármaco administrado y vía de administración	Ojo derecho	Ojo izquierdo	Observaciones
		Score	Score	
		Observaciones	Observaciones	

Anexo 3. Animales curados al día 7 y al día 15 según score en el ensayo 1 (n (%)).

	Total de animales tratados	Curados al día 7	Curados al día 15
Score 1	30	20(66.6)	10(33.3)
Score 2	30	8(23.6)	22(73.3)

Anexo 4. Animales curados al día 7 y al día 15 según score en ensayo 2.

	Total de animales Tratados	Curados al día 7	Curados al día 15
Score 1	32	15(46.87)	7(21.87)
Score 2	33	6(18.18)	18(54.54)

Anexo 5. Animales curados al día 7 y al día 15 según score en el ensayo 3 (n (%)).

	Total de animales Tratados	Curados al día 7	Curados al día 15
Score 1	35	17 (48.57)	17 (48.57)
Score 2	29	12 (41.37)	17 (58.62)

Anexo 6. Cuadro de Regresión tomando como base el tratamiento 0 (oxitetraciclina) y score 1.

Curados acumulados	Odds Ratio	Std. Err	Z	P > z 	[95% Conf. Interv.]
s					

Trat						
1	2.530492	1.598767	1.47	0.142	.733525	8.729611
2	22.61984	25.27936	2.79	0.005	2.530513	202.1951
2.score	1.381967	.8354501	0.54	0.593	.4225859	4.519397
_cons	.7668815	.4158386	-0.49	0.624	.2649521	2.219674

(Tratamiento 1= Gentamicina; Tratamiento 2= Tilmicosina)

Anexo 7. Cuadro de Regresión tomando como base tratamiento 0 (oxitetraciclina), establecimiento 1 (Buena Vista), y score 1.

Cicatriz	Odds Ratio	Std. Err	Z	P > z 	[95% Conf. Interv.]	
Establecimiento						
2	.8372726	.327854	-0.45	0.650	.3886306	1.803835
3	1.028624	.4074624	0.07	0.943	.4732333	2.235825
Trat						
1	.6341672	.2501431	-1.15	0.248	.2927203	1.373898
2	.7113717	.2762454	-0.88	0.380	.3323161	1.522796
2.score	1.104927	.3428939	0.32	0.748	.6014211	2.029964
_cons	1.290323	.5641179	0.58	.560	.5477228	3.039739

(Establecimiento 2 = El roble; Establecimiento 3 = La Sobrecama. Tratamiento 1 = Gentamicina; Tratamiento 2 = Tilmicosina.)

