



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina Veterinaria

Escuela Profesional de Medicina Veterinaria

Efecto del uso de probióticos en cuyes (*Cavia porcellus*) de engorde desafiados con *Salmonella Typhimurium* sobre los parámetros productivos y

Sanguíneos

TESIS

Para optar el Título Profesional de Médica Veterinaria

AUTOR

Maggie Franshesca SALDARRIAGA BARRÓN

ASESOR

Fernando CARCELÉN CÁCERES

Lima, Perú

2018



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Saldarriaga M. Efecto del uso de probióticos en cuyes (*Cavia porcellus*) de engorde desafiados con *Salmonella Typhimurium* sobre los parámetros productivos y sanguíneos [Tesis de bachiller]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria, Escuela Profesional de Medicina Veterinaria; 2018.



IV PR R

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú, Decana de América
Facultad de Medicina Veterinaria
Escuela Profesional de Medicina Veterinaria



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO

En el Auditorio Principal de la Facultad de Medicina Veterinaria, el día **Viernes 10 de Agosto de 2018**, a las **12:00** horas, se constituyó el Jurado Examinador designado mediante Resolución Directoral N° 0190-EPMV/FMV-2018, integrado por los siguientes profesores:

MV. Dr. Juan Espinoza Blanco	Presidente del Jurado
MV. Mg. Fernando Carcelén Cáceres	Asesor de la Tesis
MV. Mg. Sandra Bezada Quintana	Miembro del Jurado
MV.Mg. Ronald Jiménez Aliaga	Miembro del Jurado

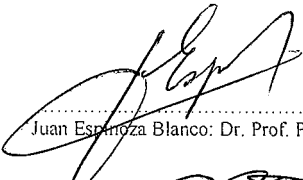
Luego de la instalación del Jurado, a cargo del Presidente del Jurado y bajo la dirección del mismo, la Bachiller Doña: **SALDARRIAGA BARRÓN, MAGGIE FRANSHESCA** para optar el Título Profesional de Médico Veterinario, procedió a sustentar públicamente la Tesis:

“EFECTO DEL USO DE PROBIÓTICOS EN CUYES (*Cavia porcellus*) DE ENGORDE DESAFIADOS CON *Salmonella* Typhimurium SOBRE LOS PARÁMETROS PRODUCTIVOS Y SANGUÍNEOS”.


Luego de absolver las preguntas del Jurado y del público asistente, el Jurado deliberó con la abstención reglamentaria del Asesor de la Tesis y acordó su **APROBACIÓN** por **UNANIMIDAD**, otorgándole la nota de **DIECIOCHO (18)**.

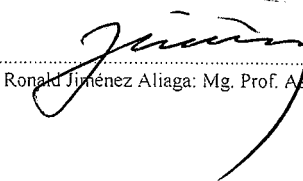
Habiéndose aprobado la sustentación pública de la Tesis, el Presidente en representación del Jurado recomienda que la Escuela Profesional de Medicina Veterinaria proponga la aprobación del **TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO** a la Facultad de Medicina Veterinaria y que ésta proponga al Rectorado el otorgamiento respectivo.

Siendo las **13:00 horas**, concluyó el acto académico de sustentación pública de Tesis en fe de lo cual suscriben la presente acta por cuadruplicado los integrantes del Jurado:


Juan Espinoza Blanco: Dr. Prof. Principal, D.E.


Fernando Carcelén Cáceres: Mg. Prof. Principal T.C.


Sandra Bezada Quintana: Mg. Prof. Auxiliar D.E.


Ronald Jiménez Aliaga: Mg. Prof. Asociado, D.E.

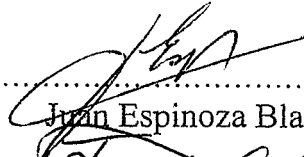




UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA
Facultad de Medicina Veterinaria
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA

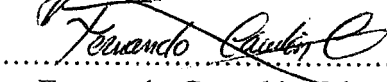
Trabajo sustentado y aprobado ante el Jurado designado por la Escuela Profesional de Medicina Veterinaria mediante Resolución Directoral N° 0190-EPMV/FMV-2018.

PRESIDENTE:



Juan Espinoza Blanco

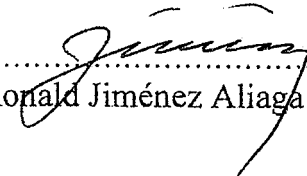
MIEMBROS :



Fernando Carcelén Cáceres
Asesor de la Tesis



Sandra Bezada Quintana



Ronald Jiménez Aliaga

San Borja, 21 de Setiembre de 2018

V° B°



Dra. Daphne Ramos Delgado
Directora

Escuela Profesional de Medicina Veterinaria

AGRADECIMIENTOS

A mi mamá Marlene, por guiarme en cada paso que he dado en la vida, por jamás dejarme vencer y formar en mí una personalidad con lucha y entereza.

A mi papá por ser mi apoyo incondicional y mi guía. Por darme todo el amor que siempre necesite y por buscar mi felicidad ante todo.

A mi hermano Martín, porque nunca permitió que me sintiera sola, porque con su sabiduría logro ser mi apoyo en cada paso que di.

A mi hermano Kevin, por darme fortaleza y alegrías, por enseñarme a vivir siendo constantemente feliz y así formar un mejor camino.

A Brian mi esposo, porque con su amor incondicional y su confianza infinita en mí, me demostró que podía conseguir lo que me propusiera.

A Joaquín mi hijo, por darme amor, por hacerme su heroína y por demostrarme que la vida tiene caminos aún más felices del que ya estamos viviendo.

Al doctor Fernando Carcelén, por su apoyo incondicional en todo momento y por ser un gran maestro durante la etapa universitaria.

A la doctora Sandra Bezada, porque permitió que este proyecto y gran sueño se hiciera real y por siempre estar dispuesta a brindar su apoyo.

A mis amigos por hacerme feliz durante todo el tiempo en la universidad
ellos son mi segunda familia.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Pág.
AGRADECIMIENTOS	
RESUMEN	i
ABSTRACT	ii
LISTA DE CUADROS	iii
LISTA DE FIGURAS	iv
I. INTRODUCCIÓN	1
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	3
2.1 EL CUY O COBAYO	3
2.1.1 Generalidades	3
2.1.2 Situación actual del cobayo en el Perú	5
2.2 MORFOLOGÍA Y FISIOLÓGÍA DIGESTIVA DEL CUY	8
2.2.1 Boca	8
2.2.2 Esófago	8
2.2.3 Estómago	8
2.2.4 Intestino delgado	8
2.2.4.1 Estructura	9
2.2.4.2 Fisiología	10
2.2.5 Intestino grueso	11
2.2.6 Ciego	11
2.3 SALUD INTESTINAL	11
2.4 ESTRATEGIAS PARA ACTUAR SOBRE LA SALUD INTESTINAL	12
2.4.1 Antibiótico promotor de crecimiento (APC)	12
2.4.1.1 Situación actual del uso de APC	12
2.4.1.2 Resistencia bacteriana	12

2.4.1.2.1 Mecanismos bioquímicos de resistencia	13
2.4.2 Probióticos	13
2.4.2.1 Mecanismos de acción	14
2.4.2.2 Características de probióticos	15
2.4.2.3 Tipos de probióticos	15
2.5 SALMONELOSIS EN COBAYOS	16
2.5.1 Etiología	16
2.5.2 Clasificación y nomenclatura	17
2.5.3 Descripción del agente causal	18
2.5.3.1 Estructura antigénica	19
2.5.3.2 Características bioquímicas	20
2.5.3.3 Serotipo	21
2.5.3.4 Dosis infectiva	22
2.5.3.5 Sobrevivencia	22
2.5.4 Patogenia	22
2.5.4.1 Factores de virulencia	26
2.5.5 Manifestaciones clínicas	27
2.5.6 Epidemiología	28
2.5.6.1 Transmisión	28
2.5.6.2 Factores de riesgos de la infección	29
2.5.6.3 Factores de riesgos que predisponen a la enfermedad sintomática	29
2.5.6.4 Factores ambientales	30
2.5.6.5 Características del hospedero	30
2.5.7 Hallazgos a la necropsia	31
2.5.7.1 Lesiones anatomopatológicas	31
2.5.7.2 Lesiones histopatológicas	32
2.5.8 Diagnóstico	33
2.5.9 Tratamiento	35

2.5.9.1	Antibacteriano y toxicidad en cobayos	35
2.5.9.2	Terapia antibacteriana en cobayos	36
2.6	RESISTENCIA BACTERIANA	37
2.6.1	<i>Salmonella entérica</i> y su resistencia a antibacterianos	37
2.7	PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA ENFERMEDAD	37
2.8	POTENCIAL ZONÓTICO	38
2.9	PARÁMETROS PRODUCTIVOS EN COBAYOS	39
2.10	PARÁMETROS SANGUÍNEOS EN COBAYOS	40
3	MATERIALES Y MÉTODOS	43
3.1	LUGAR DE EJECUCIÓN Y PERIODO DE DURACIÓN	43
3.2	DESCRIPCIÓN DEL MATERIAL EXPERIMENTAL	43
3.3	INSTALACIÓN Y MATERIALES	43
3.4	TRATAMIENTOS	44
3.5	COMPOSICIÓN NUTRICIONAL DE LA DIETA EXPERIMENTAL	44
3.6	METODOLOGÍA PARA CALCULAR PARAMETROS PRODUCTIVOS	46
3.7	METODOLOGÍA PARA LA OBTENCIÓN DE MUESTRA DE SANGRE	46
3.8	METODOLOGÍA EXPERIMENTAL	47
3.9	DISEÑO EXPERIMENTAL Y ANALISIS ESTADÍSTICO	49
4	RESULTADOS	50
5	DISCUSIÓN	53
6	CONCLUSIONES	56
7	RECOMENDACIONES	57
8	LITERATURA CITADA	58

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto de la suplementación vía oral de una mezcla probiótica sobre los parámetros sanguíneos e índices productivos de cuyes (*Cavia porcellus*) de engorde desafiados con *Salmonella* Typhimurium. Los cuyes fueron distribuidos en 3 tratamientos con diez (10) repeticiones cada uno. Los tratamientos fueron: Tratamiento T1: Cuyes alimentados con dieta base y desafiados con *Salmonella* Thyphimurium. Tratamiento T2: Cuyes alimentados con dieta base suplementados con probiótico y desafiados con *Salmonella* Thyphimurium. Tratamiento 3: Cuyes alimentados con la dieta base + antibiótico promotor de crecimiento desafiados con *Salmonella* Thyphimurium. Todos los tratamientos fueron desafiados al 12avo día de iniciada la investigación con una dosis infectiva de 2×10^6 UFC/ml de *Salmonella* Thyphimurium, administrados vía oral por única vez. Se registraron los datos de parámetros productivos: ganancia de peso, consumo de alimento e índice de conversión alimenticia. El periodo de engorde duró 49 días al término de los cuales se colectaron las muestras de sangre durante el sacrificio. Las muestras fueron remitidas para su posterior análisis. De los datos obtenidos se hizo un análisis de diferencia de medias por medio de la prueba no paramétrica Kruskal Wallis, y se realizó un análisis de pares a partir del método de Tukey para determinar diferencias entre grupos. En la evaluación de los resultados de parámetros productivos y hematológicos no se halló diferencia estadística significativa

Palabras Clave: cuy, probióticos, APC, parámetros productivos, parámetros sanguíneos

ABSTRACT

The objective of the present work was to evaluate the effect of oral supplementation of a probiotic mixture on blood parameters and productive indices of guinea pigs (*Cavia porcellus*) challenged with *Salmonella* Typhimurium. The guinea pigs were distributed in 3 treatments with ten (10) repetitions each. The treatments were: Treatment T1: guinea pigs fed with diet base and challenged with *Salmonella* Typhimurium. Treatment T2: Guinea pigs fed a base diet supplemented with probiotic and challenged with *Salmonella* Typhimurium. Treatment 3: Guinea pigs fed the base diet + antibiotic growth promoter challenged with *Salmonella* Typhimurium. All treatments were challenged on the 12th day after the initiation of the investigation with an infective dose of 2×10^6 CFU / ml of *Salmonella* Typhimurium, administered orally only once. The data of productive parameters were recorded: weight gain, feed consumption and feed conversion index. The fattening period lasted 49 days at the end of which the blood samples were collected during the slaughter. The samples were sent for further analysis. From the data obtained, a mean difference analysis was made by means of the Kruskal Wallis nonparametric test, and a pair analysis was carried out using the Tukey method to determine differences between groups. In the evaluation of the results of productive and hematological parameters no significant statistical difference was found

Keywords: guinea pig, probiotics, APC, productive parameters, blood parameters

LISTA DE CUADROS

- Cuadro 1.-** Distribución de cuyes en regiones y departamentos según INEI en el IV Censo Nacional Agropecuario 2012
- Cuadro 2.-** Clasificación taxonómica del género Salmonella
- Cuadro 3.-** Propiedades bioquímicas diferenciales de las subespecies de Salmonella
- Cuadro 4.-** Reporte de valores hematológicos para cobayos
- Cuadro 5.-** Composición nutricional de la alfalfa utilizada
- Cuadro 6.-** Composición nutricional del concentrado utilizado
- Cuadro 7.-** Efecto de la suplementación con probióticos y antibióticos promotores de crecimiento sobre la ganancia de peso, consumo de materia seca e índice de conversión alimenticia
- Cuadro 8.-** Efecto de la suplementación con probióticos y antibióticos promotor de crecimiento en los parámetros sanguíneos.
- Cuadro 9.-** Efecto de la suplementación con probiótico y antibiótico promotor de crecimiento en la serie blanca

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.-** Mecanismo de acción de los probióticos
- Figura 2.-** Pared celular de una bacteria Gram negativa
- Figura 3.-** Inducción de la enfermedad intestinal por S. entérica
- Figura 4.-** Distribución de tratamientos en función a los días de duración del experimento.

I. INTRODUCCIÓN

El cuy (cobayo o curí) es un mamífero roedor originario de la zona andina de Bolivia, Colombia, Ecuador y Perú. El cuy constituye un producto alimenticio de alto valor nutricional que contribuye a la seguridad alimentaria de la población rural de escasos recursos. Las ventajas de la crianza de cuyes incluyen su calidad de especie herbívora, su ciclo reproductivo corto, la facilidad de adaptación a diferentes ecosistemas y su alimentación versátil. (Chauca, 1997).

La crianza de cuyes es una labor productiva que beneficia a cientos de familias de la costa y sierra del país. Las regiones que concentran mayor cantidad de cuyes son: Cajamarca, Arequipa, Ancash, Cusco, Junín y Ayacucho. De acuerdo al Censo Nacional Agropecuario realizado en el 2012, había más de 12 millones de cuyes y según estimaciones de la Cámara Peruana del Cuy, actualmente se criarían unos 18 millones de cuyes. Asimismo el consumo per cápita de cuy en el Perú ya alcanza el medio kilo (Censo Nacional Agropecuario, 2012; William Lossio, 2017).

En consecuencia su producción está cobrando importancia a nivel intensivo, observándose así empresas productoras de cobayos con grandes poblaciones para satisfacer el mercado nacional e internacional. Sin embargo, el conocimiento tecnológico y científico obtenido hasta hoy es insuficiente para alcanzar una crianza tecnificada a gran escala, sobre todo en el campo sanitario en donde se han realizado escasos trabajos científicos. En este contexto destaca la salmonelosis, enfermedad que causa estragos en grandes explotaciones, considerándola hoy la enfermedad más importante en poblaciones de cobayos (Bustamante, 1993; Chauca, 1997; Molina, 2007).

Los estudios sobre la sanidad del cuy demuestran su gran susceptibilidad a la salmonelosis. Es la enfermedad más grave que afecta a los cuyes. Los animales presentan pérdida de apetito, anemia,

erizamiento del pelaje, jadeo, diarrea y parálisis de los miembros posteriores. (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura, 2012).

Origina hasta el 95 por ciento de muertes de la morbilidad general por diversas causas. Dependiendo de la edad, los cuyes manifiestan diversos grados de susceptibilidad a la salmonelosis; los animales en lactancia expresan mayor tasa de morbilidad, registrando valores hasta de 52,70 por ciento, los adultos hasta 30,65 por ciento y los de recría 19,83 por ciento (Ramírez, 1974; Leguía, 1993).

La inclusión de antibióticos en pequeñas dosis en la ración (niveles sub-terapéuticos) ha traído una mejora significativa en el desempeño de los animales de producción, proporcionando un aumento en la ganancia de peso, mejorando la conversión alimenticia y reduciendo la morbilidad y mortalidad (Gaskins *et al.*, 2002; Yan y Gilbert, 2004). Estas ventajas han convertido al uso de APC en casi un estándar en el manejo de la alimentación y sanidad del cuy; sin embargo, puede ocasionarse un problema de salud pública debido a la posibilidad de residuos de antibióticos en la carne y derivados del cuy, los cuales pueden generar resistencia a antibióticos en determinadas personas (Chauca, 1995). Debido a este posible efecto adverso ocasionado por el uso de APC se han desarrollado búsquedas de posibles alternativas que mejoren tanto la sanidad como los parámetros productivos en un grado similar, y de esta manera evitar los residuos de antibióticos en la carne.

Una de las posibles alternativas es el uso de probióticos. Recientemente se han realizado estudios donde demuestra mejor índice de conversión alimenticia en animales suplementados con probióticos respecto a antibióticos (Torres, 2012). El presente estudio tiene por finalidad evaluar los parámetros productivos y sanguíneos, y dar a conocer el efecto de los probióticos en los cuyes expuestos a Salmonela, brindando de esta manera una posible opción para evitar el efecto adverso que generan los APC.

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 EL CUY O COBAYO

2.1.1 Generalidades

El cobayo (*Cavia porcellus*) es un mamífero roedor que según la escala zoológica pertenece al orden Rodentia, suborden Hystricomorpha, familia Caviidae, género *Cavia* y especie cobaya o porcellus. (Moreno, 1989). Es un mamífero herbívoro originario de los Andes Sudamericanos utilizado como fuente alimenticia básica desde los inicios del hombre andino; sin embargo, en la actualidad su población se encuentra distribuida en todas las regiones del país por efecto de la migración de la población andina (Chauca, 1997).

En las regiones en que es más frecuente su crianza recibe distintos nombre: en Perú, Bolivia y Ecuador se conoce como cuy o cobayo, en algunos estados de Venezuela se denomina acure y en Colombia se reconoce como cuy o curí. A nivel mundial se le da la denominación de conejillo de India, precisamente por la costumbre que tuvieron los colonizadores españoles de darles los mismos nombres, pero de manera peyorativa, a las cosas que se les parecían a las que tenía en su tierra natal (Vivas y Carballo; 2009).

