



UCASAL
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SALTA

Facultad de Ciencias Agrarias y Veterinarias

Carrera de Posgrado de Especialización en Clínica de Pequeños

Animales Domésticos

**“Metronidazol: Tratamiento a través de la leche materna de la
diarrea neonatal producida por Giardias en caninos”**

Alumno: MV. Paola Yanina Spedaletti

Directora: Prof. Dra. Nora Mestorino

Salta

Mayo de 2017

Índice

RESUMEN	3
PALABRAS CLAVE	4
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. Inmunidad en el recién nacido	6
1.2. LA ENFERMEDAD	6
1.2.1. Ciclo de vida y características	6
1.2.2. Patogenia	8
1.2.3. Presentación clínica	9
1.2.4. Tratamiento	9
1.3. TRATAMIENTO PROPUESTO A BASE DE METRONIDAZOL.....	11
1.3.1. Mecanismo de acción	11
1.3.2. Propiedades farmacocinéticas y farmacodinamias	12
1.3.3. Usos terapéuticos: Indicaciones.....	13
1.3.4. Contraindicaciones, precauciones y advertencias.....	13
1.3.5. Seguridad durante la gestación.....	14
1.3.6. Posología.....	14
1.4. LACTANCIA MATERNA.....	14
1.4.1. Pasaje de los medicamentos a través de la leche materna	15
1.4.2. Compuestos funcionales de la leche materna humana	16
Proteínas, péptidos y aminoácidos.....	17
Péptidos bioactivos	17
2. FUNDAMENTO	19
3. METODOLOGÍA.....	20
3.1. Animales Experimentales.....	20
Criterio de inclusión.....	21
Criterio de exclusión	21
3.1.1. Manejo de los animales	21
3.2. Tratamientos realizados durante el estudio	22
3.3. Observaciones clínicas.....	23
3.4. Obtención de muestras de sangre para análisis hematológico y bioquímico	23
3.4.1. Análisis de Laboratorio.....	24
3.5. Análisis Estadístico	25
3.6. Estudio Retrospectivo	25
4. RESULTADOS.....	25
Formulario Captura de datos N° 1: Grupos y tratamientos.....	30
Formulario Captura de datos N° 2-A: Evaluación clínica de los animales experimentales previamente al inicio del tratamiento del Grupo B (valores basales).....	31
Formulario Captura de datos N° 2-B: Evaluación clínica de los animales experimentales a los 10-13 días posteriores al inicio del tratamiento en el Grupo B.	32
Formulario Captura de datos N° 3-A: Resultados de los análisis hematológicos y bioquímicos, obtenidos pre-tratamiento (0 días) en cada grupo conformado.	34
Formulario captura de datos N° 3-B: Resultados de los análisis hematológicos y bioquímicos obtenidos a los 6 días post- tratamiento del Grupo B	35
Formulario captura de datos N° 3-C: Resultados de los análisis hematológicos y bioquímicos obtenidos a los 12 días post- tratamiento del Grupo B.	36
Formulario captura de datos N° 4: Estadística descriptiva para cada parámetro evaluado en cada grupo y en cada día observacional	37
5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN	40
6. BIBLIOGRAFÍA	40

METRONIDAZOL: TRATAMIENTO A TRAVÉS DE LA LECHE MATERNA DE LA DIARREA NEONATAL PRODUCIDA POR GIARDIAS EN CANINOS

RESUMEN

La diarrea constituye una de las causas más comunes de muerte en cachorros durante los primeros días de vida. La provincia de Jujuy, ubicada geográficamente en el norte de Argentina, se caracteriza por ser una zona subtropical con temperaturas elevadas en verano e incluso en invierno, con un porcentaje de humedad que fluctúa entre 45 y 70% aproximadamente según la época del año. Esta situación favorece el desarrollo del parásito flagelado *Giardia Intestinalis*, responsable de importantes lesiones a nivel de la mucosa intestinal, que de no ser tratadas inmediatamente, pueden llevar a la muerte a cachorros de 7 a 10 días debido a la gran deshidratación y ulterior descompensación.

A partir de una sucesión de casos clínicos atendidos de cachorros que presentaban deposiciones acuosas profusas llevando a grandes pérdidas económicas a los criadores y fundamentalmente debido al serio problema de Salud Pública, ya que la giardiasis es considerada una zoonosis, se decidió realizar el presente estudio.

Debido a la inmadurez de los procesos metabólicos y excretores de los neonatos no siempre es factible realizar un tratamiento directo con los medicamentos disponibles para la terapéutica en la clínica canina pediátrica, los que en general presentan un estrecho índice terapéutico. El metronidazol es un antibiótico ampliamente empleado para el tratamiento de infecciones ocasionadas por microorganismos anaerobios y protozoarios (*Giardia spp*). Sin embargo, existe escasa información sobre su uso en cachorros de 5-9 semanas de vida, siendo la misma recabada en general de Medicina Humana. Es así, que dado su posible efecto tóxico, su uso está contraindicado en hembras preñadas y en neonatos.

Por las características físico-químicas, mecanismo de acción y perfil farmacocinético, el metronidazol es un fármaco de elección para tratar esta problemática. Alcanza concentraciones activas en leche similares a las plasmáticas, permitiendo así a través de

la lactancia materna implementar un tratamiento terapéutico a los cachorros. El objetivo del presente estudio fue demostrar que la lactancia puede ser considerada un método indirecto de tratamiento y control de las diarreas neonatales y que el metronidazol administrado por esta vía no representa toxicidad alguna para los cachorros cuando es utilizado para el tratamiento de esta parasitosis considerada endémica en la región.

Se trabajó con dos grupos de 6 cachorros cada uno (A: Grupo Sano Control Negativo y B: Grupo Diarrea Madre Tratada con metronidazol). Se realizó un seguimiento clínico y hematológico completo de ambos grupos durante el periodo de tratamiento de la madre del Grupo B (10 días) hasta 10 días pos finalizado el mismo. El cuadro diarreico en los cachorros del Grupo B fue revertido tras 48 h de lactancia materna exclusiva y libre acceso al amamantamiento. No se observaron alteraciones hematológicas, ni afectación alguna del sistema neurológico, locomotor, digestivo o cutáneo. Los cachorros crecieron y ganaron peso dentro de los parámetros normales, permitiéndonos concluir que el tratamiento propuesto es viable para tratar y controlar la diarrea neonatal por *Giardia spp.* sin efectos perjudiciales para la madre ni para la cría.

PALABRAS CLAVE: Diarrea neonatal, *Giardia spp.*, Lactancia materna, Metronidazol, Tratamiento indirecto, Inocuidad

1. INTRODUCCIÓN

La diarrea, se define como la eliminación de heces fecales con alto contenido de agua y con aumento de la frecuencia y del número de las deposiciones. Es una reacción del organismo, específicamente del tracto digestivo que nos indica una enfermedad infecciosa o trastornos hepáticos, alteraciones en la dieta, reacciones secundarias a fármacos, mala absorción, diversas intoxicaciones, entre otros.

Constituye una de las causas más comunes de muerte en los cachorros, principalmente durante los primeros días de vida y en aquellos animales que habitan en zonas tropicales y subtropicales. El clima en estas zonas, facilita tanto el proceso de contagio de enfermedades bacterianas, parasitarias, virales como la expresión del cuadro clínico, debido a las características de humedad, temperatura, presencia de vectores y época del año.

La diarrea, solo estudiada en profundidad en perros de 5 semanas en adelante, puede entonces estar ocasionada según Baruta y col. (2001) por:

- Virus (parvovirus, coronavirus)
- Bacterias (*Campilobacter spp.*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Clostridium spp.*, *E. coli*)
- Protozoos (*Giardias spp.*, *Coccidios*, *Isospora*, *Criptosporidios*)
- Parásitos (*Ancylostoma spp.*, *Toxocara spp.*, *Trichuris spp.*)
- Tóxico (leche tóxica).

En los casos de parasitosis y solamente en cachorros a partir de los 20 días de edad, el tratamiento llevado a cabo consiste en administrar directamente antiparasitarios orales a base de prazicuantel, albendazol, levamizol, diclazuril o fembendazol; con el fin eliminar a los parásitos (*Toxocara canis*, *Dipilidium caninun*, coccidios, *Giardias spp.*, *Trichuris vulpis*, etc).

Uno de los parásitos que pueden afectar a una camada recién nacida es *Giardia intestinalis* (anteriormente *Giardia lamblia*). Este parásito es responsable de lesiones muy importantes en la mucosa intestinal, lo que lleva a un deterioro, si no se procede inmediatamente con el tratamiento. Se produce adelgazamiento, deshidratación y descompensación muy rápidamente.