Las ventajas de la crianza de cuyes incluyen su calidad de especie herbívora, su ciclo reproductivo corto, la facilidad de adaptación a diferentes ecosistemas y su alimentación versátil (Chauca, 1997).

El cuy o cobayo como productor de carne ha sido seleccionado por su precocidad y prolificidad. Las investigaciones realizadas en Perú han servido de marco de referencia para considerar a esta especie como productora de carne. El esfuerzo conjunto de los países andinos está contribuyendo al desarrollo

de la crianza de cuyes en beneficio de sus pobladores. Es así que se han identificado tres diferentes niveles de producción, caracterizados por la función que esta cumple dentro del contexto de la unidad productiva, los sistemas identificados son: familiar, familiar-comercial y comercial (Chauca, 1997).

La crianza familiar es la más difundida en la región andina, tiene como característica principal desarrollarse sobre la base de insumos y mano de obra disponible en el hogar. La población predominantes son los cuyes criollos que sometidos a crianza en pozas permite mejorar la productividad en este sistema de crianza (Chauca, 1997; Higaonna *et al.*, 1989b).

Crianza familiar - comercial, es un tipo de crianza que nace en su totalidad de una crianza familiar organizada, ya que los productores invierten recursos económicos en infraestructura, tierra para la siembra de forrajes y mano de obra familiar para el manejo de la producción. El tamaño de la explotación dependerá de la disponibilidad de alimentos; toda la población de cuyes se maneja se maneja en un mismo galpón clasificándolos según edad, sexo y clase (Chauca y Zaldívar, 1985).

La crianza comercial, se trata de la actividad principal de una empresa agropecuaria, donde el trabajo es realizado con eficiencia y aplicando alta tecnología, asimismo se suele hacer una selección especializada de cuyes de líneas selectas, precoces, prolíficas y eficientes convertidores de alimentos. Los reproductores y los cuyes de recría se manejan en instalaciones diferentes con implementos apropiados para cada etapa productiva. Los registros de producción son indispensables para garantizar la rentabilidad de la explotación. (Chauca, 1997).

Casi en su totalidad la crianza de cuyes se realiza según el sistema familiar – comercial, en el que no se mantiene una población mayor de 500 cuyes. Se pone en práctica mejores técnicas de cría, lo cual se traduce en la composición del lote. La alimentación es en base a subproductos agrícolas, pastos cultivados y en ocasiones se suplementa con alimentos balanceados (Zaldívar, A. 1989).

El principal recurso obtenido del cobayo es su carne ya que tiene la característica de presentar los mejores contenidos nutricionales en comparación con carnes de otras especies. Esta carne contiene altos niveles de proteínas llegando hasta 20.5 % en animales parrilleros, además de su bajo contenido en grasa 3.3% y alto nivel de minerales 1.25% (Chauca, 2005; Molina, 2007; MINAG, 2008).

La crianza del cobayo es también importante por contribuir en el desarrollo económico del poblador rural de bajos recursos económicos, ya que contribuye en su alimentación y genera ingresos, ya sea por

su venta o el intercambio por otros animales; además del bajo costo de producción y rápido retorno económico, por todas estas ventajas la crianza del cuy es una de las favoritas (Bustamante, 1993; Chauca, 1997; MINAG, 2008).

2.1.2 Situación actual del cobayo en el Perú

En el Perú la crianza y trabajos respecto al cobayo iniciaron alrededor de la década de los 60, fue en el año 1970 que se inició un programa de selección con el objetivo de mejorar la calidad del cuy criollo, esto se desarrolló en la estación experimental La Molina del Instituto Nacional de Investigación y Experimentación Agraria (INEA). Las principales características para la selección de animales fueron la precocidad y prolificidad, de esta manera se crearon las líneas Perú, Andina e Inti de cuyes mejorados (Chauca, 1994).

La mayor cantidad de cobayos se encuentra en el Perú. Según el censo agropecuario de 1994 la población de cuyes alcanzó la cifra de 6'884,938 animales, y para el 2003 el Ministerio de Agricultura (INIA y DGPA) estimó una población de 23'240,846 animales, distribuida principalmente en la sierra con 21'462,950 cabezas en comparación de 1'439,746 cabezas en la costa y sólo 338,150 animales existentes en la selva.

Sin embargo Según el censo nacional agropecuario del año 2012 el número de cuyes fue de 12'695,030, distribuidos principalmente en la sierra del país con 9'872,658 cabezas de animales, en la costa 2'121,519 cabezas y en la selva 700853 (Cuadro 1).

El consumo per cápita en el 2006 fue de 0.940 Kg. esta cifra se estimó sobre la base de un beneficio de 65 millones de animales anuales con un peso promedio de carcasa de 0.400 Kg. y con una población de país proyectada de 27'627,553 habitantes (Ruiz, 2004; MINAG, 2008; INEI, 2012).

Cuadro 1. Distribución de cuyes en regiones y departamentos según INEI en el IV Censo Nacional Agropecuario 2012

REGIÓN	
COSTA	
Departamento	Número de animales
Lima	740812
Callao	5321
Tumbes	2446
Piura	116134
Ica	47532
Tacna	109221
Moquegua	138368
La Libertad	721021
Lamabayeque	240664
Total	2121519
SIERRA	
Ayacucho	449887
Arequipa	437274
Cajamarca	2408094
Cusco	1715374
Junin	958796
Huancavelica	348223
Ancash	1643415
Huanuco	687311
Puno	113881
Pasco	98222
Apurimac	1012181
Total	9872658
SELVA	
Amazonas	327936
Loreto	16312
Ucayali	12748
Madre de Dios	2982
San Martín	340875
Total	700853

Fuente: INEI, 2012

La distribución de cobayos se extiende en todos los departamentos del territorio peruano, ya que tiene la capacidad de adaptarse con facilidad a las diferentes condiciones climáticas. Los principales departamentos productores son Cusco, Ancash, Apurímac, Lima y La Libertad. (Chauca, 1997; INEI, 2012).

La demanda del cuy ha aumentado en los últimos años, tanto en el mercado nacional como en el internacional, y esto debido principalmente de la migración de pobladores rurales a las grandes ciudades del país y en el mercado extranjero la mayor cantidad de colonias latinoamericanas. Asimismo, el gobierno del país viene promoviendo el consumo de carne de cuy con el objetivo de reactivar la economía en la Sierra, con proyectos como PRO CUY en la provincia de Jauja; programas como Sierra exportadora y el uso de carne de cobayo en cuarteles, hospitales y organismos estatales de ayuda social (Hurtado, 2007; Molina, 2007).

La demanda de la carne del cuy es principalmente en Lima Metropolitana, se calcula que el 74% de la población es potencialmente consumidora de la carne de cuy; sin embargo esta demanda está siendo insatisfecha. Por otro lado la demanda del cuy en territorio extranjero está en pleno crecimiento, debido principalmente a pobladores peruanos y ecuatorianos que radican fuera del país. Referente a la exportación se observó que el año 2000 se obtuvo 750 000 dólares americanos por la venta de carne de cuy, pasando a 56,794.66 dólares americanos a los seis años siguientes; generando grandes expectativas en el consumo de la carne de cuy. Los principales países de exportación son: Estados Unidos, Japón, España e Italia (Molina, 2007; Prada, 2007; MINAG, 2008).

La crianza de cuyes regidos bajo el sistema familiar (suelos en la cocina, sin separarlos por la edad, sexo y tamaño), se presentan problemas como monta precoz de hembras jóvenes y cruzamiento entre familias, generándose consanguinidad; esto genera alta mortalidad en las crías, degeneración y defectos congénitos; peleas entre machos por las hembras, competencia por los alimentos, proliferación de enfermedades parasitarias e infecciosas por inadecuada limpieza. Todos estos problemas ocasionan abortos, crías de inadecuado peso y desarrollo, ocasionando pérdidas en la producción (FONCODES, 2014).

2.2 MORFOLOGÍA Y FISIOLOGÍA DIGESTIVA DEL CUY

El cuy es un animal clasificado como fermentador post gástrico cecal en base a su anatomía gastrointestinal, debido a la presencia de microorganismos en el ciego (Gómez y Vergara, 1995). La longitud desde la faringe hasta el ano, de un cuy adulto es de 2,3 metros, además posee órganos accesorios que ayudan en la digestión tales como dientes, glándulas salivales, páncreas, hígado y vesícula biliar (Jilbe, 1980; Hargaden & Singer, 2012).

2.2.1 Boca

Hacia el exterior de la boca se encuentran las paredes laterales y almohadillas bucales que separan los incisivos de los dientes molares. Hay cuatro pares de glándulas salivales parótida, mandibular, sublingual y molar. Los cuyes poseen dientes incisivos superiores de crecimiento continuo en forma de bisel (Quesenberry *et al.*, 2004; Hargaden & Singer, 2012).

2.2.2 Esófago

Es un conducto encargado de movilizar el alimento de la faringe al estómago a través de un proceso llamado peristaltismo que consiste en un proceso rítmico de contracciones que realizan las paredes musculares del esófago (Harkness *et al.*, 2002).

2.2.3 Estómago

Es el órgano encargado de la digestión de los alimentos. Los cuyes poseen estómago completamente glandular a diferencia de otras especies de roedores en que el estómago se divide en la porción aglandular, encargada de la digestión mecánica y la glandular encargada de la digestión enzimática (Harkness *et al.*, 2002; Hill *et al.*, 2006). Las cuatro regiones del estómago incluyen: cardias, fundus, cuerpo y píloro (Hargaden & Singer, 2012).

2.2.4 Intestino delgado

Es el punto terminal de la digestión de alimentos. En este órgano los ganglios linfáticos y las placas de Peyer, aumentan en número (Gasquez *et al.*, 2004; Junqueira *et al.*, 2006; Hargaden *et al.*, 2012).

Se extiende desde el orificio pilórico hasta la unión ileocecal, se divide en duodeno, yeyuno e íleon, donde no es posible diferenciar macroscópicamente cada sección (Hargaden *et al.*, 2012).

2.2.4.1 Estructura

La pared intestinal muestra una estructura histológica general en todas sus porciones determinada por la presencia de cuatro capas o tunicas concéntricas: mucosa, submucosa, muscular y serosa (Gasquez y Blanco, 2004).

La capa mucosa está conformada por tres láminas: epitelial, propia y muscular. La superficie de la lámina epitelial esta revestida por epitelio cilíndrico simple constituida por enterocitos, células caliciformes, de Paneth, pluripotenciales y enteroendocrinas. Las células caliciformes son las células principales del intestino delgado encargados de la absorción de nutrientes, se encargan de producir mucus y glucocálix, que actúan como agentes protectores (Gasquez *et al.*, 2004; Junqueira y Carneiro, 2006).

Las células de Paneth son encargadas de síntesis proteica, produciendo lisozima y péptidos de acción antibacteriana, y de esta manera regular la flora microbiana del intestino delgado (Junqueira y Carneiro, 2006).

Las células pluripotenciales o también llamadas columnares indiferenciadas, que sufren frecuentes mitosis, lo que permite una renovación celular constante (Gasquez y Blanco, 2004).

Las células enteroendocrinas participan en la secreción gástrica, motilidad intestinal, secreción pancreática y contracción de la vesícula biliar (Gasquez y Blanco, 2004).

La lámina propia está compuesta por tejido conjuntivo areolar laxo, esta penetra las vellosidades intestinales, donde las células musculares se encargan del movimiento rítmico para permitir la absorción de nutrientes (Junqueira y Carneiro, 2006).

La capa submucosa está conformada por tejido conectivo que le brinda soporte a la red arterial, venosa y linfática, así como el plexo nervioso submucoso, interno o de Meissner. En esta capa se encuentran las glándulas de Brunner o duodenales, realizan una secreción viscosa y alcalina (pH 8.1 – 9.3) que protege la mucosa del contenido gástrico y brinda un medio adecuada para lleva a cabo la actividad pancreática al neutralizar el pH del quimo (Gasquez y Blanco, 2004; Junqueira y Carneiro, 2006).

La capa muscular es el encargado de controlar la motilidad intestinal (Junqueira y Carneiro, 2006).

La capa serosa está conformada por tejido conectivo laxo recubierta en la superficie por células planas que corresponde a la hoja visceral del peritoneo (Aughey y Frye, 2001; Gasquez y Blanco, 2004).

2.2.4.2 Fisiología

En cuanto a la fisiología del intestino delgado, este órgano cumple con las siguientes funciones: secreción, digestión, absorción de nutrientes, regeneración celular y participa de forma activa en la inmunidad específica y no específica (Gauthier, 2002; Engelhardt y Breves, 2004).}

La función secretora, incluye la secreción de moco y bicarbonato de las glándulas de Brunner, secreción de bicarbonato del epitelio duodenal, la secreción de moco de las células caliciformes (Junqueira y Carneiro, 2006).

La secreción de moco y bicarbonato sirve para proteger al intestino del contenido ácido proveniente del vaciado gástrico. El moco secretado por las células caliciformes, protege de los agente mecánicos y químicos (Engelhardt y Breves, 2004).

La digestión y absorción de nutrientes se dividen en tres importantes grupos, el primero son los hidratos de carbono (almidón, sacarosa y lactosa) que son absorbidos por medio de un cotransportador de Na⁺. El segundo son las proteínas para lo cual participan las endopeptidasas del estómago y páncreas, y los aminoácidos son absorbidos por medio de cotransportadores de Na⁺, mientras que la absorción de dipéptidos y tripéptidos se realiza por medio del cotransporte de H⁺ (Engelhardt y Breves, 2004).

Los lípidos alimentarios más importantes son los triglicéridos, fosfolípidos y colesterol. Los triglicéridos son absorbidos en el estómago y en el intestino delgado mediante la lipasa gástrica y lingual (Engelhardt y Breves, 2004).

La proliferación de células esta principalmente en las criptas de Lieberkhun sumado a un aumento importante de la síntesis proteica. La célula blástica está en constante estado de división, y es el origen de los diferentes tipos celulares encontrados en el epitelio intestinal (Gasquez y Blanco, 2004).

Estudios en la inmunidad relacionados a la histología y fisiología proponen que las células del sistema inmune intestinal tienen una posición estratégica para generar una primera línea de defensa. En el cual se presentan diferentes tipos del sistema inmunológico en todos los niveles del tubo digestivo, como leucocitos, polimorfonucleares, linfocitos, macrófagos y mastocitos; hallando una estrecha colaboración con el sistema nervioso entérico (Liu *et al.*, 2003; Gasquez y Blanco, 2004; Junqueira y Carneiro, 2006).

2.2.5 *Intestino grueso*

El ciego constituye la primera porción del intestino grueso, siendo la mayor dilatación del tracto digestivo. Este órgano ocupa la mayor parte de la cavidad abdominal. Aproximadamente abarca el 65 % del volumen del contenido gastrointestinal; es el encargado de la síntesis de grandes cantidades de vitaminas por parte de los microorganismos (Hargaden & Singer, 2012).

El tiempo de tránsito es muy variable, en el rango de ocho a treinta horas, sin embargo; el promedio es de 20 horas, dependiendo básicamente de la dieta del animal (Ebino, 1993).

2.2.6 *Ciego*

Es considerado el órgano digestivo más importante, ya que ocurren los procesos fermentativos del alimento y se clasifica las heces que pasar para cecotrofia. Se trata de un apéndice tubular y sin salida, destacado por su gran volumen (250 a 600 cc). Estructuralmente está dividido en tres partes: cuerpo, apéndice y válvula ileocecal (Dihigo, 2007).

El ciego recibe los alimentos del intestino a través de la válvula ileocecal. El peristaltismo en el ciego es de 10 a 15 veces cada 10 minutos; durante las comidas, las contracciones pueden duplicarse en frecuencia; inhibiéndose después de las mismas; este proceso somete a los alimentos a una homogeneización de su contenido, siendo sometidos a una serie de fenómenos bioquímicos y biológicos (Dihigo, 2007).

2.3 **SALUD INTESTINAL**

La salud intestinal es interpretada por algunos autores como el punto clave para alcanzar mejor productividad, ya que es un órgano complejo, ya que es parte del transitorio obligatorio de los alimentos que sirven como base para el metabolismo, crecimiento y mantenimiento del sistema inmunológico, esquelético y nervioso (Ferket, 2000).

Hay dos funciones básicas que determinan la función intestinal: la adquisición y asimilación de nutrientes y el mantenimiento de una barrera protectora contra las infecciones microbianas y virales (Croom *et al.*, 2000).

2.4 ESTRATEGIAS PARA ACTUAR SOBRE LA SALUD INTESTINAL

2.4.1 *Antibiótico promotor de crecimiento (APC)*

Son uno de los aditivos más utilizados en la alimentación animal, ya que provoca modificación en los procesos digestivos y metabólicos de los animales, lo que ocasiona aumento de la eficiencia de la utilización de los alimentos y mejora significativa de la ganancia de peso. La modificación a nivel del tracto gastrointestinal consiste en la disminución de agentes patógenos en la flora digestiva, aumento en la absorción de algunos nutrientes y reducción en la producción de amoníaco (Hillman K, 2001).

2.4.1.1 *Situación actual del uso de APC*

El uso de APC y su papel en la selección de bacterias resistentes a los antibióticos en las diferentes especies animales de producción ha sido estudiado por diversos autores (Butaye *et al* ,2003; Wegener ,2003; Kazimierczak *et al* ,2006; Landers *et al* , 2012.)

La preocupación por el desarrollo de la resistencia a los antimicrobianos y la transferencia de genes de resistencia de las cepas animales a las humanas y ha resurgido y ha sido tomada en cuenta con mayor interés en los últimos años (Salyers *et al* 2004; Devirgiliis *et al* 2013)

Debido al riesgo de transmisión de resistencia genética ha ocasionado la prohibición del uso de antibióticos como promotores de crecimiento, en la Unión Europea desde el año 2006 y recientemente, Estados Unidos (Draghi, 2017).

2.4.1.2 *Resistencia bacteriana*

La resistencia bacteriana es una adaptación rápida de la bacteria al ecosistema. Aunque no está claro el origen de los genes de resistencia existen dos teorías: se dice que provienen de microorganismos productores de antibióticos, que lo tienen como protección frente a las sustancias que ellos mismos elaboran y la otra se cree que el gen existe debido a mecanismos de mutación. Estos genes de resistencia conocidos como gen R pueden transmitirse tanto de forma vertical como horizontal. ((Arias *et al.*, 2004).).

El mantenimiento de estos genes R se fomenta por el uso de antimicrobianos no sólo con fines terapéuticos y profilácticos en clínica veterinaria, sino también en producción animal como promotores

de crecimiento. De hecho el principal factor que ha favorecido el aumento de bacterias resistentes es el uso indiscriminado de antibióticos (Arias *et al.*, 2004).

2.4.1.2.1 *Mecanismos bioquímicos de resistencia*

Las alteraciones genéticas antes descritas dan lugar a diferentes tipos de alteraciones bioquímicas en el metabolismo bacteriano (Fernández *et al.*, 2003).

Existen cuatro mecanismos bioquímicos principales, de los cuales las bacterias se apoyan para eludir la acción de agentes antimicrobianos (Stapleton, 1995).

Presencia de enzimas que modifiquen o inactiven el antibiótico antes o después de ingresar en la bacteria.

- a) Disminuir la permeabilidad del antimicrobiano modificando la membrana bacteriana.
- b) Expulsar el antibiótico fuera de la bacteria, por medio de bombas de expulsión de tetraciclinas y/o proteínas que expulsan fénicoles (Frech y Schwarz, 2000).
- c) Síntesis de una molécula alternativa o modificación de la diana celular, se modifican sitios específicos de la célula bacteriana, como pared celular o las subunidades ribosomales

2.4.2 *Probióticos*

El término probiótico que tiene como significado, a favor de la vida, y se usa para denominar a aquellas bacterias que tienen efectos beneficiosos tanto en la salud humana como en la animal. Son una serie de cultivos vivos de una o varias especies microbianas que cuando son suplementadas en la alimentación provocan efectos benéficos en la salud, mediante modificaciones en la población microbiana del tracto digestivo. La mayoría de bacterias usadas como probióticos en los animales de granja pertenecen a las especies *Lactobacillus*, *Enterococcus* y *Bacillus*, aunque también se utilizan levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*) y hongos (*Aspergillus oryzae*) (Seddon I., 2002; FAO, 2006).

La FAO define los probióticos, como microorganismos vivos que brindan beneficio a la salud del receptor, y se activan una vez que colonizan el intestino, en cantidad suficiente para alterar la microflora (Teitelbaum *et al.*, 2002; FAO, 2006).

2.4.2.1 *Mecanismo de acción*

Existen diferentes mecanismos de acción de los probióticos, para poder brindar todos los efectos benéficos en la salud (Figura 1).

- I. Inducción de pH bajo por debajo de 4
 - Por medio de la producción de ácidos grasos de cadena corta, como acetatos, butiratos, entre otros, llegan a concentrarse de tal manera que evitan el crecimiento de microbios, sin embargo este cambio de pH es un medio favorable para el crecimiento de bacterias ácido resistentes.
 - Algunos probióticos como *Lactobacillus* o *L. salivarius* que generan peróxido de hidrogeno y ácido láctico respectivamente; producen bactericinas que inhiben el crecimiento de bacterias patógenas.
- II. Recupera la flora normal tras un proceso gastroenterico agudo, que potencia el efecto de barrera inmunológico y disminuye la absorción a nivel intestinal (Mangell et al., 2002).
- III. El sistema inmunitario está conformado por diferentes órganos, entre ellos destaca: médula ósea, bazo, órganos linfáticos; que ante el contacto con células antigénicas inducen a una respuesta celular inmunitaria mediada por células activadas y una respuesta humoral mediada por anticuerpos, estas interacciones están aumentadas por moléculas de adhesión y estas células activadas liberan citocinas, todo ello conlleva a la respuesta inmunitaria sistémica. La cantidad ya sea cualitativa o cuantitativa, de células B o T, de las citocinas y los niveles de anticuerpos, así como la actividad fagocítica, son usadas para evaluar el estado de la respuesta inmunitaria. Las bacterias probióticas tienen la capacidad, de modular estas respuestas inmunitarias mediadas por el tejido linfoide asociado al intestino (GALT) (Perdigon *et al.*, 1995).

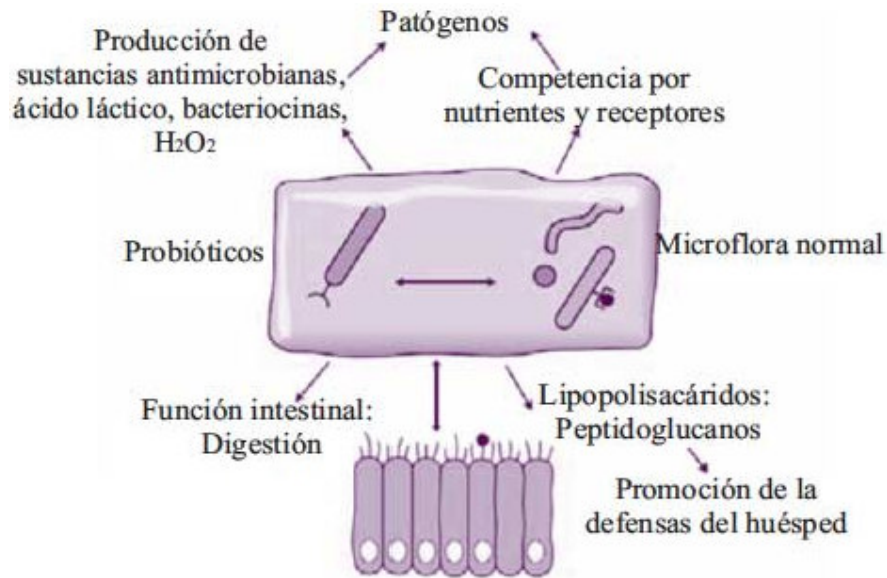


Figura 1. Mecanismo de acción de los probióticos

2.4.2.2 Características de los probióticos

Las características que debe reunir un microorganismo para que sea considerado como probiótico son: no ser patogénicos por naturaleza, ser resistentes a la destrucción por las secreciones gástricas y biliares, poder adherirse al epitelio intestinal, ser capaces de colonizar el tracto gastrointestinal (incluso por periodos cortos), producir sustancias antimicrobianas y modular la respuesta inmunitaria (Teitelbaum *et al.*, 2002).

2.4.2.3 Tipos de probióticos

Lactobacillus se seleccionó desde un inicio por su resistencia a los jugos gástricos y a la digestión biliar, así como la capacidad de colonizar el colón humano. No tiene plásmidos por lo que son estables ante los antibióticos. Su membrana expresa factores que permiten la adhesión por medio de la interacción con enterocitos, se cree que logra la adhesión mediante una proteína extracelular. Además inhibe bacterias anaeróbicas y enterobacterias. También inhibe bacterias francamente patogénicas, como *Yersinia enterocolitica*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* y *Salmonella*. Estos efectos duran tan sólo mientras se consumen; en un estudio se demostró que en un 67% de voluntarios desaparecieron de las heces en 7 días (Teitelbaum *et al.*, 2002).

A nivel del intestino grueso hay un grupo de bacterias importantes, que son sacarolíticas, denominadas bifidobacterias producen vitaminas, principalmente del grupo B, así como enzimas digestivas, al metabolizarse se producen ácidos grasos de cadena corta (AGCC), tales como acetato y lacto, que disminuyen el pH con efectos antibacterianos (R. Tormo, 2006).}

Saccharomyces boulardii, es un hongo con capacidad de inhibir bacterias patógenas, la temperatura óptima para su desarrollo es de 37°C, por otro lado tiene la capacidad de resistir los jugos gástricos y biliares, llegando al colón. Una vez retirada su administración es rápidamente eliminado (R. Tormo, 2006).

2.5 SALMONELOSIS EN COBAYOS

La mortalidad existente en la crianza de cuyes, debido a la falta de conocimiento de alternativas en el área de salud animal, es lo que limita el desarrollo de la actividad; y son los problemas sanitarios lo que genera mayor merma en la producción, por lo que se vienen identificando las causas de mortalidad para tomar medidas de prevención y control. Es así que la salmonelosis ha sido descrita como una enfermedad de gran susceptibilidad para los cuyes. (Chauca, 1997).

Esta es una enfermedad bacteriana frecuente y de impacto económico negativo, por el conjunto de patologías orgánicas y sistémicas que produce (Pivnick *et al.*, 1970; INIA, 2003).

Origina hasta el 95% de muertes de la morbilidad general debido a diversas causas. Dependiendo de la edad, los cuyes manifiestan grados de susceptibilidad a la salmonelosis, los animales en lactación expresan mayor tasa de morbilidad, registrando valores hasta de 52.70%, los adultos hasta 30.65% y los de recría 19.83% (Ramírez, 1975; Leguía, 1993).

2.5.1 Etiología

La salmonelosis en cobayos es causada por serotipos del genero *Salmonella*, los miembros de este género destacan por su gran capacidad de adaptación, lo que les permite infectar un amplio rango de hospedadores (Grimont y Weill, 2007; OIE, 2010).

Los dos serotipos más frecuentemente aislados de cuyes son *Salmonella* Typhimurium y *Salmonella* Enteritidis. Sin embargo, en Perú aún no ha sido reportado el serotipo *Salmonella* Enteritidis (Fish *et al.*, 1968; Morales, 2012; Bartholomew *et al.*, 2014).

En nuestro país el serotipo que presenta mayor incidencia es el Typhimurium y ha sido hallado en órganos de cobayos muertos a causa de esta enfermedad, en porcentajes superiores a 95% respecto a otros serotipos (Ameghino, 1968; Ramírez, 1972; Bustamante, 1993; Garmendia *et al.*, 2000).

2.5.2 Clasificación y nomenclatura

El género *Salmonella* pertenece al filo, *Proteobacteria*; clase, *Gammaproteobacteria*, orden, *Enterobacteriales*; familia, *Enterobacteriaceae*. De acuerdo a la nomenclatura actual, el género *salmonella* está conformada por dos especies: *Salmonella* entérica y *Salmonella bongori*, tomando en cuenta sus características bioquímicas *Salmonella* entérica se divide en seis subespecies: *entérica*, *salamae*, *arizonae*, *diarizonae*, *houtebae* e *indica* (Cuadro 2) (Brenner *et al.*, 2000; Goyache, 2002; Parra, 2002; Figueroa y Verdugo, 2005; Grimont y Weill, 2007; OIE, 2010; Morales ,2016).

Cuadro 2. Clasificación taxonómica del género *Salmonella*

Familia	Género	Especie	Subespecie
			<i>enterica</i> (más de 2579 serotipos)
			<i>Salamae</i>
			<i>Arizonae</i>
Enterobacteriaceae	Salmonella	enterica	<i>Diarizonae</i>
			<i>Houtanae</i>
			<i>Indica</i>
		bongori	

Fuente: Sánchez *et al.*, 2004

Basados en el esquema clásico de Kauffman – White en función a antígenos somáticos (O), flagelares (H) y ocasionalmente capsulares (Vi), se han descrito 2579 serovariedades, perteneciendo la mayoría de ellas a *Salmonella* entérica subespecie *entérica*, serotipo responsable de infecciones en humanos y animales de abasto (Brenner *et al.*, 2000; Grimont y Weill, 2007; OIE, 2010).

Los nombres de todas las serovariedades están descritos en el esquema Kauffman – White, estos serotipos no siguen las reglas del “International Code of nomenclature of Bacteria” es así que el serovar se escribirá con letra no cursiva e inicio con mayúscula, por tal razón tenemos que, *Salmonella entérica* subespecie *entérica* serotipo Typhimurium se convierte solo en *Salmonella Typhimurium* (Terragno *et al.*, 2003).

Salmonella entérica subespecie *entérica* abarca a la mayoría de bacterias de este género; sin embargo pocos serotipos están adaptados a huéspedes específicos, como: *S. Tiphylae*, *S. Paratyphi*, *S. Hirschfeldii*, *S. Sendai* (humanos), *S. Dublin* (bovinos), *S. Gallinarum*, *S. Pullorum* (aves), *S. Abortusequi* (equinos), *S. Abortusovis* (ovinos) y *S. Choleraesuis* (suinos). La otra gran cantidad de serotipos tienen la facultad de adaptarse a diferentes huéspedes que permitan la diseminación eficaz de la bacteria por medio de las heces (Watson *et al.*, 2000; Vega *et al.*, 2005).

2.5.3 Descripción del agente causal

La *Salmonella entérica*, es de amplia distribución y en Perú ha sido aislada como agente de salmonelosis en cobayos en zonas de la Costa, desde Barranca hasta Chilca; en la sierra, en el valle de Mantaro y en la selva, Chanchamayo. La principal problemática se encuentra en la costa debido a la alta densidad poblacional (Aliaga, 1995; Vadillo, 2002; Terragno *et al.*, 2003).

La *Salmonella* es una bacteria integrada por bacilos Gram negativos no esporulados. (Figura 2). Los miembros de este género crecen en un amplio rango de temperaturas (7 – 48°C), pH promedio de 4 a 8, con actividades de agua por debajo de 0.93, y bajo atmósferas tanto aeróbicas como anaeróbicas (Acuña, 2002; Goyache y Briones, 2002).

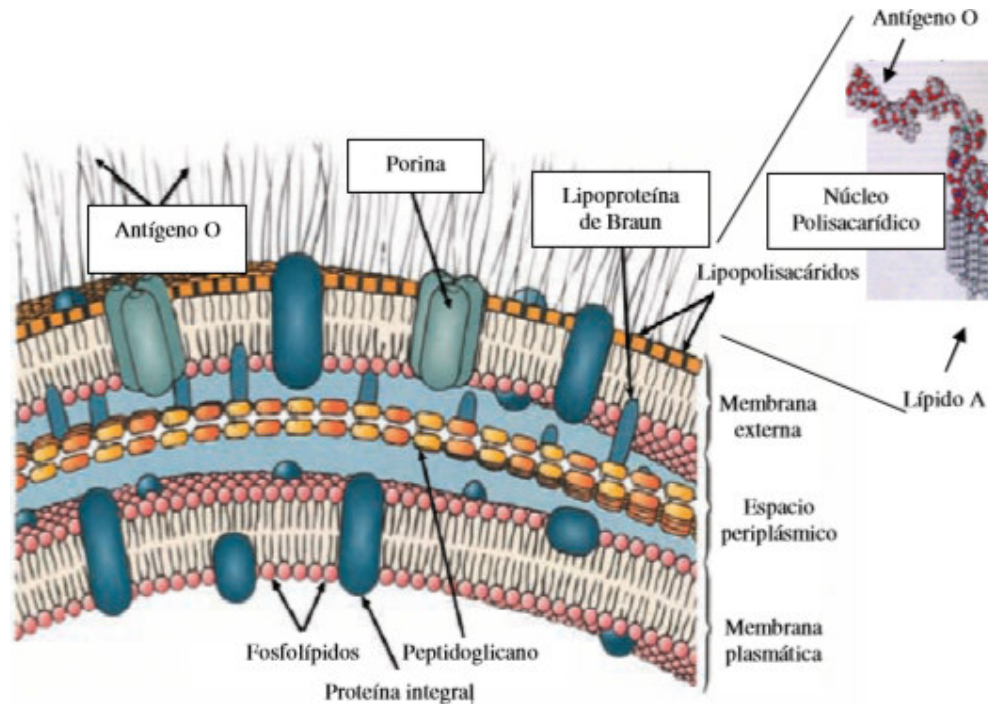


Figura 2. Pared celular de una bacteria Gram negativa (Prescott *et al.*, 2004)

Presenta sensibilidad a temperaturas mayores de 60°C y a desinfectantes como fenoles clorados y iodados (Mejía, 2003; OIE, 2005).

El tamaño de las salmonelas oscila entre 0.3 a 1 µm x 1.0 a 6.0 µm (Figuroa y Verdugo, 2005).

2.5.3.1 Estructura antigénica

El estudio de la estructura antigénica del género *Salmonella* permite tipificar las bacterias que la componen en serovariedades o serotipos, este estudio se basa en la determinación de los antígenos somáticos (O), flagelares (H) y en ocasiones el antígeno capsular (Vi) (Caffer, 2009).

Los antígenos O forman parte de la pared bacteriana, son de naturaleza polisacárida. Estos antígenos O se clasifican en mayores y menores; sin embargo, son los factores O principales o también denominado mayores los que permiten caracterizar los diferentes grupos antígenicos (Broocks *et al.*, 1999; Parra *et al.*, 2002).

Los antígenos H están constituidos por una proteína, la flagelina, esta presenta composición de aminoácido constante para un tipo antigénico específico. En su mayoría las cepas del género *Salmonella*

pueden expresar dos especificidades de su antígeno H, por lo que se le denomina (difásico), mientras otras cepas solo expresan una especificidad por lo que denomina monofásico. Las especificidades se clasifican en fase 1 y 2, y depende dos genes estructurales (Parra *et al.*, 2002).

Los antígenos capsulares K, se conoce que están presentes únicamente en *S. typhi*, *S. paratyphi* y *S. dublin*, estos antígenos impiden la aglutinación de sueros anti O. La expresión de este factor depende de dos genes (Vi A + Vi B), deben existir ambos en la bacteria para que dicha expresión tenga lugar (Linder, 1995; Parra 2002).

2.5.3.2 Características bioquímicas

Las salmonelas crecen con facilidad y de forma rápida en medios simples, tienen metabolismo oxidativo y fermentativo, producen ácido y a menudo gas durante la fermentación de la glucosa o cualquier otro hidrato de carbono, por otro lado, casi nunca fermentan lactosa o sacarosa, reducen los nitratos a nitritos, su única fuente de carbono es el citrato, producen ácido sulfhídrico (H₂S), son ureasa y fenilalanina desaminasa negativa.

Es recomendable usar sustancias químicas tales como verde brillante, tetracionato de sodio y desoxicolato sódico, para el aislamiento de *Salmonella*, ya que presentan resistencia ante dichas sustancias. Hay pruebas bioquímicas, tales como, dulcita, ONPG, malonato, gelatina, que permiten diferenciar las subespecies de *Salmonella* (Cuadro 3) (Stellmacher, 1981; Broocks *et al.*, 1999; Goyache, 2002; Caffer, 2009).

Cuadro 3. Propiedades bioquímicas diferenciales de las subespecies de *Salmonella*

Pruebas bioquímicas	S. enterica subesp. enterica (I)	S. enterica subesp. Salamae (II)	S. enterica subesp. Arizonae (IIIa)	S. enterica subesp. diarizonae (IIIb)	S. enterica subesp. Houtenae (IV)	S. enterica subsp. indica (VI)	S. bongori (V)
Dulcita	+	+	-	-	-	D	+
ONPG	-	-	+	+	-	D	+
Malonato	-	+	+	+	-	-	-
Gelatina	-	+	+	+	+	+	-
Sorbita	+	+	+	+	+	-	+
KCN	-	-	-	-	+	-	+
L(+) tartrato	+	-	-	-	-	-	-
Mucato	+	+	+	-70%	-	+	+
Salicina	-	-	-	-	+	-	-
Lactato	-	-	-75%	75% +	-	D	-
Habitats de cepas de animales de sangre caliente	Animales de sangre fría y medio ambiente						

Fuente: M, Caffer, 2009.