1.1. Inmunidad en el recién nacido

Durante el periodo neonatal, la inmunidad pasiva materna transferida por la ingestión del calostro confiere protección a los neonatos hasta que su sistema inmune sea apto, respondiendo inmunológicamente a un estímulo antigénico. La modulación de las respuestas inmunológicas materno-placentaria-fetal perdura durante el periodo neonatal. Los linfocitos neonatales presentan una respuesta incipiente durante la estimulación antigénica. La inmadurez inmunológica se caracteriza por la capacidad reducida de la expresión de células presentadoras de antígenos (Ag). Las variaciones de la cantidad absoluta de linfocitos y leucocitos encontrados, refleja la incapacidad del sistema inmune neonatal hasta los 45 días de edad. La estimulación vacunal es probablemente la causa por la cual, durante los tres primeros meses de vida, se encuentra aumentado el número absoluto de los linfocitos (Klein y col., 2014).

1.2. LA ENFERMEDAD

Giardia Intestinalis

Llamada así en honor a Alfred Mathieu Giardde (1846-1908), taxonomista de la Sorbona-París, fue descrito por primera vez por Antón van Leeuwenhoek en 1879. Varias décadas más tarde, en 1922, fue definido detalladamente por Giovan Batista Grassi. Se evidenciaron más de 40 especies relacionadas con sus hospederos (Rodríguez Pérez y col., 2008).

Estudiado en profundidad en Medicina Humana, debido a que representa una zoonosis importante. Sin embargo, aún no es posible entender en su totalidad a este confuso parásito (Rodríguez Pérez y col., 2008).

1.2.1. Ciclo de vida y características

Quiste: Es la forma resistente y responsable de la transmisión. Es de forma oval o redondeada, mide 10x8 μm , posee 2 a 4 núcleos. El citosol contiene axonemas flagelados, vacuolas, ribosomas y fragmentos del disco ventral (Figura 1).



Figura 1: Quiste de *Giardia Lamblia*
(<http://atlas.or.kr/atlas/include/viewimg.html?uid=640>)

Trofozoito: Es la forma móvil del parásito y responsable de producir gran irritación en la mucosa intestinal. Mide 12x15 μm , es de aspecto piriforme con una región dorsal convexa y una ventral cóncava; posee un disco de succión o adhesivo de gran tamaño que parece ser el órgano más importante para el enlace con la mucosa intestinal del hospedador. Contiene tubulina y giardina, tiene cuatro pares de flagelos (antero lateral, apostero lateral, ventral y central) y un par de cuerpos parabasales centralizados, que impulsan al trofozoito en forma desigual (similar a la caída de una hoja). Estructuralmente muestra dos núcleos de igual tamaño y contenido, ambos con actividad transcripcional y 2 cuerpos que exhiben diferencias en su morfología, permitiendo así identificar las diferentes especies (Rodríguez Pérez y col., 2008) (Figura 2).



Figura 2: *Giardia lamblia*
<http://www.bioacademia.com.mx/miembros/asesoriabiomedica/microbiologia/0003.html>

Ciclo de vida

Al ingerir los quistes infectantes, en el intestino delgado se produce el desenquistamiento, proceso que se inicia en el estómago y termina en el duodeno bajo la influencia de las secreciones pancreáticas. De cada quiste se originan dos trofozoitos,

los cuales viven en las vellosidades intestinales, colonizando duodeno y yeyuno. Los trofozoítos se reproducen rápidamente por fisión binaria y al cabo de 10 días alcanzan un millón de parásitos. Si las condiciones son adversas, después de fijarse, se enquistan nuevamente y se eliminan por heces.

El trofozoíto, se adhiere a las células cilíndricas de las vellosidades intestinales, mediante la depresión circular que actúa como ventosa. Por su presencia en la pared intestinal, se observa moco, producto de la irritación ocasionada por el trofozoíto. Este moco queda en la superficie produciendo una doble obstrucción para la absorción de nutrientes y provocando una reacción *inflamatoria* (Contreras Muñiz Flor María y col., 2013). El *enquistamiento* ocurre en el intestino delgado, produce un quiste que representa la forma infestante (Rodríguez Pérez y col., 2008).

El quiste tiene poca resistencia a la desecación o al calor, pero se mantiene bien en agua fría, en cisternas y almacenes de agua. Las estrategias para eliminarlo de estos lugares, se basan en ebullición, filtración y cloración del agua (Rodríguez Pérez y col., 2008).

La contaminación se produce, entonces, fundamentalmente por el agua. Pero, también, en el caso de la hembra que tiene sus cachorros de pocos días de vida, puede contaminar por el lamido, hocico de la perra y zona perineal. Otros elementos, considerados vectores paratécnicos son las moscas y cucarachas, que llevan en sus intestinos los quistes, contaminando alimentos y agua (Rivera y col., 2002).

1.2.2. Patogenia

Con frecuencia invaden las vías biliares de los pacientes inmunocomprometidos, también pueden localizarse en duodeno y yeyuno.

Se desconoce el mecanismo exacto por el cual este protozoo produce diarrea. El trofozoíto se adhiere a la mucosa, como se mencionó anteriormente, pero no la invade; situación que ocasiona daños en el epitelio dando como resultado una pobre absorción de nutrientes (Rivera y col., 2002).

Interfiere en la digestión y crea un ambiente propicio para que el parvovirus pueda atacar al igual que las bacterias oportunistas u otros agentes infecciosos (Rodríguez Pérez y col., 2008).

La infección aplana las vellosidades, perpetuándose así la diarrea (Rivera y col., 2002). También se produce una lesión mecánica directa, este mecanismo está considerado como el más probable. Las lesiones circulares del disco de adherencia producen una migración de células inmaduras a la superficie de las vellosidades para reemplazar a aquellas células lesionadas. Esto explicaría la disminución de enzimas digestivas del ribete en cepillo. También se alteran los mecanismos de transporte de monosacáridos y aminoácidos como la absorción de la vitamina B₁₂.

Este parásito consume con avidez los ácidos y sales biliares, disminuyendo las reservas, tornando un ambiente propicio para la mala absorción intestinal al impedir la formación de micelas. Como consecuencia, de manera secundaria disminuye la eficiencia de la lipasa pancreática e inhibe la tripsina, se acelera la motilidad intestinal disminuyendo el tiempo de absorción de los alimentos (Rivera y col., 2002).

1.2.3. Presentación clínica

El principal síntoma por lo tanto, es la diarrea, la cual puede ser pastosa, líquida, explosiva, con o sin sangre, espumosa o amarillenta. Presenta síndrome de mala absorción, adelgazamiento, deshidratación, llegando a veces a un mal estado general.

1.2.4. Tratamiento

Muchos son los tratamientos propuestos, a veces basta con administrar antiparasitarios, pero en ciertas circunstancias se debe recurrir a la polifarmacia, debido a la necesidad de administrar antibióticos por la gravedad del cuadro, edad del paciente y respuesta al mismo.

Son numerosos los agentes antiparasitarios que presentan efecto sobre la *Giardia* spp. Dentro de ellos podemos mencionar a la quinacrina, tinidazol, metronidazol, albendazol, furazolidona y más recientemente la combinación pamoato de pirantel-praziquantel-febantel. Para cualquiera de los compuestos mencionados, antes de decidir utilizarlos es recomendable analizar detalladamente cada uno, debido a que si bien en general todos son efectivos, tienen la limitación de sus efectos indeseables. Por otra parte, es posible que estos principios químicos eliminen quistes pero no la totalidad de las *Giardias* presentes en el intestino delgado (Rodríguez Pérez y col., 2008).

En niños el uso de estos medicamentos, que suelen ser administrados directamente, ha sido estudiado más en profundidad. Sin embargo, en niños lactantes, cuando la madre se encuentra bajo tratamiento, la lactancia es suspendida durante 24-48 hs. Algunos autores sostienen que al ser tan bajo el porcentaje eliminado por leche, no representa peligro alguno para el lactante, de manera que recomiendan continuar con la lactancia. Pero, la realidad es que no existe un estudio realizado en profundidad y ante la duda se prefiere suspender la lactancia.

El metronidazol es un derivado nitroimidazólico, sintético, introducido en la terapéutica en el año 1959 para el tratamiento de infecciones producidas por *Trichomonas vaginalis*. Es un antibiótico ampliamente usado en la práctica clínica, especialmente en infecciones por anaerobios y protozoos.

Se administra en niños sin precisar la edad a una dosis de 15 mg/kg cada 8 h durante 5 días (Aurenty y col., 2010).