2.5.3.3 Serotipo

Los serotipos del género *Salmonella* son móviles con excepción de los serotipos: *gallinarum* y *pullorum*; los demás serotipos son móviles por medio de flagelos peritricos (Popoff, 1992).

Los serotipos más importantes en cobayos son *S. Typhimurium* y *S. Enteritidis*, que han sido reportados por causar daño sistémico en roedores; sin embargo en Perú no se ha reportado el serotipo *Enteritidis* (Fish *et al.*, 1968; Morales, 2012; Bartholomew *et al.*, 2014).

2.5.3.4 *Dosis infectiva*

Es importante hacer una evaluación dosis respuesta, ya que proporciona una descripción cuantitativa de la relación entre la exposición a un cierto número de patógenos (la dosis) y la probabilidad de un efecto, como infección o enfermedad (Anon, 1999).

Animales expuestos a ($10^6 - 10^9$) UFC desarrollan enfermedad sintomática, luego de dos días, tienen debilidad, adelgazamiento, descarga nasal. En ratones infectados con dosis menores a (10^4) UFC, no se detectaron bacterias en las heces, sin embargo si se hallaron en el bazo, seis días post inoculación, por lo que consideran este último el órgano indicado para el aislamiento de Salmonella (Jubb *et al.*, 1991; Havelaar *et al.*, 2001).

2.5.3.5 *Sobrevivencia*

Lo fundamental en la sobrevivencia de Salmonella es la evasión al sistema inmune y multiplicarse intracelularmente en los macrófagos (Watson *et al.*, 2000; Havelaar *et al.*, 2001).

El sistema regulatorio PhoPQ compuesto por una proteína de membrana PhoQ y una citosólica PhoP, es primordial para la sobrevivencia intracelular y resistencia a la inmunidad innata del hospedador (Pivnick *et al.*, 1970; Calva, 2003; Nishino, 2006).

2.5.4 *Patogenia*

Durante el proceso infeccioso es necesaria la interacción hospedero- microorganismo, el cual presenta las siguientes etapas: adhesión, invasión, replicación, resistencia a los mecanismos de defensa y daño del hospedero (Figueroa *et al.*, 2005).

Para que se produzca la infección del hospedero, el primer requisito es que la bacteria se encuentre en dosis infectiva (Radostis *et al.*, 2002).

Luego de la ingestión vía oral la bacteria es sometida a diversos cambios medio ambientales tales como: pH ácido, aumento de temperatura, baja tensión de oxígeno y alta osmolaridad. Salmonella se adapta a estos cambios por medio de la modulación de la expresión de sus genes, para luego invadir el intestino delgado a nivel de íleon distal y ciego (Jubb *et al.*, 1990; Radostis *et al.*, 2002; Sánchez *et al.*, 2003; Figueroa y Verdugo, 2005).

Una vez que el patógeno bacteriano ingreso al hospedero puede adherirse tanto directamente a la superficie de la célula hospedera o a la matriz extracelular (Figueroa y Verdugo, 2005).

El establecimiento de un microorganismo en un nicho determinado depende de su capacidad de adherencia, para ello cuenta con las adhesinas que son estructuras que le permiten reconocer moléculas presentes en las células del hospedero denominadas receptores, que poseen una estereoquímica específica. Esta unión determina el hospedero y el organotropismo de las bacterias; además, las adhesinas tienen la facultad de activar a los linfocitos B y neutrófilos, lo que ocasiona diversas respuestas biológicas, entre ellas, proliferación celular y secreción de citosinas (Figuroa et al., 2005).

Se puede encontrar una amplia variedad de adhesinas, las cuales se dividen en dos grandes grupos: adhesinas fimbriales y adhesinas afimbriales. Del grupo de las adhesinas fimbriales hay cuatro que están genéticamente definidas: Fimbria Tipo I (fimH), fimbria codificada por plásmidos (pef), fimbria polar larga (lpf) y fimbria agregativa delgada (agf/csg), estas fimbrias tienen un tropismo específico por ciertos tipos celulares o por células de especies animales particulares (Darwin y Miller, 1999; Sánchez et al., 2003; Figuroa y Verdugo, 2005).

Una vez ingerido el agua o alimento contaminado con *Salmonella*, esta inicia su ciclo de infección, a través del tejido linfático específicamente en los enterocitos y células M que son células epiteliales especializadas que recubren los nódulos linfáticos de las placas de Peyer. *Salmonella* se dirige a la células que no son normalmente fagocitadas en el hospedero como la superficie de la capa mucosa de las células epiteliales, esto genera un nicho celular seguro para que el microorganismo se replique y sobreviva (Figuroa et al., 2005; Tukei et al., 2006).

Salmonella invade las células del hospedero por un mecanismo conocido como disparo (trigger), la bacteria envía señales a las células epiteliales que inducen el rearrreglo del citoesqueleto celular dando lugar a la formación de ondulamiento (ruffling) en su superficie, como respuesta al contacto.

La célula hospedadora responde a la *Salmonella* con la activación de sistema especializado de secreción de proteínas llamado tipo III (SSTIII) o dependiente de contacto, lo que permite secretar e insertar directamente proteínas de patogenicidad en el citosol de la célula hospedadora ocasionando el rearrreglo del citoesqueleto, generando nichos subcelulares para la colonización bacteriana y facilitando una estrategia patogénica altamente adaptada a las líneas de comunicación con la defensa del hospedero (Sánchez y Cardona, 2003; Santos et al., 2003; Figuroa et al., 2005).

Para este proceso intervienen proteínas efectoras de la SP- I: SipA, SopE, SopE2 y SopB. SipA es una proteína de unión a actina, inhibe la despolimerización de F- actina y activa T- plasmina, Sep2 se comporta como factor de intercambio de guanina (GEF) en las proteínas CDC42 y Rac, induciendo ruffling de membrana y estimula MAP cinasas (proteínas activadas por mitogenos), Erk (kinasa regulada por señales extracelulares), JNK (quinasa terminal). La proteína SopE2 activa a CDC42, la cual actúa con la familia de proteínas de síndrome de Wiskott – Aldrich (WASP) para activar el complejo Arp2/3, que inicia la polimerización de la actina y la ramifica. SopB tiene actividad de inositol fosfato fosfatasa, reorganiza el citoesqueleto de actina (Figuroa et al., 2005).

Salmonella es la única bacteria descrita que presenta dos sistemas de secreción tipo III que son dedicadas a la translocación de proteínas que permitan a las proteínas bacterianas de patogenicidad ser liberadas directamente en el citosol de células eucariotas (Sánchez y Cardona, 2003).

Los dos sistemas de secreción tipo III de Salmonella son codificados en dos distintos grupos de genes llamados islas de patogenicidad 1 y 2 (SPI 1 y SPI 2, respectivamente), que están constituidas por un grupo de genes encargados de codificar factores específicos de virulencia, portan genes que codifican factores de movilidad como integrasas, transposasas o secuencias de inserción y se encuentran frecuentemente insertadas en loci de tARN. SPI 1 es requerida para la penetración inicial a la mucosa intestinal y SPI 2 necesariamente para los estados subsecuentes de infección sistémica (Figura 3) (Sánchez y Cardona, 2003; Figuroa et al., 2005).

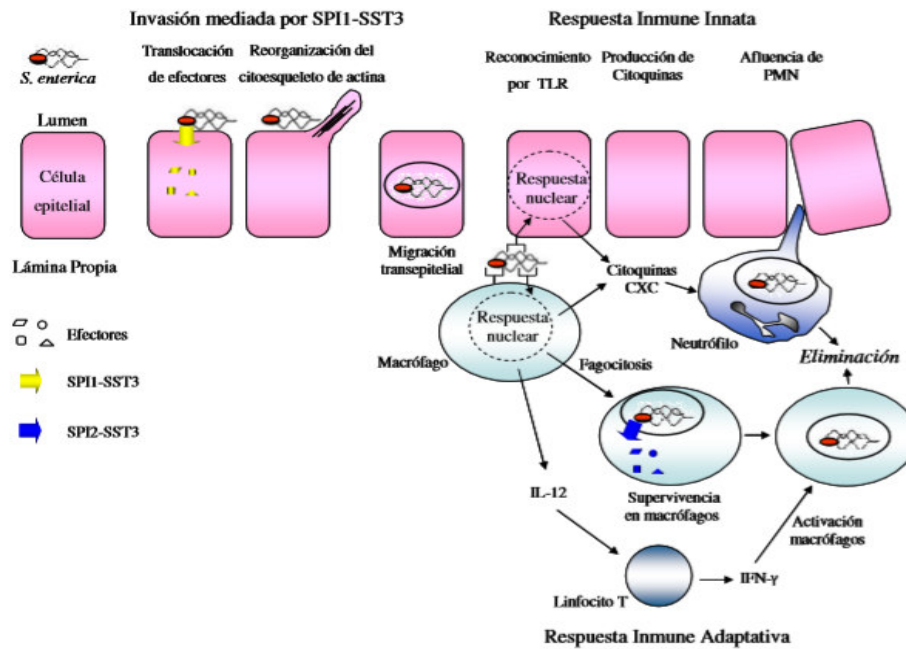


Figura 3. Inducción de la enfermedad intestinal por *S. enterica* (Rafatellu *et al.*, 2006)

Salmonella presenta múltiples genes involucrados en la invasión, que forman la SPI – 1 (localizada en el centisoma 63) y están divididos en categorías que incluyen genes que codifican el SSTIII, denominados *invspa*, genes que codifican proteínas involucradas en la translocación de las moléculas efectoras dentro del citoplasma de la célula hospedadora y genes que codifican las proteínas efectoras y sus chaperonas. A diferencia de otras islas de patogenicidad de *S. enterica*, SPI-1 no está localizada inmediatamente adyacente a genes tARN (Figuroa *et al.*, 2005).

La SPI – 2 se activa cuando la bacteria se encuentra intracelularmente dentro de una vacuola, se localiza en el centisoma 31, situada adyacente al gen t ARN valv, se encargan de regular la supervivencia y replicación bacteriana en los compartimentos intracelulares de fagocitos y células epiteliales (Sánchez y Cardona, 2003).

Hay diferentes teorías sobre las vías de señalización inducidas por proteínas inyectadas por Salmonella que provocan el rearrreglo del citoesqueleto de la célula eucariota e internalización de la bacteria. Una de ellas fue propuesta por Brett Finlay y colaboradores, quienes proponen que la Salmonella inyecta en la célula eucariota proteínas SopE y SptP transportadas por el sistema de secreción tipo II e inyectadas por el medio del complejo aguja en la célula hospedadora donde Sop E activa las proteínas CDC42, que

están en forma inactiva en el citoplasma de la célula eucariótica ligando GDP, al activarse esta proteína CDC42 liga GTP, aumentando la fosfolipasa G y por medio de los segundos intermediarios inositol trifosfato y diacil glicerol aumenta la concentración de calcio permitiendo el re arreglo del citoesqueleto. La proteína SptP estaría implicada en la fosforilación de los residuos de tirosina de receptores ubicados al nivel de la membrana de la célula eucariótica, produciéndose así también la disrupción del citoesqueleto y el ruffling de membrana (Sánchez y Cardona, 2003).

La acción conjunta de SSTIII y las proteínas efectoras producen efectos citotóxicos que resultan en la destrucción de las células M y la invasión de enterocitos adyacentes tanto por la cara apical como por la basolateral, de esta manera inducen apoptosis de macrófagos activados mediante la proteína efectora SipB (Salmonella invasion protein) y fagocitosis inducida en macrófagos no activados, para poder ser transportada a hígado y bazo (Figuroa *et al.*, 2005).

SipB está asociada con la proteasa proapoptótica caspasa I (ICE) que activa a las citoquinas proinflamatorias (interleucina 8), esta última ejerce acción quimiotáctica sobre polimorfonucleares neutrófilos (PMN), encargados de la respuesta inmune específica del hospedador (Figuroa *et al.*, 2005; Raffatelli, 2006).

Los macrófagos que han reconocido y fagocitado a las bacterias también liberan IL12, responsable del inicio de la respuesta inmune específica. Esta interleucina actúa sobre los linfocitos T de tipo Th1, que es encargado de liberar el interferón γ , activando macrófagos con la capacidad de destruir a las bacterias que han sobrevivido en su interior (Raffatelli, 2006).

El incremento de la permeabilidad vascular que acompaña la inflamación en combinación con la pérdida de la integridad epitelial de la mucosa intestinal provoca la diarrea, al verse incrementada la salida de líquidos y electrolitos al lumen intestinal (Figuroa *et al.*, 2005).

2.5.4.1 Factores de virulencia

Los factores de virulencia son estructuras que se encuentran en la superficie de la bacteria y actúan como dianas del sistema inmune del hospedador. Por un lado el LPS, con actividad tóxica, debido principalmente al lípido A; los flagelos, encargados de dirigir a la bacteria hacia el epitelio intestinal; la cápsula que está relacionada con la invasión del serotipo Typhi; y las fimbrias (Hensel, 2004).

Salmonella presenta genes de virulencia, que pueden estar ubicados en el cromosoma o en los plásmidos, encargados de codificar factores solubles que modifican la estructura y fisiología celular del hospedero y que además protegen a la bacteria del sistema inmune del mismo. Estos genes forman pequeñas agrupaciones llamadas islotes, o en grandes agrupaciones, llamadas islas de patogenicidad (SPI) (Hensel, 2004).

Las islas de patogenicidad se constituyen por un grupo de genes involucrados en codificar factores específicos de virulencia, portan genes que codifican factores de movilidad como integrasas, transposasas o secuencias de inserción y se encuentran frecuentemente insertadas en loci de tARN (Figuroa *et al.*, 2005).

La SPI – 1 presenta dos grupos de genes relacionados a la capacidad de invasión del epitelio intestinal y son denominados *inv-spa* y *prg-org*, encargados de la codificación del sistema de secreción de proteínas tipo III (SST III) lo que permite el ingreso inicial de la bacteria a las células de la mucosa intestinal; también presentan otros genes que codifican proteínas como SipA, SopE, SopE2 y sptP, que son secretados en el citosol de la célula hospedera ocasionando el reordenamiento en el citoesqueleto celular induciendo cambios morfológicos (Goyache *et al.*, 2002; Sanchez *et al.*, 2003; Amsterdam, 2004; Figuroa *et al.*, 2005).

La segunda isla de patogenicidad, SPI – 2, indispensable para asegurar la supervivencia intracelular en la infección sistémica, encargado de codificar el otro sistema de secreción tipo III, sus proteínas efectoras modifican la membrana vacuolar en el fagocito (Goyache *et al.*, 2002).

SPI 3, 4 y 5, son encargadas de codificar proteínas que permiten la adaptación de Salmonella al ambiente intracelular de los macrófagos (Parra *et al.*, 2002).

2.5.5 *Manifestaciones clínicas*

Salmonelosis es la enfermedad más importante que afecta a los cobayos, ocasionando hasta el 95% de mortalidad en el galpón (Chauca, 1997).

Por lo tanto el cobayo es una especie muy susceptible a esta enfermedad, manifestándose de dos formas: aguda y crónica; donde es frecuente que la enfermedad afecte a gazapos, recién nacidos o gestantes (Morales *et al.*, 2007).

La forma aguda se presenta como un cuadro septicémico agudo, donde las muertes suceden en un lapso de 24 a 48 horas, en muchos casos los animales fallecen sin haber mostrado signo alguno de la enfermedad, es una muerte hiperaguda con depresión grave, deterioro rápido, letargo y disnea. Los signos clínicos observados son: decaimiento, postración, erizamiento de pelos, anorexia y parálisis de los miembros posteriores. En ocasiones diarrea acompañada de mucus y, en cuyes gestantes, abortos (Simeone y Aramburu, 1967; Orson, 1972; Ramirez, 1972; Chauca, 1997).

La forma crónica hay adelgazamiento paulatino evidente, anorexia, pelaje deslucido, aumento del volumen del vientre debido a la ascitis, abortos y parálisis del tren posterior (Chauca, 1997).

Estudios realizados en cobayos demuestran que las manifestaciones clínicas pueden variar en función al serotipo infectante, algunos pueden causar epizootia explosiva donde frecuentemente los sobrevivientes se convierten en portadores sintomáticos; la infección clínica con alta mortalidad es común en animales jóvenes mientras que los adultos se convierten frecuentemente en portadores (Noonan, 1994; Garmendia et al., 2000).

La problemática de persistencia de esta enfermedad en el ambiente se debe a los portadores asintomáticos, frecuentemente animales recuperados de una infección, que eliminan las bacterias intermitentemente o continuamente (Quinn et al., 2002).

2.5.6 Epidemiología

2.5.6.1 Transmisión

La salmonelosis es una enfermedad que se transmite principalmente de forma horizontal, vía fecal – oral, ya que los animales infectados excretan el microbio en cantidades considerables en heces y orina; pero también puede ingresar vía aerógena, por las mucosas de las vías respiratorias superiores (Moore, 1957; Goyache, 2002; Radostits *et al.*, 2002).

Así mismo hay transmisión por medio de vectores mecánicos tales como insectos y aves silvestres, vectores biológicos como las ratas y ratones, así como los fómites ayudan a propagar la bacteria contaminando el agua y el alimento (CFSPHa, 2005).

2.5.6.2 Factores de riesgos de la infección

El principal factor de riesgo para que la infección ingrese a la explotación es por medio del alimento, ocurriendo la contaminación durante el proceso de obtención y preparación. En la mayoría de casos los

piensos pueden encontrarse contaminados, donde debe considerarse sospechoso la hierba fresca y el heno, principalmente los que se obtienen de zonas regadas con aguas residuales no tratadas (Stellmacher, 1981)

Otro factor importante es la introducción de animales portadores en explotaciones pecuarias libres de salmonelosis. En el caso de roedores como ratas y ratones tienen un papel importante como transmisores de la enfermedad, ya que pueden llevar las bacterias en el tracto intestinal y ser asintomáticos y de esta manera contaminar el ambiente y el alimento (Radostis et al., 2002; Garber et al., 2003; Meerburg y Kijlstra, 2007).

Otros factores que aparentemente tienen gran influencia sobre la presencia de *Salmonella* en las explotaciones, son las características de producción y manejo de estas, se describe que hay aumento de seroprevalencia en función al tamaño de la explotación. Hay otros factores tales como animales sometidos a largos viajes y alimentación deficiente (Carstensen y Christensen, 1998; Flores, 1981; Mejía, 2003).