En Medicina Veterinaria, solo se dispone de escasa información en cachorros de 5-9 semanas (Gómez y col., 2009), la que confronta el uso del metronidazol con la combinación entre sulfadimidina, trimetoprim y sulfato de atropina para el tratamiento de giardiasis en perros. Los autores concluyen que el tratamiento combinado (Hefrotrim 120) no mostró cambios significativos con respecto al metronidazol administrado solo, arrojando este último resultados superiores (Gómez y col. 2009).

Como antiparasitario, el metronidazol no tiene 100 % de efectividad en cachorros desde las 6 semanas en adelante. Se administra por vía oral a una dosis de 50 mg/kg durante 3 días. Mientras que para tratar infecciones anaerobias la dosis recomendada es 15 mg/kg o 12 mg/kg cada 8h y para Giardias 12-15 mg/kg cada 12 h durante 8 días (Papich, 2013).

El problema se presenta en cachorros de 7 – 10 días de vida que padecen giardiasis. Existe una brecha etaria, sin antecedentes sobre estudios realizados acerca del efecto del fármaco administrado desde el nacimiento hasta los 45 días, donde se presume podría ser tóxico. Razón por la cual, en el presente trabajo se propone la administración a la madre durante el periodo de lactancia, a razón de 50 mg/kg cada 12h durante 10 días, con el objetivo de tratar indirectamente a los cachorros lactantes y así intentar resolver la diarrea ocasionada por Giardias en los recién nacidos.

1.3. TRATAMIENTO PROPUESTO A BASE DE METRONIDAZOL

En el campo del tratamiento de infecciones provocadas por protozoarios, bacterias y otros microorganismos, los compuestos heterocíclicos con grupos nitros dentro de su estructura básica molecular, representan un arsenal de agentes terapéuticos muy importante.

En el año 1944 Dood y Stilman indicaron la adición de grupos nitro derivados de furano para incrementar el efecto antimicrobiano. En 1955 Nakamura *y col.*, aislaron la azomicina (2-nitroimidazol) a partir del *Streptomyces spp.*, la cual mostró tener actividad microbicida contra *trichomonas vaginalis*, iniciando así la síntesis de fármacos derivados de los nitroimidazoles. A finales de la década del 50, Cosar y Jolou (Bendersky *y col.*, 2001) sintetizaron el metronidazol o el (1-*B*-Hidroxietyl (2-metil-5- nitroimidazol).

El metronidazol es un agente antibacteriano y antiprotozoario, bactericida contra microorganismos susceptibles, trichomonocida y amebicida, tiene efecto contra anaerobios obligados incluyendo *Bacteroides spp.*, *B. fragilis*, *Fusobacterium*, *Clostridium spp.* (Plumb, 2010).

Se encuentra clasificado dentro de la clase de los nitroimidazoles. Su uso en la práctica clínica tiene más de 35 años. Su indicación original fue para el tratamiento de la tricomoniasis vaginal, luego se fue ampliando el espectro hacia infecciones provocadas por varios microorganismos: bacterias Gram (-) y Gram (+), *Entamoeba histolytica* y *Giardia intestinalis*, como así también en infecciones por *Helicobacter pylori*. Su uso en el hombre fue aprobado en 1963 (Bendersky *y col.*, 2001).

1.3.1. Mecanismo de acción

El metronidazol es relativamente inactivo hasta que se metaboliza dentro de los organismos susceptibles, mediante un mecanismo de reducción. Postulándose que su mecanismo de acción se lleva a cabo a través de la eliminación del potencial reductor de microorganismos aerobios y microaerofílicos.

El fármaco difunde al interior del parásito o de la bacteria mediante la acción transportadora de electrones como la piruvato ferredoxina oxidoreductasas o flavodoxina, las cuales llevan a cabo la reducción del grupo nitro que resulta en la formación del N- (2-hidroxietyl) del ácido oxálico y de acetona. El metronidazol daña las células al formar ductos con las proteínas y ácidos nucleicos (Plumb, 2010). El

metronidazol se enlaza al ADN, por lo que este pierde su estructura de doble hélice interrumpiendo así su duplicación con la consiguiente muerte del parásito (López Trica, 2013).

1.3.2. Propiedades farmacocinéticas y farmacodinamias

1.3.2.1. Absorción

El metronidazol puede administrarse por vía oral y endovenosa; en Medicina Humana también por las vías tópica, rectal y vaginal. La vía más usada es la oral, cuya biodisponibilidad en perros es de 59-100% (Bendersky y col., 2001).

1.3.2.2. Distribución

Tanto cuando es administrado por vía oral como por la vía endovenosa, es ampliamente distribuido por todos los tejidos y fluidos del organismo, debido en gran parte a su alta lipofilia y a que su unión a proteínas séricas o plasmáticas es relativamente baja. La afinidad por las proteínas plasmáticas es menor del 20% en las personas, aunque en perros no ha sido aún evaluada (Plumb, 2010). Sin embargo en el perro presenta un elevado volumen de distribución (0.95 L/kg), lo que indica que también se distribuye por todos los tejidos, y que atraviesa la placenta. Dada su lipofilia se distribuye en las glándulas mamarias, alcanzando en la leche materna una concentración similar a la del plasma sanguíneo. En la mujer las concentraciones alcanzadas en líquido cefalorraquídeo rondan aproximadamente 43-100% de las encontradas en el plasma, también alcanza el tejido placentario y la leche materna en concentraciones aproximadas entre 3.7-15.50 mg/L (Bendersky y col., 2001).

1.3.2.3. Metabolismo

En los mamíferos, incluyendo al ser humano, la principal vía de biotransformación del metronidazol es el metabolismo oxidativo a nivel hepático. Las principales modificaciones que se dan en su estructura química recaen sobre sus cadenas alifáticas, involucrando reacciones, tanto de fase I (oxidaciones e hidroxilaciones) como de fase II (conjugaciones). Las que finalmente dan origen a las

formas metabólicas hidroxilada, acetilada y a metabolitos glucurono-conjugados respectivamente (Bendersky y col., 2001). El metabolito más importante es el “2hidroximetil metronidazol” con cierta actividad bactericida y antiprotozoaria. Solo el 50% de la dosis es metabolizada en hígado, siendo los principales metabolitos el derivado hidroxilado (25%) y el derivado ácido (12%). El derivado hidroxilado es el responsable del 30% de la acción farmacológica del metronidazol (Bendersky y col., 2001).

1.3.2.4. Excreción

Se excreta principalmente por vía renal, su semivida de eliminación en perros es aproximadamente de 8 h (Steeve Giguère et al., 2013).

Solo un 20% se excreta por heces. También puede encontrarse en otros fluidos corporales, como semen, saliva, bilis, leche materna (con una semivida de eliminación de 9 h) (Bendersky y col., 2001).

1.3.3. Usos terapéuticos: Indicaciones

Se usa como antibacteriano y antiprotozoarico. Teniendo actividad contra la mayoría de los anaerobios obligados incluyendo *Bacteroides spp.* (*B. fragilis*), *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Clostridium spp.*, *Peptococcus*, *Peptoestreptococcus*. También es tricomonocida, amebicida de acción directa. Tiene actividad terapéutica además contra *Entamoeba histolytica*, *Tricomona*, *Giardias* y *Balantidium coli*. Actúa sobre los trofozoítos de *Entamoeba* más que sobre las formas enquistadas.

Por último el metronidazol tiene cierta actividad inmunomoduladora (Plumb, 2010).

1.3.4. Contraindicaciones, precauciones y advertencias

El uso del metronidazol en Estados Unidos, Canadá y Unión Europea, está prohibido en animales de consumo.

Dentro de los efectos adversos presentados en perros y gatos, se encuentran neurotoxicidad, vómitos, ataxia, hepatotoxicidad, nistagmo vertical, temores y rigidez. Se reportaron efectos tóxicos en perros con dosis de 60mg/kg/día durante 3 – 14 días (Steeve Giguère et al. 2013).

Cuando se indica en animales con afecciones hepáticas o renales se debe bajar la dosis a 25-50% (Plumb, 2010).

1.3.5. Seguridad durante la gestación

El potencial de teratogenicidad es controvertido. En algunos animales de laboratorio demostró ser teratógeno, pero en otros no lo fue (Plumb, 2010). Sin embargo a menos que los efectos sean muy beneficiosos para la madre, no se recomienda su uso en la gestación (Bendersky y col., 2001), en particular durante las tres primeras semanas de gestación. Aunque, en estudios realizados en animales gestantes, su administración no demostró riesgo para el feto (Plumb, 2010).