Una forma importante de infección es el portador pasivo, animal que constantemente se infecta de pastos o del suelo del establo, pero la bacteria no invade los tejidos, por lo que la bacteria desaparece si se aparta al animal del medio contaminado. La importancia de estos portadores radica en que pueden convertirse en portadores activos o incluso en casos clínicos si se encuentran sometidos a estrés (Radostis et al., 2002).

2.5.6.3 Factores de riesgo que predisponen a la enfermedad sintomática

La infección por *Salmonella* no es una causa suficiente para contraer una salmonelosis clínica, a excepción de los animales recién nacidos, por esta razón debemos considerar diferentes factores, del hospedero, del agente o del entorno, los cuales desencadenan la enfermedad en animales infectados (Stellmacher, 1981; Quinn *et al*, 2002; Radostis *et al.*, 2002).

Para que la salmonelosis genere enfermedad clínica, es necesaria la intervención de algún factor desencadenante de “estrés” en el animal (Ramírez, 1972; Radostis et al., 2002).

Disminución o falta de alimento o agua es un factor de riesgo frecuente, así como también, cambios bruscos en la dieta, los cuales modifican los componentes del tubo gastrointestinal (Radostis et al., 2002).

El hacinamiento y agrupación de muchos animales en áreas reducidas y con espacios limitados conduce a grados altos de contaminación ambiental y rápida diseminación de la infección. Entre otros factores estresantes se señala: la preñez, el parto, los periodos de lactación, uso de vacunas vivas que producen reacciones sistémicas y tratamientos que contienen compuestos irritantes como el tetracloruro de carbono (Jubb et al., 1990; Radostis et al., 2002).

Las enfermedades recurrentes ocasionan aumento de susceptibilidad a la salmonelosis; la edad también es otro factor que claramente predispone a la enfermedad clínica y también en cierta medida a la infección. Es menos probable que los animales adultos sufran de infecciones generalizadas o septicémicas como lo hacen los jóvenes. Cuando un animal adulto se infecta tiene alta probabilidad que se libre de la enfermedad o se vuelva portador asintomático por periodos indefinidos. La mayor susceptibilidad en caso de animales jóvenes se debe a la incapacidad de obtener anticuerpos específicos del calostro (Jubb et al., 1990; Radostis et al., 2002).

2.5.6.4 Factores ambientales

Los factores ambientales juegan un rol importante en la infección, ya que alteraciones en el medio ambiente pueden generar estrés en los animales, lo que repercute en el sistema inmunitario.

Dentro de los factores estresantes más comunes asociados a salmonelosis son las variaciones de temperatura y humedad, los valores óptimos para la crianza son entre 10 a 25 °C con niveles de humedad de hasta 75%. Las bacterias en el medio ambiente pueden sobrevivir un promedio de 14 meses, en orina pura puede sobrevivir hasta 5 días pero combinada con heces se ha demostrado que puede sobrevivir hasta 6 años. La bacteria es sensible al calor y no sobrevive a temperaturas superiores a los 70°C (Ramírez, 1972; Radostis et al., 2002; Acha y Szyfres, 2003; Caycedo, 2003).

Otro factor está relacionado a la falta de tecnificación en la producción y manejo como malas prácticas de limpieza y desinfección. (Carstensen y Christensen, 1998; Flores, 1981; Mejía, 2003).

2.5.6.5 Características del hospedero

Para el desarrollo de la enfermedad clínica es necesario que el hospedero presente características o factores que los hagan susceptibles. Entre ellas destaca la edad, y esta susceptibilidad es explicada parcialmente debido al encierro de muchos animales en áreas limitadas lo que lleva a grados elevados de contaminación (Jubb *et al.*, 1991).

La salmonella entérica puede ser inhibida en cobayos debido a la flora bacteriana normal del ciego y colon como *Lactobacillus* spp. Productores de ácido láctico y *Bacterioides* spp., que son anaerobios productores de dos ácidos grasos volátiles (acético y butírico), lo que brinda un ambiente ácido lo que impide la infección por *Salmonella* spp., ya que la bacteria puede producir infección en pH mayor a 4 (Bohnhoff, 1964; Amsterdam et al., 2004).

En humanos, los ancianos y los niños son más susceptibles a la infección clínica, ya que en ancianos la respuesta inmune es ineficiente, mientras que en los niños tienen una microflora intestinal y sistema inmune inmaduro (Amsterdam et al., 2004).

2.5.7 Hallazgos a la necropsia

2.5.7.1 Lesiones anatomopatológicas

Dentro de las lesiones macroscópicas observadas se encuentra afección en la mayoría de órganos ya que en algunos casos hay septicemia dependiendo de la evolución de la enfermedad (aguda o crónica), se encontró que la mayoría de órganos presentaron congestión, entre ellos: corazón, pulmón, hígado, bazo e intestinos (Ameghino, 1968; Nelson et al., 1927; Jubb et al., 1991).

En aquellos animales con infección aguda, es decir, fallecen dentro de 48 a 72 horas post infección, sólo se encuentra: congestión del intestino, y aumento de tamaño en hígado, bazo y nódulos linfáticos mesentéricos (Nelson et al., 1927).

En enfermedad crónica hay cambios patológicos en órganos viscerales y pulmón (Ratcliffe, 1942).

- Hígado: En la superficie se observa lesiones de abscesos puntiformes de diversos tamaños compatible con necrosis coagulativa, también se observa pseudomembranas rodeando la superficie, otras alteraciones de menor medida son degeneración grasa, petequias y abscesos (Nelson, 1927; Ramírez, 1972; Ramírez, 1976).
- Vesícula biliar: Se puede observar distendida, en investigación se detectó engrosamiento de las paredes en 20% de los adultos diagnosticados con la enfermedad. Además presenta fluido pálido purulento en su interior, así como también, abscesos subserosos (Nelson et al., 1924; Ramírez, 1972).
- Bazo: Uno de los órganos más afectados, presenta aspecto granulomatoso en la superficie; con abscesos focales de diversos tamaños, de color amarillento observados tanto en la superficie como

al corte del parénquima. Hay una marcada esplenomegalia y pseudomembranas que cubren la superficie compatible con periesplenitis fibrinosa (Nelson y Smith, 1927; Ramírez, 1972; Onyekaba, 1983; Bustamante, 1993).

- Linfonódulos mesentéricos: Se observan aumentados de tamaño, congestionados y con abscesos, en algunos casos con pequeñas áreas grises de necrosis (Nelson *et al.*, 1924; Ratcliffe, 1942; Ramírez, 1972; Havelaar *et al.*, 2001).
- Intestino delgado y ciego: Presentan congestión y/o hemorragia y en ocasiones se puede observar, hiperplasia de placas de Peyer, presentando al mismo tiempo material purulento así como también hemorragias, necrosis focal en ciego y presencia de gases con contenido líquido en caso de diarreas (Nelson *et al.*, 1927; Ameghino, 1968; Ramírez, 1972)
- Pulmones: Congestionados, hemorrágicos, con presencia de petequias y/o focos neumónicos principalmente en el lóbulo apical y diafragmático (Nelson *et al.*, 1927; Ramírez, 1972; Onyekaba, 1983).
- Riñón: Se encuentran congestionados y con presencia de infarto (Ramírez., 1972).
- Aparato reproductivo: Se observa el útero congestionado y engrosado, en ocasiones con exudado purulento al corte. En el caso de machos se observan menos cambios, sin embargo, los testículos pueden mostrarse tumefactos y congestionados (Nelson *et al.*, 1924).

También se puede observar el corazón con abscesos crónicos en el miocardio y pericarditis fibrinopurulenta, la glándula mamaria y el tracto uterino puede presentar cuadros de mastitis supurativa y endometritis hemorrágica respectivamente (Nelson *et al.*, 1927., Ramírez, 1972).

2.5.7.2 Lesiones histopatológicas

Tanto las lesiones macroscópicas como los signos clínicos de salmonelosis no son patognomónicos de la enfermedad, es por esta razón que deben realizarse análisis histopatológicos y microbiológicos para diagnosticar la enfermedad (Ratcliffe, 1942).

- Hígado: Se observa focos de necrosis coagulativa que varían según infiltración mononuclear, reticuloendotelial y proliferación de fibroblastos, además hay proliferación zonal de fibras

colágenas, fibras reticulares y la presencia de células de apariencia epitelioide asemejando a un granuloma hepático (Ramírez, 1972).

- Bazo: Abscesos crónicos con nidos bacterianos en su interior (Ramírez, 1972).
- Linfonódulos mesentéricos: Congestión generalizada y en ocasiones abscesos crónicos con presencia de nidos bacterianos (Ramírez, 1972).
- Tracto intestinal: Enteritis catarral con infiltración de células mononucleares en la submucosa.
- Pulmones: Las lesiones están en función a la forma de neumonía intersticial, con células mononucleares, alternadas con hepatización roja, atelectasia y enfisema alveolar y en muchos casos se aprecia hiperplasia de folículos linfoides pulmonares en su interior (Ramírez, 1972).
- Riñones: Congestión generalizada, edema celular de epitelio tubular y células inflamatorias en el intersticio y en los glomérulos renales (Ramírez, 1972).
- Corazón: Abscesos crónicos de miocardio, degeneración de miofibrillas y pericarditis fibrinopurulenta (Ramírez, 1972).

2.5.8 *Diagnóstico*

Para el diagnóstico definitivo de salmonelosis en cobayos es necesario asociar tanto las manifestaciones clínicas, las lesiones anatomopatológicas encontradas en la necropsia y el aislamiento bacteriano. Los órganos predilectos para el aislamiento bacteriano en animales enfermos son hígado y bazo, pero también se pueden aislar de otros órganos como pulmón, ganglios mesentéricos, intestino, útero, vesícula biliar y glándula mamaria. Los animales portadores aparentemente sano se logró aislar la bacteria de linfonódulos profundos y superficiales, intestino grueso, tracto urinario, ovario y vesícula biliar (Pérez, 1975; Ramírez, 1976; Bustamante, 1993; Matsuura, 2008).

Para el aislamiento bacteriano se divide en tres etapas sucesivas: enriquecimiento no selectivo, enriquecimiento selectivo y siembra en placa con medios sólidos selectivos y diferenciales; después se hace la evaluación de las características bioquímicas de las colonias sospechosas para ellos es necesario usar los medios adecuados para la identificación, y al final el análisis antigénico (Cubillos, 2009).

- Enriquecimiento no selectivo: Es usado con la finalidad de revitalizar los microorganismos en estado semi latente, debido a que la muestra ha sufrido desecación, ha estado congelada por demasiado tiempo o el pH del medio es muy baja, permitiendo que las células bacterianas comiencen la multiplicación sin exponerse a sustancias inhibidoras o selectivas que puedan ser tóxicas para estas bacterias debilitadas. Para ellos se usa el caldo peptonado bufferado o lactosado al 2% (Luna, 1991).
- Enriquecimiento selectivo: Es usado en caldos de enriquecimiento para fomentar y estimular el crecimiento de formas compatibles con *Salmonella* spp., e inhiben el desarrollo de bacterias intestinales, entre los caldos más utilizados son: selenito, Rappaport Vassiliadis, tetrionato y enriquecimiento Gram negativo (Merk, 1994).
- Medios de cultivos selectivos y diferenciales: El objetivo es seleccionar microorganismos específicos, inhibiendo el desarrollo de otros usando antibióticos, ciertos colorantes o sales biliares como sustancias inhibidoras (Guamán, 2014).

El paso a seguir para el aislamiento de *Salmonella*, es hacer las pruebas bioquímicas o medios de cultivos diferenciales por su actividad metabólica (Guamán, 2014).

Los medios para las pruebas bioquímicas son SIM, medio semi sólido destinado a verificar la movilidad, producción de indol y de sulfuro de hidrógeno por los microorganismos. Usado para diferenciar miembros de la familia Enterobacteriaceae. TSI, UREA, lisina, hierro o sistemas rápidos como API20E son otras de las pruebas bioquímicas (Botero, 2006).

Una vez que se tiene la certeza que se ha identificado *Salmonella*, es necesario serotipificarla, para ellos se utilizan los antisueros somáticos, flagelares y el capsular o Vi (Botero, 2006).

Otro método usado en el diagnóstico de *Salmonella*, es la serología, que permite la detección de anticuerpos generados en las infecciones causadas por salmonelosis, la ventaja de este método es que se detecta la persistencia de los anticuerpos IgG circulantes, por tanto, un título de anticuerpos en aumento puede ser indicativo de una infección activa. La desventaja con este método es que IgG se puede encontrar en concentraciones séricas bajas al inicio de una infección y por lo tanto indetectables (Quinn *et al.*, 2002; Velilla *et al.*, 2004; Botero, 2006).

PCR es un método rápido que a diferencia de otras pruebas presenta alta sensibilidad, alta especificidad y bajo costo, esta prueba se puede usar para analizar grandes cantidades de muestras fecales de animales, además cepas carentes de antígenos somáticos (O) y/o flagelares (H) (cepas rugosas), es un método que identifica secuencias específicas de ADN (Velilla *et al.*, 2004).

2.5.9 Tratamiento

Ya sea en la forma aguda o crónica de la enfermedad, el objetivo es disminuir la manifestación clínica y la gravedad de la enfermedad, y evitar la diseminación de la infección. Para realizar el tratamiento es necesario realizar pruebas de susceptibilidad de los aislamientos obtenidos de los brotes, sin embargo se puede iniciar un tratamiento antes que se obtengan los resultados preliminares basados en experiencias previas, y en resultados provenientes de la vigilancia epidemiológica (Mejía, 2003).

Entre los principales antibacterianos para el tratamiento de salmonelosis en cobayos se tiene al cloranfenicol, clortetraciclina, estreptomina y nitrofurazona, utilizados en cepas de *S. Typhimurium*; sin embargo, se encontró sensibilidad del 100% a enrofloxacina, sulfatrimetropim, estreptomina y amoxicilina (Ramírez, 1976; Matsuura, 2008).

Últimamente se viene recomendado para la cura de Salmonelosis, más no para la prevención, el uso de enrofloxacina al 10%, que se aplica por vía oral (Red de multiservicios regionales, 2015).

A continuación se presenta una lista con algunas de las drogas más frecuentes contra salmonelosis:

- Enrofloxacina 5- 15 mg/kg. PO, SC, IM cada 12 horas
- Sulfatrimetropin 15- 30 mg/kg. PO, SC cada 12 horas

Y en el agua de bebida estreptomina, cloranfenicol, furazolidona, a dosis de 2 gr., 0.5 gr. Y 2.4 gr. por litro de agua, respectivamente. Cada uno de ellos administrado durante 5 a 7 días (Layme, 2010).

2.5.9.1 Antibacterianos y su toxicidad en cobayos

Para explicar la toxicidad que puede generar en el organismo del cobayos algunos antibióticos; es necesario explicar que la flora bacteriana normal del intestino de este animal, sobre todo en el ciego y colón, está formada principalmente por bacterias grampositivas (*Lactobacillus spp.*) y algunas gramnegativas (*Bacterioides spp.*), el uso indebido de antibióticos, como aquellos de espectro reducido pueden suprimir la flora normal permitiendo la proliferación de especies bacterianas patógenas

gramnegativas, entre estos antibióticos destacan las penicilinas y los macrólidos (Crececius *et al.*, 1943, Farrar *et al.*, 1965; Quesenberry, 1994).

Algunas de las reacciones tóxicas halladas según el fármaco, son las siguientes:

- Lincomisinas: Pueden causar enterocolitis letal (Knoop, 1979).
- Penicilinas: Luego de la administración de este fármaco, se observó que suprime la flora gram positiva característica del intestino de cobayo permitiendo el desarrollo de la flora gramnegativas (Serovova, 1964).
- Aminoglucósidos: Asociados a nefrotoxicidad y ototoxicidad (Morris, 1995).
- Estreptomicina: Disminuye la resistencia a la infección por Salmonella entérica debido a que ocasiona cambios en la microflora normal del cobayo (Bohnhoff *et al.*, 1964).
- Tetraciclina: A dosis mayores de 50 mg/kg son nefrotóxicas en cobayos (Farra *et al.*, 1965).

2.5.9.2 *Terapia antibacteriana en cobayos*

Hay un grupo de antibióticos que a determinadas dosis, son seguras para la administración en cobayos.

- Cloranfenicol: Es un antibiótico de amplio espectro, usado en cobayos recién destetados. Pueden suministrarse parenteralmente a dosis de 20 a 50 mg/kg cada 6 a 12 horas; sin embargo en la Unión Europea su uso está limitado para animales que no están destinados al consumo humano debido a que es hemotóxico y puede producir anemia aplásica en el humano (Harkness, 1995; Schwarz *et al.*, 2004).
- Sulfatrimetopim: A dosis de 15- 30 mg/kg cada 12 horas, vía oral, además tiene como ventaja que es menos costosa, segura y fácil de administrar (Morris, 1995).
- Fluoroquinolonas: De amplio espectro y efectiva contra gramnegativos (Demine, 2006).
- Enrofloxacin: Puede ser administrada vía intramuscular, oral o subcutánea de 5- 15 mg/kg cada doce horas, y debe ser administrada en cobayos adultos ya que puede afectar el desarrollo articular, sobretodo en largos periodos de tiempo (Bendele *et al.*, 1990; Demine, 2006).

2.6 RESISTENCIA BACTERIANA

2.6.1 *Salmonella* entérica y su resistencia a antibacterianos

La resistencia a los antibacterianos es un problema mundial generado en los últimos 50 años, esto se debe principalmente al uso excesivo e inapropiado de antibacterianos basado en la falta de diagnóstico etiológico así como de normas severas que restrinjan el uso indiscriminado de fármacos (Cox, 1980; Mejía, 2003; Ruiz *et al.*, 2006).

Se han reportado cepas de *Salmonella* spp. Con resistencia múltiple a antibacterianos, tanto en el sector veterinario como en la salud pública; limitando las opciones de tratamiento además de aumentar los costos terapéuticos (Intorre *et al.*, 2005; Zahraei *et al.*, 2005; Ruiz *et al.*, 2006).

En Perú existen artículos sobre avances de la resistencia de *Salmonella* spp. A los antibacterianos en personas atendidas en hospitales de Lima y provincias, en donde los valores de resistencia reportados en ampicilina, cloranfenicol y gentamicina son menores a 4%; sin embargo, en ciprofloxacina es del 100% (Arias *et al.*, 2004).