1.3.6. Posología

Para el tratamiento de la giardiasis, se recomiendan 4 esquemas terapéuticos, según la formulación utilizada, (Plumb, 2010):

- a) 15-25 mg/kg oral cada 12-24 h durante 5-7 días
- b) En un comienzo, 44 mg/kg oral como dosis de ataque y luego mantener con 22/mg/kg oral cada 8 h durante 5 días
- c) 25-65 mg/kg una vez al día durante 5 días
- d) 30-60 mg/kg oral una vez al día durante 5-7 días (también para tricomoniasis)

1.4. LACTANCIA MATERNA

Los antecedentes sobre los efectos de la lactancia materna en veterinaria son escasos, sin embargo en Medicina Humana se ha estudiado en detalle, ya que se toma como método de control o “tratamiento” indirecto en niños con enfermedades diarreicas (Hernández Aguilar y col., 2009).

La respuesta a la pregunta de cómo la leche materna protege al niño es universal, explicada por el hecho que contiene componentes inmunológicos que neutralizan patógenos entéricos y no entéricos que existen inclusive en un medio ambiente higiénico.

Se ha descrito una circulación entero mamaria, por la cual las células productoras de anticuerpos del intestino materno migran hacia la mama. Por esta vía,

anticuerpos secretorios comunes en el medio materno infantil son producidos y transmitidos al niño en forma masiva a través de la secreción láctea. Existen evidencias indirectas de que la lactancia materna incrementa el número de bífido bacterias en las heces fecales, lo cual da por resultado que el medio intraluminal del intestino proteja de las infecciones, especialmente en el control de algunos patógenos como *E. coli* y *Salmonella* (Hernández Aguilar y col., 2009).

Por otra parte, se piensa que la leche materna contiene un factor de crecimiento que coadyuva la reparación de la mucosa intestinal dañada.

En cuanto a *Giardia intestinalis*, se considera que su presencia en episodios de diarreas persistentes en niños, probablemente se refleja en una disminución de la capacidad del huésped de eliminar la infección por mecanismos inmunológicos (Hernández Aguilar y col., 2009).

1.4.1. Pasaje de los medicamentos a través de la leche materna

Los principios químicos, como los antibióticos, pueden moverse a través de las membranas biológicas solo en su estado no ionizado. Este movimiento depende de la relación entre pKa (constante de disociación) del principio químico y del pH del plasma y de la leche materna, entre otros factores.

Debido a que el pH de la leche es menor que el plasmático (7.2 versus 7.4, respectivamente) las moléculas débilmente ácidas, como las sulfonamidas y penicilinas, se acumulan en mayor concentración en el plasma mientras que aquellas débilmente básicas tales como la eritromicina, lincomicina y metronidazol tienden a concentrarse en la leche. De esta manera el grado de ionización de una droga determina su tendencia a permanecer en la leche o en el plasma (López Trica, 2006; Mestorino, 2012).

La biodisponibilidad oral es la cantidad de fármaco que alcanza la circulación. En el perro la biodisponibilidad del metronidazol varía entre 50-100%, con un promedio de 80%. Si se administra conjuntamente con el alimento aumenta la absorción en los caninos, a diferencia de lo que ocurre en las personas, en quienes el proceso de absorción se ve retrasado. Los niveles máximos se presentan dentro de la hora luego de su administración. El mayor porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas limita el

pasaje a la leche materna, en el caso del metronidazol, se sabe que en personas esta unión es del 20%, inferior que en el perro. La semivida de eliminación en perros con función hepática y renal normal es de 4-5 hasta 8 h según los diferentes autores (Steeve Giguère y col., 2013).

La concentración plasmática máxima tras una dosis de 500 mg se alcanza en el hombre entre 25 minutos a 4 h (Hernández Aguilar y col., 2009).

Los fármacos con elevado peso molecular, más de 500 dlt tienen mayor dificultad para pasar a la leche y sustancias mayores a 900 dlt, directamente no pasan. El metronidazol tiene un peso de 171.15 dlt y además es lipofílico, por lo cual es lógico esperar niveles mensurables y hasta terapéuticos en la leche materna (Aguilar y col., 2009).

1.4.2. Compuestos funcionales de la leche materna humana

Estudios realizados en las últimas décadas sugieren que la leche materna modula la función y la integridad del tracto gastrointestinal durante el tiempo de lactancia y la infancia (Gómez Gallego y col., 2009).

Existen cinco categorías principales para clasificar los agentes biológicamente activos presentes en la leche humana, que podrían modular el crecimiento in vivo, el desarrollo y la función del tracto gastrointestinal.

Estos son:

- Proteínas, péptidos y aminoácidos.
- Nucleótidos.
- Hormonas.
- Factores de crecimiento.
- Agentes antiinflamatorios e inmunomoduladores.

Estos agentes bioactivos ejercen su acción sobre determinados tejidos:

1. El epitelio intestinal, modulando la absorción de nutrientes, la permeabilidad de la mucosa, la proliferación celular, la composición de la microbiota intestinal, la

inducción de moléculas de superficie (entre ellas a las disacáridasas) y la regulación de la producción de citoquinas.

2. El sistema nervioso entérico.
3. El sistema inmune de la mucosa.

Proteínas, péptidos y aminoácidos

Dentro de la fracción proteica de la leche destacan por su efecto bioactivo las proteínas del suero, no solo por la liberación de péptidos con actividad biológica sino por otros efectos generales como la inmuno estimulación directa (Gómez Gallego y col., 2009).

Uno de los componentes más importantes de las proteínas de la leche materna es la lactoferrina, constituyendo alrededor de un 10-15% de las mismas. Esta proteína favorece la absorción del hierro, tiene actividad antimicrobiana, antiviral y antiinflamatoria, un factor de crecimiento y proliferación de la mucosa intestinal, además es inmunomodulante y anticarcinogénica.

La actividad antimicrobiana de la lactoferrina se ejerce sobre un amplio espectro de patógenos, incluidos virus, bacterias y hongos. La función bacteriostática se debe a la capacidad de la lactoferrina para ligar iones de Fe, ya que la molécula se encuentra principalmente como apolactoferrina (forma libre de Fe) en las secreciones y tiene la capacidad de secuestrar este metal en los sitios de infección. De esta manera priva de un nutriente esencial a las bacterias, inhibiendo así su crecimiento. La capacidad bactericida de la lactoferrina se atribuye a la interacción directa de la molécula o parte de ella con las superficies bacterianas, lo que produce un aumento de la permeabilidad de la membrana con el escape posterior de contenido citoplasmático. Este efecto es parecido en hongos, pero se necesita la molécula entera y en virus ejerce competencia impidiendo la internalización en la célula eucariota (Gómez Gallego y col., 2009).

Péptidos bioactivos

Muchos péptidos liberados durante la digestión enzimática de proteínas actúan positivamente en varios niveles. En el lactante la permeabilidad de la mucosa intestinal es mayor que en el adulto. La proteína predominante en la leche humana es la α -lactoalbúmina.

Estos péptidos se unen a sus receptores en el lumen intestinal ejerciendo un efecto local sin necesidad de absorción sistémica, reduciendo el reflejo peristáltico mediante reducción de la respuesta refleja, de manera que actúan como moduladores exógenos de la motilidad gastrointestinal, de la permeabilidad intestinal y de la liberación de hormonas intestinales. Así se ha visto que las β -casomorfina, procedentes de la caseína son capaces de reducir la secreción gástrica y la motilidad intestinal, favoreciendo la digestión del lactante. Además este tipo de actividad ha despertado un gran interés por su posible papel beneficioso en el tratamiento de las diarreas (Gómez Gallego y col., 2009).

Prácticamente todas las proteínas de la leche son capaces de liberar péptidos bioactivos tras la digestión gastrointestinal. Por ej. La lactoferrina es capaz de liberar dos péptidos con actividad biológica: lactoferricina y la lactoferroxina que tienen actividad antimicrobiana y opioide. Otros péptidos tienen actividad anti hipertensiva, antitrombótica e inmunomoduladora, incrementan la absorción de minerales y modulan la secreción de insulina (Gómez Gallego y col., 2009).

En la Tabla 1 se exponen las diferencias en la composición química existentes entre la leche materna humana y leche materna canina (Mena Días, 2013). Se puede observar que la leche canina es mucho más rica en proteínas, con mayor contenido de grasa y minerales; y menos azúcares que la leche humana.

Tabla 1: Diferencias en la composición química entre la leche materna humana y canina

LECHE MATERNA HUMANA	LECHE MATERNA CANINA
Agua 905 g/L	Agua 800 g/L
Materia grasa 35 g/L	Materia grasa 90-100 g/L
Materias nitrogenadas (proteínas totales 12-14g/L, caseína 10-12 g/L, albumina 4-6g/L)	Materias nitrogenadas (proteínas totales 100-110 g/L, caseína 45-50 g/L, albumina 50-55 g/L)
Lactosa 65-70 g/L	Lactosa 30-50 g/L
Minerales 3 g/L	Minerales 12-14 g/L

Por lo expuesto anteriormente, pensamos que “Un tratamiento a base de metronidazol a razón de 50 mg/kg/12h durante 10 días, administrado por vía oral a una

perra en lactancia resuelve la diarrea de la camada lactante afectada por giardiasis". Es decir que "La lactancia actuaría como un método indirecto de tratamiento y control de las diarreas neonatales".