2.7 PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA ENFERMEDAD

La importancia de ejercer prevención y controlar de la enfermedad, radica en la rápida diseminación de salmonelosis y la complejidad que involucra evitar esta diseminación y conseguir la menor cantidad de efectos secundarios por medio del control sanitario.

Las medidas de prevención se deben centrar principalmente en evitar el ingreso de este patógeno y de esta manera reducir la prevalencia, tanto en los animales en la explotación como los de reposición, esto se logra con un adecuado sistema de cuarentena, de al menos dos semanas, donde se podrá detectar cualquier señal de enfermedad (Mejía, 2003; COVM, 2016).

Una fuente adecuada de agua y alimento, por medio de la cloración del agua y el correcto almacenamiento del alimento dentro de la granja, bajo techo y sobre parihuelas.

El uso de pediluvios para desinfectar el calzado y vehículos en la entrada de la granja y cada galpón, así como solo permitir el ingreso a personas y vehículos íntimamente relacionados con la producción en esa

explotación, y hacer de carácter obligatorio el uso de indumentaria y vestimenta adecuada al entrar y salir del galpón (Ricaurte, 2005).

Controlar los factores que pueden causar estrés en la población, evitando cambios bruscos en la alimentación y manteniendo condiciones adecuadas dentro de la crianza con temperatura de 18 a 25°C, humedad por debajo del 70% y buena ventilación, así como conseguir que la granja este aislada de otras explotaciones animales.

La detección a tiempo de los casos positivos, su aislamiento, separando los animales enfermos de los sanos, son medidas básicas para evitar contagios; es por ellos que es importante la capacitación continua del personal asegurando el funcionamiento de los programas de bioseguridad (Chauca, 1997; COVM, 2016).

2.8 POTENCIAL ZONÓTICO

La cantidad de enfermedades de transmisión alimentaria es considerable, anualmente una de cada diez personas contrae la enfermedad. Los alimentos insalubres son la causa más común de enfermedades diarreicas o las ETA (enfermedad de transmisión por alimentos). Cada año enferman 550 millones de personas, de las cuales 220 millones son niños menores de cinco años. *Salmonella* es una de las cuatro causas principales de enfermedades diarreicas a nivel mundial (OMS, 2017).

Salmonella es un género en el que se han identificado más de 2500 serotipos, si bien todos pueden causar enfermedad en el ser humano, unos pocos son específicos de algunos huéspedes y pueden alojarse solo en una o en pocas especies animales; cuando estos serotipos específicos ocasionan la enfermedad en el humano suelen ser invasivos, pudiendo llegar a ocasionar la muerte (OMS, 2017).

Salmonelosis es una enfermedad de distribución mundial con variaciones en la frecuencia de serotipo de un país a otro, y cobran mayor importancia en aquellos lugares donde no se ha implementado condiciones de saneamiento e higiene adecuados y no cuentan con medidas de salud pública óptimas (Uribe y Suarez, 2006).

2.9 PARÁMETROS PRODUCTIVOS EN COBAYOS

Los parámetros productivos son variables o datos que permiten hacer una evaluación acerca del estado productivo con el que llegaron los animales, como progresan durante la crianza y la manera que culminan la misma.

Los parámetros productivos están supeditados al tipo de crianza y raza de cada animal. Los datos que se toman en cuenta son: peso vivo, consumo de alimento, ganancia de peso, índice de conversión alimenticia y rendimiento de carcasa.

El peso vivo es medido en las diferentes etapas de la crianza, pero básicamente se toma en cuenta el peso vivo al nacimiento, inicio de recría o engorde y fin de la misma; y en ocasiones se hace un control semanal.

El consumo de alimento se incrementa en 25.3 % de la primera a la segunda semana, esto es debido a que la capacidad del estómago aumenta, además pone de manifiesto la capacidad de autorregulación del cuy en función a la demanda energética (Ordoñez et al., 2001).

Asimismo la diferencia en el consumo también podría estar ligado al factor de palatabilidad, sin embargo, no está comprobado que este factor tenga influencia a largo plazo (Ordoñez et al., 2001).

La diferencia entre el peso final e inicial, en un periodo determinado de tiempo indica la ganancia de peso, sin embargo, este indicador no nos permite calcular el aprovechamiento del alimento, por esta razón, se toma en cuenta el ICA (índice de conversión alimenticia), ya que resulta de la división de consumo de alimento y ganancia de peso, este parámetro permite establecer que tanto del alimento consumido, el organismo del animal lo convirtió en peso.

En los últimos años se han realizado investigaciones respecto a los efectos benéficos del uso de probióticos en los parámetros productivos del cuy, encontrando efecto positivo en el índice de conversión alimenticia, sin embargo, no se han encontrados resultados determinantes en el resto de parámetros productivos (Torres y Cano; 2012).

2.10 PARÁMETROS SANGUÍNEOS EN COBAYOS

Al describir los parámetros sanguíneos, se hace referencia a la sangre. Esta es encargada del transporte de oxígeno y dióxido de carbono, el flujo de ambos permite el transporte de nutrientes a las células y la excreción de productos de desecho por los riñones, intestino, pulmones, hígado y piel. Las variaciones en la forma como se distribuye la sangre permite la regulación de la temperatura corporal (Medway *et al.*, 1986).

Debido a que la sangre participa de forma directa o indirecta en la regulación de los procesos bioquímicos y metabólicos del organismo, es posible detectar fallas en el organismo debido a enfermedad; cuando hay alteración en los valores sanguíneos (Medway *et al.*, 1986).

El proceso de hematopoyesis está dividido en tres fases: fase mesoblástica, durante esta etapa hay proliferación de células mesenquimatosas en islotes del saco vitelino, lo que da origen a las primeras células sanguíneas, a la periferia de estos islotes se encuentran células que se encargan de formar la pared endotelial de los vasos, en esta fase predominan los eritrocitos nucleados. Fase hepática, cuando se desarrolla el embrión, la eritropoyesis comienza primero en el hígado y después en el bazo, timo y nódulos linfáticos y esta actividad disminuye a medida que se desarrolla la médula ósea. La granulopoyesis es posterior a la eritropoyesis y la médula se vuelve el lugar predilecto para la proliferación de los granulocitos. En la fase mieloide ya se generaron células sanguíneas en el embrión maduro y en el animal adulto. (Medway *et al.*, 1986).

La sangre está dividida en dos componentes: celular y plasmático. Los componentes celulares se distribuyen en eritrocitos, leucocitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos y monocitos) y trombocitos principalmente; y en el contenido plasmático tiene agua en un 91 a 92% y de sólidos de 8 a 9% (Rebar, A. 2002).

Los eritrocitos son los elementos formes más abundantes de la sangre, son producidos por la médula ósea y están conformados principalmente por una proteína denominada hemoglobina, encargada del transporte de oxígeno al organismo y la salida de dióxido de carbono de las mismas (Guyton, H. 2001; Rebar, A. 2002).

Los leucocitos son células que forman parte del sistema inmune del organismo, formados en la médula ósea y su principal función es dirigirse de manera específica a zonas de infección o inflamación intensas; se dividen en dos grandes grupos: granulocitos y agranulocitos (Rebar, A. 2002).

Dentro del grupo de granulocitos se encuentran los neutrófilos, que se encargan básicamente de la defensa del organismo contra infecciones por medio del proceso de fagocitosis; los eosinófilos se encuentran en cantidades ínfimas o ausentes en animales sanos, y son el principal componente en los casos de hipersensibilidad sistémica o infestación parasitaria; los basófilos contienen histamina y heparina, ambos con acción vasoactiva, son las responsables de las reacciones alérgicas e inflamatorias (Corrons, 2006).

Los agranulocitos están formados por monocitos y linfocitos. Los monocitos son los encargados de la fagocitosis, en el proceso de formación antigénica y eliminación de células viejas, dañadas o tumorales. Los linfocitos son los encargados de reconocer los determinantes antigénicos por medio de sus receptores de membrana (Campuzano, 2007).

Las plaquetas son las encargadas de la integridad vascular, sellando pequeñas discontinuidades endoteliales; forman agregaciones plaquetarias tras la constricción endotelial (Rebar, A. 2002).

Los parámetros sanguíneos son evaluados en este estudio, con el objetivo de conocer de forma precisa el estado inmune de los animales experimentales. El ISIS (International Species Information System, 1999) brinda un reporte de valores hematológicos para cobayos sanos, los cuales han sido examinados anualmente obtenidos de diversos laboratorios y zoológicos del mundo) (Cuadro4).

Cuadro 4. Reporte de valores hematológicos para cobayos

Parámetros	Animales	Media	Desvió estándar	Rango
Glóbulos rojos	12	4.9	0.73	4.04 - 6.70
Glóbulos blancos	14	7.012	3.463	3 - 14.4
Hemoglobina	12	13.1	1.6	10.6 - 16.2
Hematocrito	14	38	5.2	28 - 46.7
VCM	12	78.2	8.2	55.2 – 84
CHCM	12	34	2	30.2 - 37.5
HCM	12	26.5	2.6	20 - 29.1
Neutrófilos	14	37.5	31.2	13.3 – 52
Linfocitos	14	55.1	27.7	33 – 51
Monocitos	11	6.8	5.8	3 - 9.4
Eosinófilos	8	3.1	3.5	1 - 5.2
Basófilos	4	1	0.37	0.6 - 1.3

Fuente: ISIS VALUES, 1999

VCM: Volumen corpuscular medio

CHCM: Concentración de hemoglobina corpuscular media

HCM Hemoglobina corpuscular media

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 LUGAR DE EJECUCIÓN Y PERIODO DE DURACIÓN

El presente estudio fue llevado a cabo en la Unidad de Investigación de Cuyes del Laboratorio de Bioquímica, Nutrición y Alimentación animal de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, ubicada en el distrito de San Borja.

La crianza de los animales, sacrificio y toma de muestras se realizó en la mencionada unidad durante los meses de setiembre, octubre y noviembre del 2017.

El procesamiento de las muestras fueron realizadas en un laboratorio de análisis de diagnóstico clínico veterinario ubicado en el distrito de Jesús María, provincia de Lima.

3.2 DESCRIPCIÓN DEL MATERIAL EXPERIMENTAL

Se usaron 30 cuyes machos destetados, a los 16 días de nacidos. Correspondientes a la línea genética mejorada Perú y Andina, con peso aproximado de 260 a 280 gramos.

Los animales fueron distribuidos en tres tratamientos con 10 repeticiones cada uno, fueron alojados en pozas individuales por lo tanto cada una de ellas representa una unidad experimental.

3.3 INSTALACIÓN Y MATERIALES

La investigación se realizó en el galpón de la unidad de investigación de cuyes del Laboratorio de Bioquímica, Nutrición y Alimentación animal de la Facultad de Medicina Veterinaria – UNMSM donde se eligieron 30 pozas experimentales, con paredes y piso de cemento y techo de malla. Cada poza tenía las siguientes dimensiones: 40 cm de ancho, 56 cm de largo y 48 cm de altura. }

El galpón fue limpiado, flameado y desinfectado con amonio cuaternario y posteriormente con cal; sobre el mismo se colocó viruta y paja a manera de cama, para después distribuir a los cuyes.

Para el suministro de los alimentos se usaron recipientes de arcilla de 0.5 litros de capacidad, donde se pesaban la cantidad de forraje y concentrado brindado diariamente, días previos a su uso se lavaron y desinfectaron con amonio cuaternario. Los alimentos se pesaban en una balanza digital marca SARTORIUS[®], la cual fue calibrada antes de usar.

Los materiales usados fueron: guantes, mandiles y cofias descartables, bolsas negras apropiadas para la basura, material de disección, envase de aluminio para el pesaje de los animales, fuentes donde fueron ubicados los animales una vez sacrificados, tubos vacutainer con EDTA (citrato de sodio, heparina) para muestras de sangre, gradilla, utensilios de limpieza (escoba recogedor, detergente, trapeador), utensilios de higiene personal (jabón desinfectante, gel antibacterial) y útiles de escritorio (lapicero, plumón, cuaderno de notas).

3.4 TRATAMIENTOS

- a) Tratamiento uno (T1): Cuyes alimentados con la dieta base (control negativo).
- b) Tratamiento dos (T2): Cuyes alimentados con la dieta base y suplementados con una mezcla probiótica.
- c) Tratamiento tres (T3): Cuyes alimentados con la dieta base más antibiótico promotor de crecimiento (APC).

Todos los tratamientos fueron desafiados a *Salmonella* Typhimurium.

3.5 COMPOSICIÓN NUTRICIONAL DE LA DIETA EXPERIMENTAL

La dieta base consistía en alfalfa más concentrado.

La alfalfa usada una alfalfa de rebrote perteneciente a la variedad W1625HQ. En el cuadro 5 se muestra su composición nutricional.

Cuadro 5. Composición nutricional de la alfalfa utilizada (base seca).

Nutriente	Porcentaje (%)
Proteína	25,75
Extracto etéreo	2,86
Fibra cruda	13,82
Cenizas	8,41
Extracto no nitrogenado	49,16

Fuente: Laboratorio de bioquímica, nutrición y alimentación animal. FMV.UNMSM (2017).

El objetivo del concentrado es cubrir con los requerimientos nutricionales del cuy, mezclando insumos forrajeros, energéticos y proteicos con alto valor nutritivo. El concentrado usado contiene lo siguiente: (FDN, 1994; Villanueva, 2001; Rico y Rivas, 2003).

Cuadro 6. Composición nutricional del concentrado utilizado

Alimento	Porcentaje (%)
Maíz molido	23,084
Torta de soya	10,438
Afrecho	54,6
Levadura	6,022
Aceite de palma	0,802
Melaza	2,54
Sal	0,254
Carbonato de calcio	1,739
Fosfato	0,26
Sesqui carbón	0,153
Cloruro de colina	0,1

3.6 METODOLOGÍA PARA CALCULAR PARÁMETROS PRODUCTIVOS

Los parámetros productivos tomados en cuenta fueron: consumo diario y total de alimentos, ganancia de peso e índice de conversión alimenticia.

Todos los cuyes tuvieron la misma alimentación y condiciones al momento de ser pesados. Desde el inicio de la investigación hasta el día del sacrificio, se calculó el consumo diario de alimentos, de la diferencia del alimento suministrado y el alimento que dejaban, también se calculó el peso de cada animal al inicio y fin de la investigación, así como semanalmente.

Para el pesaje se cogía a los cuyes por orden de tratamiento, y se colocaba individualmente en un envase de aluminio, previamente tarado, se ponía encima de la balanza digital y se esperaba que el animal estuviera quieto para obtener un resultado preciso, posteriormente se dejaba al animal en su poza y se continuaba con los siguientes. Este proceso se repetía semanalmente cada fin de semana.

$$\text{GANANCIA DE PESO} = \text{PESO FINAL} - \text{PESO INICIAL}$$

$$\text{ICA} = \frac{\text{CONSUMO TOTAL DE ALIMENTO}}{\text{GANANCIA DE PESO}}$$

3.7 METODOLOGÍA PARA LA OBTENCIÓN DE MUESTRA DE SANGRE

La obtención de sangre se realizó al día 49 de edad, por medio de punción en la vena yugular, durante el sacrificio, haciendo uso de tubo vacuteiner con EDTA (presentación de color morado) y sin EDTA (presentación de color rojo) por cada animal.

Al momento de la obtención de la muestra se procedió a rotular y color en una gradilla, para luego remitirlo al laboratorio correspondiente, encargado del análisis de sangre.

3.8 METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

Al llegar los cuyes machos destetados fueron pesados individualmente y distribuidos aleatoriamente en tres tratamientos de 10 repeticiones cada uno. Durante cinco días se les brindó alimentación a base de alfalfa y concentrado, dos veces por día. La cantidad suministrada iba aumentando conforme el consumo del animal incrementaba, por lo que los primeros 26 días se administró 80 gramos de alfalfa y concentrado diariamente, los días siguientes hasta el sacrificio se brindó 120 gramos de alfalfa y 100 gramos de concentrado diariamente. Al tratamiento uno y dos se les suministró alimento libre de antibiótico promotor de crecimiento (APC) y el tercer tratamiento contenía Zinc bacitracina 0,5ppm como antibiótico promotor de crecimiento. Tuvieron cinco días de adaptación al medio, donde se registraron datos de temperatura y humedad dos veces por día.

Además recibieron 100 ml de agua diario en recipientes de arcilla, la cual era cambiada dos veces por día.

Durante la investigación, T1 recibió concentrado formulado previamente sin APC y el T3 recibió concentrado con APC.

En cuanto al T2 se les brindó alimento libre de antibiótico promotor de crecimiento, y se le suministró probiótico, siguiendo el siguiente protocolo:

- a) La primera aplicación se realizó a los 20 días de edad, y por cinco días consecutivos; se realiza en este periodo ya que los cuyes acaban de pasar por un proceso de estrés en cuanto al cambio de la dieta y en la microbiota intestinal, el objetivo es hacer una siembra de bacterias probióticas desplazando a las patógenas o potencialmente patógenas que puedan aprovechar estos cambios en el animal.
- b) La segunda aplicación fue realizada a mediados de la crianza, con el objetivo de propiciar una buena salud intestinal y mejorar el engorde del animal, y de la misma manera que en la primera aplicación se dio durante cinco días seguidos.

Todos los tratamientos al 12vo día de iniciada la investigación fueron inoculados con dosis infectiva de 2×10^6 UFC/ml de 48 horas de incubación de *Salmonella* thyphimurium, administrados vía oral. La crianza tuvo una duración de siete semanas.

Donde los parámetros productivos a evaluar fueron: consumo de materia seca y forraje, ganancia de peso e índice de conversión.

Y los parámetros sanguíneos evaluados, fueron: eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, plaquetas, leucocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos y monocitos.

. La figura 4 muestra un esquema de la metodología de aplicación de los tratamientos.

TRATAMIENTOS	1	5	6	...	10	11	12	13...	20	...	25	30..	49			
TRATAMIENTO 1 CONTROL	Periodo de adaptación							Inoculación con <i>Salmonella</i>									
TRATAMIENTO 2 PROBIOTICOS	Periodo de adaptación			Administración de probióticos							Administración de probióticos						
TRATAMIENTO 3 APC	Periodo de adaptación			Administración de APC													

Figura 4. Distribución de tratamientos en función a los días de duración del experimento Fuente:

Elaboración propia.

El consorcio probiótico fue elaborado a partir de bacterias obtenidas de la mucosa y contenido intestinal de la parte media del yeyuno, íleon y ciego de cuyes de 2, 3, 4, 5, 6 y 60 días de edad mediante cultivos en medios enriquecidos y diferenciados. Estos fueron posteriormente identificados por métodos de biología molecular.

El consorcio probiótico fue elaborado con seis especies bacterianas y diluido en solución acuosa en las siguientes concentraciones:

- *Enterococcus hirae*: 2.1×10^{10} bacterias/ml
- *Lactobacillus reuteri*: 3.3×10^{10} bacterias/ml
- *Lactobacillus frumenti*: 3.1×10^{10} bacterias/ml
- *Lactobacillus johnsoni*: 2.2×10^{10} bacterias/ml
- *Streptococcus thoraltensis*: 2.3×10^{10} bacterias/ml
- *Bacillus pumilus*: 3.3×10^{10} bacterias/ml

3.9 DISEÑO EXPERIMENTAL Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó un diseño experimental completamente al azar, trabajándose con tres tratamientos de diez repeticiones cada uno. Cada repetición fue una unidad experimental. La toma de muestra se realizó a los 64 días de edad tras ser sacrificados.

De los datos obtenidos se hizo un análisis de diferencia de medias por medio de la prueba no paramétrica Kruskal Wallis debido a que el objetivo es determinar la diferencia en el comportamiento de variables que no siguen una distribución normal, en aquellas variables con diferencia estadísticamente significativa, se hizo un análisis de pares a partir del método de Tukey para determinar qué grupos son estadísticamente diferentes. La prueba fue analizada con el programa estadístico SAS (Statistical Analysis System).

IV. RESULTADOS

En el cuadro siete se observa que al comparar el grupo control con el grupo suplementado con probióticos vía oral y el grupo tratado con antibiótico promotor de crecimiento, no existe diferencia estadística ($p>0,05$) para las variables estudiadas con un nivel de confianza del 95 %.

Cuadro 7. Efecto de la suplementación con probióticos y antibióticos sobre la ganancia de peso, consumo de materia seca e índice de conversión alimenticia.

PARÁMETROS PRODUCTIVOS	CONTROL T1	PROBIOTICO T2	APC T3	p- VALOR
Ganancia de peso	538,5	543,2	514,3	0,6997
Consumo de materia seca del concentrado.	2271,5	2178,0	2203,3	1383
Índice de conversión alimenticia	4,3	4,0	4,43	0,4326

En el cuadro ocho se observa que al comparar el efecto de la suplementación con probióticos vía oral, grupo tratado con antibióticos no existe diferencia estadística ($p>0,05$) para las variables hematológicas estudiadas con un nivel de confianza del 95 %.

Cuadro 8. Efecto de la suplementación con probióticos y antibióticos promotor de crecimiento en los parámetros sanguíneos.

PARÁMETROS SANGUÍNEOS	CONTROL T1	PROBIOTICO T2	ANTIBIÓTICO PROMOTOR CRECIMIENTO T3	DE p - VALOR
Eritrocitos 10 ⁶ /ul	5.9	5.6	5.3	0,2644
Hemoglobina g/d	15.3	15.3	15.0	0,0969
Hematocrito %	47.2	47.9	47.8	0,6931

En el cuadro 9 se observa que al comparar el efecto de la suplementación con probióticos respecto al control y al grupo tratado con antibióticos, no existe diferencia estadística ($p > 0,05$) para las siguientes variables de la serie leucocitaria: leucocitos, neutrófilos, linfocitos y monocitos con un nivel de confianza del 95 %.

La variable de basófilos no se observan resultados porque todas las observaciones tienen los mismo valores, por lo tanto no puede haber diferencia.

Los eosinófilos es el único parámetro que presenta evidencia suficiente para rechazar la hipótesis nula de igualdad de medias entre los tres grupos al 95% de confianza 1 ($p\text{-valor}=0.0292$).

Para determinar qué grupos son estadísticamente diferente se hizo un análisis de pares a partir del método de Tukey, encontrando que la media de eosinófilos en el tratamiento con probióticos es estadísticamente diferente a la media de eosinófilos en el grupo control ($p\text{-valor}=0.032$).

En el resto de pares (Control-probióticos, antibióticos-probióticos) no se pudo demostrar que haya diferencias.

Cuadro 9. Efecto de la suplementación con probiótico y antibiótico promotor de crecimiento en la serie leucocitaria.

	CONTROL T1	PROBIOTICO T2	ANTIBIOTICO DE CRECIMIENTO T3	PROMOTOR	p – VALOR
LEUCOCITOS	7,28	6,17	5,2		0,5745
NEUTRÓFILOS	5,8	3,5	3,8		0,3242
EOSINÓFILOS	0,061	0,2585	0,1		0,0292**
BASÓFILOS	0	0	0		NA
LINFOCITOS	1,27	2,15	1,2		0,202
MONOCITOS	0,146	0,2628	0,1		0,3761

V. DISCUSIÓN

El tratamiento con probiótico demostró tener niveles de eosinófilos más altos que el grupo control y antibióticos. El aumento de eosinófilos en la sangre indica la presencia de un proceso inmunológico activo. Se encarga de limpiar las células de bacterias y neutrófilos muertos. Incrementa sobre todo en los procesos donde existe infestación parasitaria o reacciones alérgicas (Campuzano, 2007).

Sin embargo según algunos autores la eosinofilia no solo está presente en procesos parasitarios o de alergias, sino también en inflamaciones crónicas del intestino, distrofia muscular, neoplasias así como en patologías pulmonares. En estas últimas se han realizado estudios desde la década de los sesenta, donde emplearon una vacuna inactivada del virus respiratorio y se produjo una importante eosinofilia tanto en la sangre como en las secreciones (Nassim, 2008).

En la experimentación con cobayos se expusieron a enfermedad respiratoria y se obtuvo que mucho de ellos no presentaron lesiones a nivel pulmonar, pero si desarrollaron cuadros de eosinofilia interpretados como signos de defensa (Medlar, 1955).

El grupo suplementado con probiótico presentó eosinofilia estadísticamente significativa respecto al grupo control, esto se puede explicar debido a que uno de los animales del grupo suplementado con probióticos presento valores de eosinófilos bastante más elevados (0.7) que los otros miembros del mismo grupo (Tabla 5). Por los valores encontrados, la literatura citada previamente, el fallecimiento debido a neumonía en otros animales del mismo experimento y las condiciones climáticas, se puede presumir que se trataría de un animal con algún tipo de afección respiratoria no detectada clínicamente, lo que altero el resultado de eosinófilos de dicho grupo.

Los probióticos se consideran aditivos alimentarios formados por microorganismos vivos que tienen efectos beneficiosos en la salud del hospedador (de Vrese, 2001).

En cuanto a los parámetros productivos no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa para ninguna de las variables evaluadas. Sin embargo, se puede observar que en las variables de ganancia de peso e índice de conversión alimenticia demostraron efectos positivos en el grupo de probióticos, respecto al control y el grupo tratado con antibiótico promotor de crecimiento.

Cano (2012) encontró que los cuyes suplementados con probióticos resultaron con mayor consumo de materia seca total con un 15 % por encima del control. Sin embargo, Cruywagen et al. (1996) no informó diferencias entre el probiótico (*Lactobacillus acidophilus*) y los grupos de control, con respecto al consumo de materia seca, ganancia de peso e índice de conversión de alimentos.

En base a parámetros productivos estudiados hay diversas investigaciones que encuentran diferencia estadísticamente significativa como las que no, en varias especies además del cuy; tales como Ramírez et al. (2005) que halló efecto positivo sobre el índice de conversión alimenticia con el uso de probióticos a base de *Lactobacillus* spp en la dieta de pollo y Trocino et al. (2005) hallando el mismo efecto con *Bacillus cereus* var. *Toyoi* en conejos.

Sin embargo no se observó diferencias en ganancia de peso entre los grupos tratados con Zn-Bacitracina, probiótico o control. Efectos similares se reportan en conejos con el uso de *B. subtilis* y *B. licheniformis* (BioPlus 2B®) (Kustos et al., 2004; Matusievičius et al., 2006);

Los *Lactobacillus* contribuyen al incremento de la absorción de nutrientes, debido a que degradan moléculas grandes en otras más pequeñas de fácil difusión por la pared intestinal, así como por la producción de vitaminas y ácidos grasos de cadena corta, que adicionalmente acidifican el lumen intestinal acelerando las reacciones bioquímicas de la digestión, mejorando la digestibilidad de los nutrientes (Pérez et al., 2002).

Tanto los antibióticos promotores de crecimiento como los probióticos, por sus propias características brindan efectos benéficos interactuando con la salud intestinal de los animales; sin embargo hay factores externos que pueden ocasionar beneficios o desventajas en su función. Tal es así, que Sims et al (2004) y Hooge (2004), demostraron que los antibióticos y los aditivos, respectivamente, son más efectivos

bajo condiciones de estrés, tales como extremos de temperatura ambiental, hacinamiento y manejo deficiente, estas características se pueden observar en sistemas de crianza intensiva comercial.

VI. CONCLUSION

Bajo las condiciones en que se realizó el presente estudio:

- La suplementación de probióticos en la dieta de animales desafiados con *Salmonella* Typhimurium no mostró diferencia estadística significativa respecto al grupo control y al grupo tratado con APC, en los parámetros productivos y hematológicos evaluados.

VII. RECOMENDACIONES

- Replicar el experimento en condiciones de campo considerando mayor tamaño de muestra y presencia de factores desencadenantes de estrés en cuyes.
- Evaluar los parámetros sanguíneos de cobayos que presenten cuadro clínico de salmonelosis por exposición a *Salmonella* sp. de forma natural versus los valores hematológicos de cobayos desafiados experimentalmente con *Salmonella* sp.

VIII. LITERATURA CITADA

1. **[FAO] Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. 2006.** Probióticos en los alimentos. Propiedades saludables y nutricionales y directrices para la evaluación. Roma: FAO. Seria de informes técnicos. 52 p.
2. **[OIE] Organización Mundial de Sanidad Animal. 2008.** Validación y control de calidad de los métodos de la reacción en cadena de la polimerasa utilizados para el diagnóstico de las enfermedades infecciosas. En: Manual de las Pruebas de Diagnóstico y de las Vacunas para los Animales Terrestres 2008. 6° Ed. Francia: Office International des Epizooties.
3. **[OIE] World Organisation for Animal Health. 2008.** Salmonellosis. [Internet][13 Diciembre 2017]. Disponible en: http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2008/pdf/2.09.09_salmonellosis.pdf
4. **[OMS] Organización Mundial de la Salud. 2017.** Salmonella (no tifoidea). Ginebra: OMS. Seria de informes Técnicos.
5. **Acha P, Szyfres B. 2003.** Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. 3° edición. Vol 2. OPS-Washington: 240 p.
6. **Acuña, A., Algorta, G., Alfonso, A., Anchieri, D., Betancor, L., Chabalgoity, J., Chiparelli, H., Da Silva, A., Deambrosis, N., Ferrari, A., Gadea, M., Gularte, E., Legnani, M., Linder, C., Macedo, M., Martinez, Z., Mateos, S., Mattera, A., Medina, D., Montano, A., Odizzio, M., Pirez, M., Repiso, M., Rodriguez, G., Salvatella, R., Savio, M., Schelotto, F., Torres, M., Varela, G., Vicentino, W., 2002,** Enfermedades transmitidas por alimentos en Uruguay. Montevideo. ALAVET 3: p16- 18.
7. **Aliaga L. 1995.** Crianza de cuyes. Instituto Nacional de Investigación Agraria. Dirección general de transferencia de Tecnología. Programa de Investigación en Crianzas Familiares. Lima – Perú: 170 p.
8. **Ameghino EF. 1968.** Sobre un brote de salmonellosis en cuyes (Cavia cobaya): 3er boletín extraordinario. Lima: IVITA. 260 p.

9. **Anon. 1999.** *Risk Assessment of Microbiological Hazards in Foods*. Geneva: World Health Organization.
10. **Bartholomew M, Heffernan R, Wright J, Klos R, Monson T, Khan S, Trees E, et al. 2014.** Multistate outbreak of *Salmonella enterica* serotype Enteritidis infection associated with pet guinea pigs. *Vector Borne Zoonotic Dis* 14: 414-421. doi: 10.1089/vbz.2013.1506
11. **Bojórquez C, Jiménez R, Huamán A. 2006.** Producción de pastos para la alimentación de cuyes. Huancayo: EE IVITA El Mantaro. Serie de Informes Técnicos No 1.43 p.
12. **Bojórquez C, Ordoñez J. 2006.** Caracterización del cultivo de alfalfa con dormancia en época seca en la Sierra central del Perú. En: XXIX Reunión APPA. Huancayo: Asociación Peruana de Producción Animal.
13. **Botero LA. 2006.** Salmonelosis y su control. *Mundo Veterinario ALAVET*: p 24- 28.
14. **Brenner FW, Villar RG, Angulo FJ, Tauxe R, Swaminathan B. 2000.** Salmonella nomenclature. *Journal of Clinical Microbiology* 38: 2465-2467.
15. **Brooks GF, Butel JS, Morse SA. 1999.** *Microbiología medica de Jawetz, Melnick y Adelberg*. 16ª ed. México: Manual Moderno. 277p.
16. **Bustamante J. 1993.** Producción de cuyes. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima. 259 p.
17. **Campuzano, Maya, G. 2007.** Del hemograma manual al hemograma de cuarta generación. COLOMBIA : Editoria Medica Colombina S.A., 2007. 13: 511-550.
18. **Cano J. 2012.** Efecto de la suplementación de probiótico líquido sobre los parámetros productivos en cuyes (*Cavia porcellus*) durante la fase de crecimiento y engorde. Tesis de Médico Veterinario. Lima: Univ. Nac. Mayor de San Marcos. 65 p.
19. **Carstensen B, Christensen J. 1998.** Herd size and sero-prevalence of *Salmonella enterica* in Danish swine herds: random effect models for register data. *Preventive Veterinary Medicine* 34: 191- 203.
20. **[CENAGRO] Censo Nacional Agropecuario. 2012.** [Internet] [27 julio 2018]. Disponible en: <http://censos.inei.gob.pe/cenagro/tabulados/>

21. **Chauca D. 1995.** Fisiología digestiva. En: Serie Guía Didáctica: Crianza de cuyes. Lima: INIA. p 13-16.
22. **Chauca L. 1997.** Producción de cuyes (*Cavia porcellus*). Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations. 77 p.
23. **Chauca L. 2005.** Comunicación personal. En: Productores. Mundo Veterinario
24. **Chauca, F.L. y Zaldívar, A.M. 1985.** Investigaciones realizadas en nutrición selección y mejoramiento de cuyes en el Perú. INIPA, 2:30.
25. **Chauca, L. 1994.** Crianza de Cuyes. Lima, Perú, INIA. 30 p.
26. **Colegio Oficial de Veterinarios de Madrid. 2016.** Salmonella Zoonosis Alimentarias. Medidas de prevención y control de los establecimientos alimentarios. [Internet], [04 de enero 2018]. Disponible en: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM017940.pdf>
27. **Corrons, Luis. 2006.** MANUAL DE TECNICAS DE LABORATORIO EN HEMATOLOGIA. BARCELONA ESPAÑA: ELSERVIER MASSON.S.A., 2006.
28. **Croom J., F.W. Edens, P. Ferket. 2000.** The impact of nutrient digestion and absorption on poultry performances and health. Proceedings 27th Annual Carolina Poultry Nutrition Conference and Soybean Meal Symposium, Nov. 15-16, Triangle Park, NC.
29. **Cross M.L. 2002.** Microbes versus microbes: immune signals generated by probiotic lactobacilli and their role in protection against microbial pathogens. FEMS Immunol Med Microbiol.
30. **Cruywagen, C.W., Jordan, I. & Venter, L. 1996.** Effect of Lactobacillus acidophilus supplementation of milk replacer on preweaning performance of calves. J.Dairy Sci.79:483.
31. **Cubillos D. 2009.** Aislamiento, Identificación y Serotipificación de enterobacterias de género *Salmonella* [Informe]. Bogotá.
32. Darwin K, Miller V. 1999. Molecular basis of the interaction of salmonella with the intestinal mucosa. Clinical Microbiology Reviews 12: 405-428.
33. **de Vrese M, Stegelmann A, Richter B, Fenselau S, Laue C, Schrezenmeir J. 2001.** Probiotics—compensation for lactase insufficiency. [Internet], [13 noviembre 2017].

Disponible en: <http://www.minag.gob.pe/situacion-de-las-actividades-de-crianza-y-produccion/cuyes-39.htm>

34. **Ebino, K. Y. 1993.** Studies on coprophagy in experimental animals. Jikken Dobutsu. Experimental Animals, 42(1), 1-9.

35. **Ferket P. 2000.** Practical nutritional perspective on gut health and development. Proceedings 27th Annual Carolina Poultry Nutrition Conference and Soybean Meal Symposium, Nov. 15-16, Triangle Park, NC.

36. **Figueroa I, Verdugo A. 2005.** Mecanismos moleculares de patogenicidad de Salmonella sp. Revista Latinoamericana de Microbiología ALAM 47: 25-42.

37. **Fish NA, Fletch AL, Butler WE. 1968.** Family outbreak of salmonellosis due to contact with guinea pigs. Can Med Assoc J 99: 418-420.

38. **Flores C R. 1981.** Epizootiología de la salmonelosis en bovinos, porcinos y aves. Ciencia Veterinaria 3 : 147-175.

39. **FONCODES. 2014.** Lima: Fondo de cooperación para el desarrollo social. Proyecto “Mi Chacra Emprendedora - Haku Wiñay”

40. **Frech G, Schwarz S, 2000.** Molecular analysis of tetracycline resistance in Salmonella enterica subsp. enterica serovars Typhimurium, enteritidis, Dublin, Choleraesuis, Hadar and Saintpaul: construction and application of specific gene probes. [Internet], [Febrero, 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11054167>

41. **Garber L, Smeltzer M, Fedorka-Cray P, Ladely S, Ferris K. 2003.** Salmonella enterica serotipo Enteritidis in table egg layers house environments and in mice in U.S. layer houses and associated risk factors. Avian Dis. 47: 134-142.