Así es que nos propusimos demostrar en el presente estudio que el metronidazol administrado a la madre se transforma en una alternativa eficaz para el tratamiento de la giardiasis en cachorros recién nacidos, considerando la leche materna como vehículo del principio químico.

La importancia de este estudio, radica en demostrar que el metronidazol no produce efectos adversos en los recién nacidos cuando es administrado indirectamente a través de la leche materna.

2. FUNDAMENTO

El metronidazol es metabolizado en la madre (Rivera y col., 2002) y los metabolitos activos como el N-(2-hidroxiethyl) del ácido oxámico y de acetónida pasan desde la circulación sistémica a la glándula mamaria alcanzando a la leche, donde se unen a las proteínas presentes en la misma (que en el caso de la leche canina se hallan en mayor concentración que en la leche humana, según Tabla 1). Así estos metabolitos ingresan al sistema gastrointestinal del lactante, donde se liberan péptidos basoactivos, que coadyuvan disminuyendo la motilidad del intestino.

El metabolito que, como mencionamos continúa siendo activo, ingresa al tracto digestivo del cachorro en donde alcanza al parásito, al que logra eliminar. Esto explicaría porque luego de 48 h de haber sido alimentados los cachorros con leche proveniente de sus madres tratadas con metronidazol, los síntomas desaparecen.

Resumiendo, según las propiedades físico-químicas del metronidazol (pK, grado de ionización, lipofilia, afinidad por las proteínas y PM) se garantiza su paso a la leche materna. Por lo tanto, sí el principio químico es administrado a la madre en lactancia, se favorece su paso a través de la leche hacia los cachorros, resolviendo así el cuadro diarreico ocasionado por la presencia de *Giardias*.

De manera, que la lactancia puede ser considerada un método indirecto de tratamiento y control de las diarreas neonatales.

3. METODOLOGÍA

3.1. Animales Experimentales

Se trabajó con cachorros lactantes recién nacidos de hasta 10 días de vida, pacientes de la Clínica Veterinaria “YAGUAI”, ubicada en la ciudad de Libertador General San Martín, Jujuy, Argentina; los que fueron asignados a los diferentes grupos experimentales según se describe a continuación.

Los animales fueron sometidos a un estudio clínico, registrando sus datos particulares y generales en una planilla diseñada a tal fin (edad –días-, sexo, peso corporal, raza, pelaje, temperatura rectal, mucosas aparentes, estado de alerta, integridad de la piel y manto piloso). A los cachorros con diarrea se les efectuó un estudio parasitológico mediante evaluación microscópica de las heces para detectar la presencia de parásitos.

Los cachorros fueron asignados a dos grupos experimentales, con una **n** mínima de 6 animales por grupo:

Grupo A: Seis cachorros sanos de seis días de edad, con madres sin tratamiento alguno (Grupo Sano Control Negativo –GSCN-). Este grupo pertenecía a una perra Bóxer, de 2 años de edad con un peso de 25 kg, la que se encontraba en buen estado general, con temperamento alegre y dócil. Tuvo seis cachorros por parto natural, en perfecto estado de salud, los que fueron alimentados con leche materna, ya que la perra contaba con buena producción de leche.

Estos cachorros fueron identificados con collares individuales numerados del 1 al 6.

Grupo B: Ocho cachorros de seis días de edad, con diarrea, con madres tratadas con metronidazol (Grupo Diarrea, Madre Tratada con Metronidazol -GDMTM).

La madre de los cachorros era una perra Rottweiler, de 4 años de edad con un peso de 30 kg, buen estado general y temperamento sanguíneo. La hembra parió por parto natural 8 cachorros, de los cuales se seleccionaron seis (6) cachorros según los criterios de inclusión mencionados a continuación. Todos fueron alimentados con leche materna exclusiva.

Estos cachorros se identificaron con collares cada uno del 1 al 6.

Los animales se mantuvieron alojados en su domicilio particular, junto a la madre y con libre acceso al proceso de amamantamiento. Recibieron exclusivamente alimentación mediante lactancia materna exclusiva (LME).

Se siguieron las recomendaciones establecidas en el Protocolo para el Uso de Animales en la Investigación Científica del Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio, **CICUAL**, *Resolución del Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias Veterinarias N° 129/09*– UNLP. El diseño experimental aplicado fue realizado según normas establecidas por la guía VICH GL43 (Target Animal Safety, 2008), VICH GL9 (Good Clinical Practice, 2000).

Criterio de inclusión

- Cachorros recién nacidos de hasta 10 días de vida, libres de parásitos externos, con diarrea acuosa amarillenta (se extrajo del recto una muestra de materia fecal que fue colocada en un portaobjeto, con una gota de vaselina líquida, posteriormente se le colocó el cubre-objeto y se procedió a su observación directa en el microscopio.

- Cachorros recién nacidos de hasta 10 días de vida, libres de parásitos externos e internos, sin signos de enfermedad y cuyas madres se encuentren en perfectas condiciones clínicas y sin recibir tratamiento alguno.

Criterio de exclusión

- Animales que muestren al momento del examen clínico algún signo que haga sospechar de otro tipo de enfermedad (malformaciones, trastornos metabólicos, renales, cardíacos y/o respiratorios, etc).

3.1.1. Manejo de los animales

Aquellos cachorros que cumplían con el criterio de inclusión, fueron seleccionados e identificados numéricamente (el que fue escrito con tinta indeleble en una medalla plástica anexada a un collar) y señas particulares, para ser asignados a los

grupos A o B. Se tomaron muestras directas del ano a cada uno de los cachorros (mediante termómetro) para realizar un análisis coprológico directo. En caso de observar movimiento de los trofozoítos, se remitió una muestra de materia fecal al laboratorio para confirmar la presencia de quistes de *Giardias*.

Previamente al inicio del estudio se tomaron muestras de sangre a todos los animales experimentales (sanos y con diarrea) para confirmar criterios de inclusión y exclusión dependientes de parámetros hematológicos; y también confeccionar la base de datos hematológicos de cada animal para realizar el seguimiento durante el tratamiento.

Se registraron datos de temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, mucosas, actividad digestiva, motora y neurológica en una planilla clínica individual (Formulario Captura de datos).

3.2. Tratamientos realizados durante el estudio

Grupo A: cachorros sanos, con madres sin tratamiento alguno (grupo sano control negativo –GSCN-), con el objetivo de contar con un grupo cuyos parámetros hematológicos sean normales y sirvan de base para comparar con la evolución de los parámetros hematológicos de los cachorros con diarrea tratados con metronidazol (ver Tabla 2).

Grupo B: cachorros con diarrea, con madres tratadas con Metronidazol (Etronil® 500 mg, Klonal Laboratorios) a razón de 50 mg/kg/12h durante 10 días (grupo diarrea, madre tratada con metronidazol -GDMTM) (ver Tabla 2).

Tabla 2: Grupos experimentales conformados para efectuar el estudio

Grupo	Animales por grupo (N)	Tratamiento de la madre
A	6	Sin tratamiento
B	6	Metronidazol administrado por vía oral a la madre a razón de 50 mg/kg/12hs durante 10 días

3.3. Observaciones clínicas

A partir del día 0 (inicio del ensayo) diariamente se revisó clínicamente a todos los animales, prestando especial atención a la presencia de signos neurológicos y/u otras reacciones adversas, como así también a la signología digestiva. Se evaluó fundamentalmente la resolución del proceso diarreico hasta 10 días posteriores a la finalización del tratamiento de la madre.

3.4. Obtención de muestras de sangre para análisis hematológico y bioquímico

Los días 0 (previo al inicio tratamiento/estudio), 6 y 12 se tomaron muestras de sangre a todos los animales experimentales a partir de la vena yugular, con el fin de realizar determinaciones hematológicas y bioquímicas sanguíneas; y así evaluar la inocuidad del tratamiento implementado (metronidazol vía lactancia materna).

Procedimiento estandarizado (SOP) para la extracción de sangre

Cuando se recoge una muestra de sangre de un animal es muy importante evitar que éste se excite, de otro modo, pueden producirse (con gran rapidez) cambios importantes en la composición de la misma, aún en animales sanos. Por lo cual se respetó el siguiente procedimiento:

1. Colocar al animal, en lo posible sobre una mesa en posición decúbito esternal,
2. Realizar medio bozal con una cinta,
3. Rasurar el pelo de la zona para lograr una mejor visualización de la vena,
4. Con una mano, la persona que lo inmoviliza le extenderá el cuello hacia arriba, agarrando el hocico y extendiendo la cabeza. Con la otra mano le sujetará las extremidades delanteras, asiéndole por los carpos.
5. Desinfectar la zona con un algodón embebido en etanol,
6. Distender la vena yugular aplicando presión en el lateral de la zona traqueal con el pulgar de la mano libre,
7. Introducir la aguja (25/8) con un ángulo de 30° y el bisel hacia arriba para evitar el efecto sacabocado,

8. Determinar si está en vena con una ligera tracción del émbolo de la jeringa (3 mL),
9. En caso afirmativo la sangre fluirá libremente hacia la jeringa,
10. Extraer la aguja, interrumpiendo la presión que se ejercía en la vena,
11. Comprimir por algunos segundos la piel sobre el punto de punción con un algodón embebido en etanol.
11. Para transferir el contenido de la jeringa al tubo con anticoagulante apropiado se debe separar la aguja y descargar la sangre haciéndola deslizar suavemente por las paredes del tubo que deberá ser tapado inmediatamente.
12. Una vez obtenida la muestra de sangre, el cachorro recibió 2mL de suero para reponer el volumen sanguíneo.

3.4.1. Análisis de Laboratorio

Inmediatamente obtenidas las muestras sanguíneas fueron remitidas, correctamente refrigeradas y rotuladas, al Laboratorio de análisis bioquímico para su procesamiento.

3.4.1.1. Procedimiento

- Tubo con EDTA (tapón violeta): Para hematocrito y recuento de leucocitos. Se tomó 1 mL de sangre y se homogeneizó sin agitar. El volumen de muestra debía respetarse estrictamente, caso contrario se vería alterada la relación muestra/anticoagulante. Se realizó con contador hematológico mediante impedancia eléctrica
- Tubo sin anticoagulante (tapón rojo): Para determinaciones bioquímicas, colesterol y fosfatasa alcalina. Se tomó como mínimo otro mL de sangre, se dejó a temperatura ambiente hasta la formación del coágulo y se refrigeró. Las determinaciones se realizaron mediante métodos enzimáticos colorimétricos.

3.5. Análisis Estadístico

Se realizó una estadística descriptiva de cada grupo experimental empleando el paquete informático Phoenix® WinNonlin® 6.3, Connect 1.3, and NLME 1.2 copyright ©2005-2012, Certara, L.P.

3.6. Estudio Retrospectivo

Paralelamente realizamos un Estudio de seguimiento retrospectivo de la eficacia del metronidazol frente a la diarrea neonatal en cachorros. En este tipo de estudio los individuos son identificados en función de la presencia o ausencia de exposición a un determinado factor: “tratamiento o no de la madre con metronidazol”.

Los datos clínicos de cachorros con diarrea ocasionada por Giardias y cuyas madres recibieron metronidazol a razón de 1 comprimido de 500 mg/10 kg/12 h durante 10 días, se introducirán de forma retrospectiva en una base de datos para llevar a cabo un análisis que abarque un período comprendido entre los años 2013 y 2015. Se utilizarán los datos recabados en la Clínica Veterinaria “YAGUAI”, ubicada en la ciudad de Libertador Gral. San Martín, Jujuy, Argentina. Se analizará la tasa de curación (TC).

Las mayores ventajas de este tipo de diseños son la posibilidad de estudiar a un número muy elevado de pacientes a los que se ha administrado un medicamento y la obtención de resultados en cortos períodos.

4. RESULTADOS

De acuerdo a la selección de los animales se conformaron los 2 grupos experimentales, según se observa en los Formularios Captura de datos N°1 (A y B) denominados “Grupos y tratamientos”

No se observaron signos clínicos pos-tratamiento ni hubo evidencia alguna de intoxicación en el grupo tratado durante todo el período que duró el estudio. No hubo indicación de ninguna tendencia significativa clínicamente a desarrollarse en los parámetros hematológicos y de química sanguínea.

Se presentan los formularios con las evaluaciones clínicas efectuadas a los 12 cachorros (6 sanos y 6 con Giardias) experimentales a los 0, 10-13 y 17-18 días (Formularios N°2-A; N°2-B y N°2-C respectivamente). Se puede observar que a lo largo de los diferentes tratamientos no existieron modificaciones de los parámetros clínicos evaluados. No se evidenció ningún efecto adverso durante todo el ensayo. El único inconveniente que se presentó fue en el grupo A (sano control negativo de Giardia) a los 10 días de nacidos, ya que los cachorros sufrieron una dermatitis de origen bacteriano por estafilococos y estreptococos, requiriendo tratamiento antimicrobiano (penicilina/estreptomicina, a razón de 10mg/kg -diluida 1mL en 9 mL de solución fisiológica- durante 5 días). Esto ocasionó un estancamiento en el crecimiento de los cachorros y una tendencia a aumentar el número de células blancas, producto del proceso infeccioso mencionado, que luego del tratamiento antimicrobiano se normalizando.

Ninguno de los efectos secundarios comúnmente ocasionados por el metronidazol fueron observados en los cachorros, cuya madre recibió tratamiento (por ej. reaccionar al mal sabor de la leche a causa del medicamento, presentar náuseas, salivación excesiva, vómitos o pérdida de apetito); por el contrario los mismos se alimentaron correctamente y ganaron peso dentro de lo esperado (Formularios Captura de datos N°2-A a N°2-C).

En los formularios Captura de datos N° 3 se exponen los resultados obtenidos tras el análisis hematológico y bioquímico de laboratorio. Los niveles normales se colocan en cada tabla, ya que en los cachorros durante las primeras semanas de vida los valores de los parámetros hematológicos y químicos son extremadamente variables en tanto se vaya dando la maduración de la funcionalidad hepática y renal. Esta gran variabilidad no nos permite realizar una comparación estadística entre los dos grupos (Grupo A-sanos sin tratamiento- y Grupo B -enfermos con madre tratada-), ya que sería necesario contar con una n mayor a 6 individuos para evitar el sesgo ocasionado por esta gran dispersión de los datos. En la estadística descriptiva se puede observar la normalidad de la población y que en líneas generales los valores de los parámetros hematológicos y químicos se encontraron dentro del rango de referencia. Los resultados de la estadística descriptiva se presentan en el formulario N° 4.

Tampoco se observó depresión, pérdida de energía, sangre en las heces, sangre en la orina o un oscurecimiento marcado en el color de la orina. La pérdida de energía y la depresión pueden estar ocasionadas por caída del recuento de glóbulos blancos, a causa del metronidazol, como puede observarse en las Formularios de captura de datos 3-A al 3-C.

De manera que el Grupo A (grupo sano), estuvo integrado por 6 cachorros Bóxer puros que no acusaron síntomas y se encontraron en buen estado de salud, en cuanto a parámetros vitales y aparato gastrointestinal como sistema nervioso, sin variaciones a lo largo del estudio. Estos cachorros fueron controlados cada siete días y nunca registraron episodios de diarrea ni otra anormalidad.

La madre, Bóxer de 2 años, tenía temperamento tranquilo, buena condición corporal y buena producción láctea.

El Grupo B, integrado por cachorros Rottweiler mestizos que a los seis días de nacidos presentaron diarrea cremosa, grisácea amarillenta, aunque estaban vivaces y mamaban normalmente. Al examen microscópico directo se diagnosticó *Giardias spp.* La madre, Rottweiler de 4 años con un peso corporal de 30 kg, con temperamento sanguíneo, buena condición corporal y buena producción láctea. Al tratar a los cachorros a través de la madre con metronidazol 500 mg (Lab. KLONAL, a razón de 3 comprimidos c/12 h durante 10 días) se evidenció la resolución de la diarrea en las primeras 48 h post iniciado el tratamiento de la madre. Se monitoreó a la madre y a los cachorros cada 24h durante todo el tratamiento, no observándose ningún cambio o alteración en los distintos sistemas (gastrointestinal, locomotor, neurológico) ni en los parámetros vitales de los cachorros ni de la madre. Evidentemente los cachorros, que mamaban continuamente, incorporaron a través de la leche materna el metabolito activo y/o molécula madre que comenzó a ejercer el efecto deseado a las 8 h post administración. Sería interesante en estudios posteriores poder cuantificar tanto en la leche materna como en plasma los niveles de metronidazol y sus metabolitos.

Luego de los diez días de tratamiento se pudo apreciar la materia fecal consistente y normal correspondiente a la edad y alimentación del lactante.