42. **García S. R. 2003.** Las levaduras en la alimentación de porcinos Biotecap, S.A. de C.V. Evaluación de 2 tratamientos con 2 aditivos T1 (Clorhidrato de ractopamina) y T2 (Levaduras + lactobacilos) como factores en los costos de alimentación y la conversión alimenticia en cerdos de finalización. [Internet], [09 enero 2018]. Disponible en: <http://www.engormix.com/MA-porcicultura/nutricion/articulos/evaluacion-tratamientoscon-aditivos-t777/141-p0.htm>

43. **Garmendia MM, Selgrad S, Alezones F. 2000.** Salmonelosis en animales de laboratorio. FONAIAP [Internet], [18 Noviembre 2017]. Disponible en: <http://www.ceniap.gov.ve/pbd/RevistasTecnicas/FonaiapDivulga/fd68/texto/mgarmendia.htm>
44. **Gaskins HR, Collier CT, Anderson DB. 2002.** Antibiotics as growth promotants: mode of action. *Anim. Biotechnol* 13: 29-42.
45. **Gasquez A, Blanco A. 2004.** Tratado de histología veterinaria. 1a ed. España: Editorial Masson S.A. 512 p.
46. **Gómez C, Vergara V. 1995.** Fundamentos de la nutrición y Alimentación. En: Serie Guía Didáctica: Crianza de cuyes. INIA – DGTT. Lima. Perú. P 27-35.
47. **Goyache J. 2002.** Géneros Salmonella y Shigella. En: Vadillo S, Piriz S, Mateos E. Manual de Microbiología Veterinaria. España: Mc Graw-Hill. P327-337.
48. **Grimont PA, Weill FX. 2007.** Antigenic formulae of the Salmonella serovars. 9th ed. Paris, France: WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Salmonella. 166 p.
49. **Guamán M. 2014.** Determinación del género y especie de Salmonella en cuyes mestizos en diferentes sistemas de crianza en la comunidad de Oñacapac del Cantón Saraguro. Tesis de Médico Veterinario. Cuenca: Univ. Politécnica Salesiana. 110 p.
50. **Gustavo Draghi. 2017.** Actualidad Avipecuaria. La producción y sanidad animal mejora con la adición de taninos en el alimento. [Internet], [15 junio 2018]. Disponible en: <http://www.actualidadavipecuaria.com/articulos/la-produccion-y-sanidad-animal-mejora-con-la-adicion-de-taninos-en-el-alimento.html>
51. **Guyton, H. 2001.** Tratado de Fisiología Médica. 10ma Edición. Mc. Grow Hill.
52. **Hargaden, M., & Singer, L. 2012.** Anatomy, Physiology, and Behavior. En The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents 32 (pp. 575-602). Elsevier.
53. **Harkness, J. E., Murray, K. A., & Wagner, J. E. 2002.** Biology and diseases of guinea pigs. *Laboratory Animal Medicine*. San Diego: Elsevier Science, 203-46.
54. **Hensel M. 2004.** Evolution of pathogenicity islands of Salmonella enterica. *Int J Med Microbiol*. 294: 95-102.

55. **Higaonna, O.R., Zaldívar, A.M. y Chauca, F.L. 1989.** Evaluación de los parámetros productivos del cuy criollo. XII Reunión científica anual de la Asociación Peruana de Producción Animal (APPA), Lima, Perú, 1989.
56. **Hill R, Wyse G, Anderson M. 2006.** Fisiología animal. 1a Ed. Editorial Médica Panamericana S.A. Madrid. España. 127-136 p.
57. **Hillman K. 2001.** Bacteriological aspects of the use of antibiotics and their alternatives in the feed of non – ruminant animals. In: Recent Advances in Animal Nutrition. P.C. Garnsworthy and J. Wiseman (ed). Pp.. 107-134- Nottingham University Press, Nottingham,, UK.
58. **Hooge DM. 2004.** Meta-analysis of broiler chicken pen trials evaluating dietary mannan oligosaccharide, 19932003. Int J Poultry Sci 3: 163-174.
59. **Hurtado J. 2007.** Promoción del consumo del cuy. Perú al día [Internet], [17 febrero 2017]. Disponible en: <http://www.actualidaddelperu.blogspot.com/2007/02/promocin-del-consumo-del-cuy.html>
60. **INEI. 2012.** Lima: Instituto Nacional de Estadística e Informática. [Internet] [12 Diciembre 2017]. Disponible en: <http://censos.inei.gob.pe/cenagro/tabulados/>
61. **Jilbe, B. 1980.** The gastrointestinal transit time in the guinea-pig. Zeitschrift fur Versuchstierkunde, 22(4), 204-210.
62. **Jubb KV, Kennedy PC, Palmer N. 1990.** Patología de los animales domésticos. 3ª ed. Montevideo: Agropecuaria hemisferio sur S.R.L. 160 p.
63. **Junqueira LC, Carneiro J. 2006.** Histología básica. 6a ed. España: Editorial Masson S.A. 640 p.
64. **Kustos K, Kovács D, Gódor-Surmann K, Eiben C. 2004.** Effect of probiotic bioplus 2B® on performance of growing rabbit. In: Proc. VIII World Rabbit Congress. Puebla, México.
65. **Layme A. 2010.** Frecuencia de lesiones anatomopatológicas en cobayos ocn diagnóstico bacteriológico de Salmonella sp. Remitidos al laboratorio de Histología, Embriología y Patología Veterinaria de la FMV. UNMSM durante el periodo 2002 – 2007. Tesis de Médico Veterinario. Lima: Univ. Nac. Mayor de San Marcos. 75p.

66. **Leguía, P.G. 1993.** Enfermedades infecciosas y parasitarias de cuyes. I Curso regional de producción de cuyes, INIA-EELM-EEBI.
67. **Linder, E. 1995.** Toxicología de los alimentos. Editorial Acribia. Zaragoza España. p53-65.
68. **Lossio W. 2017.** Datos clave para la conquista de cuy en el mercado internacional. [Internet], [20 diciembre 2017]. Disponible en: <https://gestion.pe/tendencias/exportacion-datos-clave-conquista-cuy-mercado-internacional-139055>
69. **Luna. G. 1991.** Manual operativo de análisis microbiológico para alimentos. Bogotá.
70. **M, Caffer. 2009.** Identificación y Serotipificación de *Salmonella* spp. En: IV Curso de Capacitación del Programa WHO Global Salmonella Surveillance. Costa Rica. Organización Latinoamericana de la Salud.
71. **Mangell B, Nejdfor P, Wang M, Ahrne S, Westrom B, Thorlacius H, et al. 2002.** Lactobacillus plantarum 299v inhibits Escherichia coli-induced intestinal permeability. Dig Dis Sci, 47.
72. **Matsuura SA. 2008.** Susceptibilidad a antibacterianos in vitro de Salmonella entérica aislada de cobayos de crianza familiar-comercial en la provincia de Carhuaz. Tesis de Médico Veterinario. Lima: Univ. Nac. Mayor de San Marcos. 65p.
73. **Matusevičius P, Aðmenskaitė L, Pilinskienė A, Gugolek A, Lorek M, Hartman A. 2006.** Effect of probiotic bioplus 2B® on performance of growing rabbit. Veterinarija Ir Zootechnika 36 (58): 1392-2130.
74. **Medlar, E. M. 1955.** "The behavior of Pulmonary Tuberculous Lesions". The Am, Rev. of Tuberculosis and Pulmonary diseases.
75. **Medway, W.; Prier, J.; Wilkinson, J. 1986.** Patología Clínica Veterinaria. 1era. Ed. Editorial Hispano – Americana, S.A. México. 15 -19; 208 – 248p.
76. **Meerburg B, Kijlstra A. 2007.** Role of rodents in transmission of Salmonella and Campylobacter. J Sci Food Agric. 87: 2774-2781.

77. **Mejía W. 2003.** Epidemiología de la salmonelosis porcina en granjas de Cataluña y determinación de los factores de riesgo de la infección. Tesis para optar el grado de Doctor. Barcelona. Universidad Autónoma de Barcelona. 98 p.
78. **MINAG. 2008.** Ministerio de Agricultura. [Internet], [Octubre 2017].
79. **Molina-Bujaico EO. 2007.** La exportación del cuy peruano. Universidad San Martín de Porres [Internet], [19 abril 2007]. Disponible en: <http://www.exportacion-cuy-peruano/exportacion-cuyperuano.shtml#situac>
80. **Moore B. 1957.** Observations pointing to the conjunctiva as a portal of entry in salmonella infection of guinea pig. [Internet], [Enero, 2018]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2217966/>
81. **Morales Couti, Siever. 2016.** Tratamiento y control de principales enfermedades de cuyes. Avances y perspectivas en la producción de cuyes. Universidad Nacional Agraria La Molina.
82. **Morales S. 2012.** Patógenos oportunistas por transmisión fecal-oral en cuyes reproductores introducidos al distrito de San Marcos. Científica 9(1): 33-36
83. **Morales, M. 2009.** Atlas de hematología Veterinaria. BOGOTA: 2Ed, SERVET, 2009.
84. **Morales, S.; Mattos, J.; Calle, S. 2007.** Efecto de la muña (*Satureja parvifolia*) en la dinámica de la infección por *Salmonella* entérica en cobayos. En: XXX reunión Científica Anual. Cuzco: Asociación Peruana de Producción Animal. Cuzco – Perú.
85. **Moreno, R.A. 1989.** El cuy. 2a ed. Lima, UNA La Molina. 128 págs.
86. **Nassim Ben Efraim A H. 2008.** Tissue remodeling and angiogenesis in asthma: the role of the eosinophil. *Ther Adv Respir Dis*, 2 (3): 163-171.
87. **Nelson J, Smith T. 1927.** Report of a natural outbreak of paratyphoid in a guinea pig population. 353-363.
88. **Noonan D. 1994.** The guinea pig (*Cavia porcellus*). *ANZCCART News* 7: 1-8.
89. **Onyekaba CO. 1983.** Clinical Salmonellosis in a guinea pig colony caused by a new *Salmonella* serotype, *Salmonella* ochiogu. *Laboratory Animal* 17: 213-216.

90. **Ordoñez J, Bojorquez C, Arana C, Ciria N. 2001.** Producciones de materia seca (kg/ha) de variedades de alfalfa sin latencia invernal en el Valle del Mantaro. Rev Inv Vet Perú (Supl. 1): 241-243.
91. **Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. 2012.** Lima: Departamento de Agricultura. [Internet], [13 noviembre 2017]. Disponible en: http://www.fao.org/docrep/W6562S/w6562s07.htm#P5923_194465
92. **Orson, N. (1972).** The guinea pig. Dpto. Agricultura. Nat. Agricultura library USA. 73p
93. **Parra M, Durango J, Mattar S. 2002.** Microbiología, patogénesis, epidemiología, clínica y diagnóstico de las infecciones producidas por salmonella. MVZ-Cordoba 7: 187 – 200.
94. **Perdigon G, Alvarez S, Rachid M, Agüero G, Gobbato N. 1995.** Immune system stimulation by probiotics. [Internet] [15 enero 2018]. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(95\)76784-4](http://dx.doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(95)76784-4)
95. **Pérez M, Laurencio M, Piad R, Milán G, Rondón A. 2002.** Evaluación de la actividad probiótica de un producto de exclusión competitiva sobre indicadores microbiológicos en el ciego de pollos de ceba. Rev Cub Cienc Avícolas 26(1): 29-35.
96. **Pérez Z. 1975.** Investigación de salmonelas en cobayos (*Cavia porcellus*) aparentemente normales. Tesis de Biología. Lima: Univ. Nac. Mayor de San Marcos. p. 1-16.
97. **Popoff M, Le Minor L. 1992.** Antigenic formulas of the Salmonella serovars. Institute Pasteur. Dr. Roux. París, Francia.
98. **Prada Trujillo NB. 2007.** La demanda de la carne del cuy en Lima (Peru). [Internet] [12 Diciembre 2017]. Disponible en: <http://www.monografias.com/trabajos51/carne-cuy/carne-cuy.shtm>
99. **Quesenberry, KE, Donnelly, TM, Hillyer, E.V. (2004)** Biology, husbandry and clinical techniques of guineas pig and chinchillas, In: Ferrets, Rabbits and Rodents: Clinical Medicine and Surgery, 2nd ed., K.E Quesenberry, J.W. Carpenter St . Louis, MO: Saunders Publishing, pp. 232-244, 437-444

100. **Quinn P, Markey B, Carter M, Donnelly W, Leonard F. 2002.** Microbiología y enfermedades infecciosas veterinarias. Ed. Acribia. S. S. Ed. 1ra. España,
101. Quinn PJ, Markey BK, Carter ME, Donnelly WJ. 2002. Microbiología y enfermedades infecciosas veterinarias. ed. Zaragoza: ACRIBIA SA. 134 p.
102. **Radostits OM, Gay CC, Blood DC, Hinchcliff KW. 2002.** Tratado de las enfermedades del ganado bovino, ovino, porcino, caprino, y equino. 9ª ed. Madrid: Mc Graw-Hill. 959p.
103. **Raffatellu M, Chessa D, Wilson RP, Tukel C, Akcelik M, Bäumlér AJ. 2006.** Capsule-mediated immune evasion: a new hypothesis explaining aspects of typhoid fever pathogenesis. Infect Immun 74: 19-27
104. **Ramírez B, Zambrano O, Ramírez Y, Rodríguez V. 2005.** Evaluación del efecto probiótico *Lactobacillus* ssp origen aviar en pollitas de inicio reemplazo de la ponedera comercial en los primeros 42 días de edad. [Internet], [02 junio 2018]. Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet>.
105. **Ramírez I. 1972.** Estudio bacteriológico y epidemiológico de un brote infeccioso en cobayos (*Cavia porcellus*). Tesis de Médico Veterinario. Lima: Univ. Nac. Mayor de San Marcos. 62p.
106. **Ramírez VA. 1976.** Salmonelosis en cobayos. En: Primer curso de producción y sanidad en cuyes y conejos. Lima: Asociación de Médicos Veterinarios del Perú.
107. **Ramírez, V.L.A. 1974.** Salmonellosis en cobayos (*Cavia porcellus*), aspectos epidemiológicos. 11 CONIAP, Lima, Perú.
108. **Rebar, A.P.; Mac, W.; Metzger, F. 2002.** Manual de Hematología de perros y gatos. Primera edición española. Multimedia S.A. Barcelona, España.
109. **Red de Multiservicios Regionales. 2015.** La salud de los cuyes y sus enfermedades. [Internet], [04 enero 2018]. Disponible en: <http://www.rmr-peru.com/salud-cuyes.htm>
110. **Sánchez M, Cardona N. 2003.** Mecanismos de interacción de *Salmonella* con la mucosa intestinal. Infección Asociación colombiana de infectología 7: 22-29.

111. **Santos R, Tsolis R, Bäumlér A, Adams I. 2003.** Patogénesis of salmonella- induced enteritis. Braziliam Journal of Medical and Biological Reasearch 36: 3-12.
112. **Seddon I. 2002.** El Uso de Sustancias Alimentarias Alternativas en las Dietas Porcinas. Animal Industry Branco Manitoba Food and Agriculture.
113. **Simeone, D.; Aramburu, H. 1967.** Enzootia en cobayos (*Cavia cobayo*) debido a *Salmonella typhimurium*. Rev Med B. Aires 48: 113-122p.
114. **Sims MD, Dawson KA, Newman KE, Spring P, Hooge DM. 2004.** Effects of dietary mannan oligosaccharide, bacitracin methylene disalicylate, or both on the live performance and intestinal microbiology of turkeys. Poultry Sci 83: 1148-1154.
115. **Stapleton, P., P. Wu, A. King, K. Shanon, G. French, and I. Phillips.** 1995. Incidence and mechanisms of resistance to the combination of amoxicillin and clavulanic acid in *Escherichia coli*. Antimicrob. Agents Chemother. 39:2478-2483.
116. **Stellmacher W. 1981.** Infecciones por Salmonellas. En: Beer J, eds. Enfermedades infecciosas de los animales domésticos. Ed. Zaragoza: ACRIBIA. p 59-81.
117. **Teitelbaum J, Walker W. 2002.** Nutritional impact of probiotics as protective gastrointestinal organisms. International Seminars in Pediatric Gastroenterology and Nutrition.
118. **Terragno R, Caffer M, Bruno S, Binsztein N. 2003.** Salmonella: aislamiento, identificación y serotipificación. En: Manual de procedimientos. Argentina: Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas - ANLIS «Dr. Carlos G. Malbrán». 46 p.
119. **Tormo. 2006.** Concepto y mecanismos de acción. Probióticos. Asociación Española de Pediatría. [Internet] [9 enero 2018]. Disponible en: <http://www.analesdepediatría.org/es/probioticos-concepto-mecanismos-accion/articulo/13092364/>
120. **Trocino A, Xiccato G, Carraro L, Jimenez G. 2005.** Effect of diet supplementation with Toyocerin® (*Bacillus cereus* var. Toyoi) on performance and health of growing rabbits. World Rabbit Sci 13: 17-28..

121. **Tükel C, Raffatellu M, Chessa D, Wilson RP, Akcelik M, Bäumlér AJ. 2006.** Neutrophil influx during non-typhoidal salmonellosis: Who is in the drivers seat FEMS Immunol Med Microbiol 46: 320-329.
122. **Uribe C, Suárez MC. 2006.** Salmonelosis no tifoidea y su transmisión a través de alimentos de origen aviar. Colomb Med 37: 151-158.
123. **Vega M., Jiménez M., Salgado R. y Pineda G. 2005.** Determinación de bacterias de origen fecal en hortalizas cultivadas en Xochimilco de octubre de 2003 a marzo de 2004. Investigación Universitaria Multidisciplinaria, 4, 21-25.
124. **Velilla A, Terzolo H, Feingold S. 2004.** Avances en el diagnóstico molecular de Salmonella. PCR aplicada a la avicultura y a la microbiología de los alimentos [Internet], [02 enero 2018]. Disponible en: <http://www.robertexto.com/archivo15/salmonella.htm>
125. **Vivas JA, Carballo D. 2009.** Especies alternativas: Manual de crianza de cobayos (*Cavia porcellus*). Manua – Nicaragua. 49 p.
126. **Watson, P.R., Gautier, A.V., Paulin, S.P., Bland, A.P., Jones, P.W., Wallis, T.S. 2000.** Salmonella enterica serovar Typhimurium and Dublin can lyse macrophages by a mechanism distinct from apoptosis. *Infect Immun* 68: in press.
127. **William Lossio. 2016.** Agencia Agraria de Noticias 2016. [Internet], [13 noviembre 2017]. Disponible en: <http://agraria.pe/noticias/produccion-de-cuy-en-peru-crecio-50-12352>
128. **Yan SS, Gilbert JM. 2004.** Antimicrobial drug delivery in food animals and antimicrobial food safety concerns: an overview of in vitro and in vivo factors potentially affecting the animal gut microflora. *Adv Drug Deliv Rev* 56: 1497-1521.
129. **Zaldivar, A. M. et.al., 1989.** “Sistemas de Producción de Cuyes en el Perú”. INIAA CIID Estaciones Experimentales Agropecuarias, La Molina, Baños del Inca y Santa Ana. Tercer Informe Técnico 84 p.