Tras finalizado el tratamiento se continuó controlando a todo el grupo cada 7 días, se habló con el propietario y se recabó información sobre el día a día de los cachorros. A los 18 días posteriores al tratamiento, uno de los seis cachorros repitió el

cuadro de giardiasis, tratándose en esta oportunidad con sulfadimetoxina-dimetridazol, resolviendo la diarrea en 48hs y finalizando el tratamiento tras diez días más.

Los demás cachorros completaron su plan sanitario, por lo que el control fue realizado hasta los 4 meses, no presentando hasta la fecha ninguna anormalidad o afección producto de secuelas o consecuencia del tratamiento con el metronidazol.

El peso de los cachorros de ambos grupos a la primera vacuna fue 3-4Kg respectivamente.

En cuanto a la investigación retrospectiva que dio origen a este trabajo, se mencionan a continuación algunos de los casos tratados:

AÑO 2006: el caso de Dana, hembra Beagle de 2 años de edad (10 kg de peso corporal), que había parido por parto natural a cinco cachorros, de los cuales tres murieron con diarrea cremosa grisácea amarillenta. En ese momento el propietario hace la consulta, quedando 2 cachorros, uno presentaba diarrea y el otro no, pero sí un severo cuadro de deshidratación por lo que se administra solución de Dextrosa y Ringer lactato por vía oral. Se toma una muestra directamente de recto con termómetro y se coloca sobre portaobjeto con una gota de vaselina líquida, donde se observó el movimiento característico en 8 de los trofozoítos. Se decide iniciar el tratamiento con metronidazol, en esa oportunidad se administró 1 comprimido cada 12h durante 5 días resolviendo la diarrea en 48h. Según el propietario el cachorro que no presentaba diarrea no enfermó nunca. Actualmente tienen 12 años, los sigo atendiendo y nunca han presentado un cuadro gastro-entérico ni de otra naturaleza.

Nov-2013: Hembra, raza Labrador, de 4 años (30 kg de peso corporal) parió 9 cachorros por parto normal, uno nació muerto y otro cachorro murió a las 24 h con signos de diarrea. Los siete cachorros restantes presentaban materia fecal líquida color amarilla grisácea, al momento de la consulta ya tenían 15 días de edad, se tomó muestra directamente de recto con termómetro y se observó al microscopio directamente, evidenciando el movimiento característico de los trofozoítos de Giardia. Se trató a la madre con metronidazol (500 mg Lab. DURCAN, 3 comprimidos cada 12h durante 7 días) y a los cachorros se los hidrató con Ringer lactato y dextrosa. A las 48 h de iniciado el tratamiento se resolvió la diarrea en dos de los siete cachorros y a las 72h en el resto de los cachorros. A los 25 días de edad se encontraban totalmente recuperados de la diarrea.

Nov- 2014: Hembra Sharpei de 2 años de edad (20 kg de peso vivo) que por parto natural parió siete cachorros. Los perritos estuvieron 7 días con diarrea, en ese momento realizan la consulta, como se encontraban muy deshidratados se les administró Ringer lactato y se dosificó a la madre con 2 comprimidos de metronidazol cada 12h durante 10 días. De los siete cachorros solo vivió uno que en la actualidad ya tiene dos años, sin haberse registrado episodios de diarrea desde el tratamiento a su madre.

Formulario Captura de datos N° 1: Grupos y tratamientos

GRUPO A-GSCN(sanos sin tratamiento)						
PerraBóxerN°1	1	2	3	4	5	6
Peso Kg						
Día						
0	800g	700 g	700 g	600 g	500g	500g

GRUPO B- GDMTM(50 mg/kg/12h durante 10 días)						
PerraRottweilerN°2	7	8	9	10	11	12
Peso Kg						
Día						
0	700g	800g	800g	700g	700g	700g

Formulario Captura de datos N° 2-A: Evaluación clínica de los animales experimentales previamente al inicio del tratamiento del Grupo B (valores basales)

REFERENCIAS Temperatura: 38 a 39.5 C°. Frecuencia Cardíaca: 60 a 150 lpm. Frecuencia Respiratoria: 20-25 rpm. Mucosas: Congestivas, Pálidas o Normales. Salivación: Hipersalivación, Normal, Disminuida. Digestivo: Diarrea, Normal, Constipado. Motor: Normal, Aumentado, Disminuido. Neurológico: Excitado, Normal, Deprimido. Madre: nombre. Observaciones

Día 0 A (GSCN): fecha -26-9-15, hora: 20:00 h											
Animal N°	Madre	Peso	Temp.	Frec.Card.	Frec.Resp.	Mucosas	Salivac	Digestivo	Motor	Neurol	Observaciones
1	NATA	800 gr	36.2	200	32	N	N	N	N	N	Hembra de 2 años de edad, raza bóxer,
2		700 gr	37	180	30	N	N	N	N	N	buena producción láctea, vivaz,
3		700 gr	35.9	203	33	N	N	N	N	N	conectada con el medio, interactúa
4		600 gr	36	160	29	N	N	N	N	N	con el dueño y con extraños. Condición
5		500 gr	37	200	30	N	N	N	N	N	corporal magra. Edad de los cachorros 8
6		500 gr	37	205	28	N	N	N	N	N	días

Día 0 B (GDMTM): fecha 25-9-15, hora: 18:00 h											
Animal N°	Madre	Peso	Temp.	Frec.Card.	Frec.Resp.	Mucosas	Salivac	Digestivo	Motor	Neurol	Observaciones
1	WANDY	700 gr	35	204	18	N	N	N	N	N	Hembra de 4 años de edad.
2		800 gr	36.8	200	20	N	N	N	N	N	Buena condición
3		800gr	37	202	30	N	N	N	N	N	Corporal.Buena producción láctea
4		700 gr	36	180	25	N	N	N	N	N	Sanguínea, interactúa con el dueño
5		700 gr	35.9	170	32	N	N	N	N	N	Y con extraños
6		700 gr	37	202	28	N	N	N	N	N	Edad de los cachorros 7 días

Formulario Captura de datos N° 2-B: Evaluación clínica de los animales experimentales a los 10-13 días posteriores al inicio del tratamiento en el Grupo B.

Día 10 A (GSCN): fecha 6-10-15, hora: 17:00 h											
Animal N°	Madre	Peso	Temp.	Frec.Card.	Frec.Resp.	Mucosas	Salivac	Digestivo	Motor	Neurol	Observaciones
1	ÑATA	1,300kg	38,1cº	174	68	N	N	N	N	N	Buenestado general ,enérgica
2		900 kg	37,3cº	164	44	N	N	N	N	N	vivaz,buena producción
3		1 kg	36,9cº	172	80	N	N	N	N	N	láctea.
4		1 kg	37,2cº	176	40	N	N	N	N	N	Edad de los cachorros 19 días.
5		700 gr	37,4cº	156	40	N	N	N	N	N	
6		500gr	37,2cº	160	32	N	N	N	N	N	

Día 13 B (GDMTM): fecha 8-10-15, hora: 17:00 h											
Animal N°	Madre	Peso	Temp.	Frec.Card.	Frec.Resp.	Mucosas	Salivac	Digestivo	Motor	Neurol	Observaciones
1	WANDY	1,200 kg	37,1cº	208	148	N	N	N	N	N	Buena condición corporal. Buena
2		1,900 kg	37,9cº	132	112	N	N	N	N	N	producción láctea. Buena aceptación,
3		1,800 kg	37,9cº	200	120	N	N	N	N	N	consumo y sin reacción adversa al
4		1,500kg	37,6cº	212	76	N	N	N	N	N	fármaco suministrado. Sin variación
5		1,500 kg	37,7cº	208	68	N	N	N	N	N	en lo digestivo ni en la alimentación
6		2,200 kg	37,8cº	240	160	N	N	N	N	N	(balanceado). El fármaco se
											administró con queso
											Edad de los cachorros 15 días

Formulario captura de datos N° 2-C: Evaluación clínica de los animales experimentales a los 10-13 días posteriores al inicio del tratamiento en el Grupo B.

Día 17 A (GSCN): 13-10-15, hora: 18:30 h											
Animal N°	Madre	Peso	Temp.	Frec.Card.	Frec.Resp.	Mucosas	Salivac	Digestivo	Motor	Neurol	Observaciones
1	ÑATA	1,500kg	38,3	220	220	N	N	N	N	N	A los 10 días de nacidos
2		1,200kg	38,6	200	148	N	N	N	N	N	sufrieron una infección
3		1,300kg	38,5	220	200	N	N	N	N	N	la que fue tratada con
4		1,400kg	38,8	220	200	N	N	N	N	N	Penicilina/estreptomicina por 5
5		1kg	38,4	220	232	N	N	N	N	N	días, diluida en sol. fisiol.
6		700gr	38,3	216	200	N	N	N	N	N	tolerando el tratamiento.
						*					
											27 días.

Día 18 B (GDMTM): fecha 13-10-15, hora: 19:00 h											
Animal N°	Nombre	Peso	Temp.	Frec.Card.	Frec.Resp.	Mucosas	Salivac	Digestivo	Motor	Neurol	Observaciones
1	Wandy	1,400KG	37,8	220	180	160	N	N	N	N	Buena conexión entre los
2		2,100KG	38	212	160	160	N	N	N	N	cachorros, vivaces. locomoción
3		2KG	38,1	192	180	180	N	N	N	N	adecuada para la edad.
4		1,800KG	37,8	216	80	80	N	N	N	N	edad de los cachorros 24 días
5		1,700KG	38	232	204	204	N	N	N	N	alimentados con leche
6		2.500KG	38,1	212	132	132	N	N	N	N	materna y alimento
						*					

*La F.R. estaba aumentada debido a las condiciones ambientales de alta temperatura y humedad de ese día.

Formulario Captura de datos N° 3-A: Resultados de los análisis hematológicos y bioquímicos, obtenidos pre-tratamiento (0 días) en cada grupo conformado.

		IDENTIFICACION DE LA MUESTRA						Referencia ¹
		GA/C1/0	GA/C2/0	GA/C3/0	GA/C4/0	GA/C5/0	GA/C6/0	
DIA 0	Colesterol	165	205	163	191	171	203	136* (112-204)
	FAS	222	423	330	375	421	358	3845 *(618-8760)
	Leucocitos	16900	18800	14700	14300	8300	23100	9-23 (14.1)
	Hematocrito	28	30	30	33	40	30	33-52 (40.5)
	Hemoglob.	9,2	9,2	9,6	10,1	12,5	9,4	10.4-17.5(12.9)
	Glob.rojos	3,3	3,54	3,44	3,69	4,34	3,56	3.6-5.9 (4.6)
	Plaquetas	506.000	478.000	155.000	252.000	198.000	321.000	120-500
	Glucosa	109	99	104	82	94	87	88*(52-127)
	Urea	27	17	17	15	0,3	19	10.0-58.0
	Creatinina	0,61	0,6	0,7	0,72	0,63	0,58	<1.6
	Prot.Totales	4,55	3,88	4	3,61	4,19	4,01	4.1* (3.4-5.2)
	Albumina	1,8	1,94	1,68	1,87	1,88	1,88	2.1*(1.5-2.8)
	GOT	25	12	6	17	38	8	10.0-65.0
	GPT	13	15	20	11	20	8	1.111*(163-3558)

¹Sophie A. Grundy. Vet Clin Small Anim 36 (2006) 443-459 Clínica Veterinaria Medicina de Pequeños Animales---Fisiología del neonato clínicamente relevante.

*Valores normales correspondientes a cachorros de 1-3 d de nacido, el resto corresponde a valores normales en cachorros de 1 semana de edad

		IDENTIFICACION DE LA MUESTRA						Referencia
		GB/C1/0	GB/C2/0	GB/C3/0	GB/C4/0	GB/C5/0	GB/C6/0	
DIA 0	Colesterol	237	275	168	195	199	165	136* (112-204)
	FAS	429	585	535	431	402	357	3845 *(618-8760)
	Leucocitos	10.000	10.500	5.600	10.500	13.700	11.500	9-23 (14.1)
	Hematocrito	29	24	27	28	30	28	33-52 (40.5)
	Hemoglob.	9.6	8.1	9.3	9.4	10.3	9.1	10.4-17.5(12.9)
	Glob.rojos	3.34	3.06	3.31	3.22	3.44	3.5	3.6-5.9 (4.6)
	Plaquetas	413000	371000	519000	554000	550000	593000	120-500
	Glucosa	86	121	87	94	134	117	88*(52-127)
	Urea	32	33	31	45	23	32	10.0-58.0
	Creatinina	0.52	0.52	0.8	0.6	0.55	0.57	<1.6
	Prot.Totales	4.14	4.3	3.48	3.76	4.21	4	4.1* (3.4-5.2)
	Albumina	1.99	1.87	1.92	1.86	1.88	1.96	2.1*(1.5-2.8)
	GOT	28	32	22	16	40	50	10.0-65.0
	GPT	13	10	88	86	160	18	1.111*(163-3558)

Formulario captura de datos N° 3-B: Resultados de los análisis hematológicos y bioquímicos obtenidos a los 6 días post- tratamiento del Grupo B

		IDENTIFICACION DE LA MUESTRA						
		GA/C1/6	GA/C2/6	GA/C3/6	GA/C4/6	GA/C5/6	GA/C6/6	Referencia**
DIA 6	Colesterol	139	299	152	254	333	466	282 (223-344)
	FAS	415	629	529	353	605	696	236 (176-541)
	Leucocitos	25500	59600	25100	27400	42200	19600	8.1-15.1 (11.7)
	Hematocrito	17	22	27	25	31	30	29-34 (31.8)
	Hemoglob.	5.5	6.8	8.9	8.2	9.6	10.1	9-11 (10)
	Glob.rojos	2.4	3.25	3.15	3.32	3.94	3.44	3.4-4.4 (3.9)
	Plaquetas	236000	303000	307000	295300	329000	317000	120-500
	Glucosa	76	73	76	88	106	79	129 (111-146)
	Urea	33	39	55	38	38	87	15-45
	Creatinina	0.58	0.4	0.55	0.54	0.49	0.56	<1.6
	Prot.Totales	3.49	3.82	3.47	3.84	4.15	4.33	3.9 (3.6-4.4)
	Albumina	1.88	2.16	1.91	1.97	1.93	2.16	1.8 (1.7-2.0)
	GOT	5	20	23	13	13	32	<50
	GPT	3	18	13	8	10	15	24 (4-77)

**Valores normales en cachorros de 2 semanas

		IDENTIFICACION DE LA MUESTRA						
		GB/C1/6	GB/C2/6	GB/C3/6	GB/C4/6	GB/C5/6	GB/C6/6	Referencia**
DIA 6	Colesterol	330	344	292	243	294	271	282 (223-344)
	FAS	460	487	494	440	469	556	236 (176-541)
	Leucocitos	18600	7800	12600	9000	15800	12600	8.1-15.1 (11.7)
	Hematocrito	24	18	20	23	24	23	29-34 (31.8)
	Hemoglob.	7.8	7.3	7	7.6	8.1	7.3	9-11 (10)
	Glob.rojos	3.2	2.83	2.98	3.23	3.12	3.26	3.4-4.4 (3.9)
	Plaquetas	226000	229000	242000	277000	328000	333000	120-500
	Glucosa	128	144	127	132	113	111	129 (111-146)
	Urea	48	25	13	25	23	36	15-45
	Creatinina	0.46	0.31	0.54	0.54	0.32	0.38	<1.6
	Prot.Totales	4.44	5.65	4.23	4.08	4.64	4.02	3.9 (3.6-4.4)
	Albumina	1.83	1.98	1.95	2.18	2.13	2.32	1.8 (1.7-2.0)
	GOT	27	6	12	20	23	12	<50
	GPT	13	10	49	42	54	19	24 (4-77)

Formulario captura de datos N° 3-C: Resultados de los análisis hematológicos y bioquímicos obtenidos a los 12 días post- tratamiento del Grupo B.

		IDENTIFICACION DE LA MUESTRA						
		GA/C1/12	GA/C2/12	GA/C3/12	GA/C4/12	GA/C5/12	GA/C6/12	Referencia
DIA 12	Colesterol	266	247	218	264	267	244	328(266-352)
	FAS	388	417	325	277	385	342	144(135-201)
	Leucocitos	17000	24700	17400	25900	20700	16500	6.7-15.1*
	Hematocrito	14	17	20	17	24	25	27-37*
	Hemoglob.	4.8	5.8	6.8	5.9	7.8	8.1	8.6-11.6(9-7)*
	Glob.rojos	2.24	2.81	2.97	2.58	3.32	3.39	3.5-4.3(3.9) *
	Plaquetas	531000	206000	312000	250000	164000	217000	120-500
	Glucosa	87	76	97	90	91	93	109(86-115)
	Urea	47	35	35	33	38	49	15-45
	Creatinina	0.49	0.5	0.64	0.49	0.43	0.52	<1.6
	Prot.Totales	4.06	4.14	3.86	4.05	3.98	4.02	4.1(3.9-4.2)
	Albumina	2.3	2.3	2.2	2.24	2.1	2.19	1.8(1.0-2.0)
	GOT	49	24	13	20	15	32	<50
	GPT	27	14	9	12	9	25	3 (2-7)

*3° semana de nacido, resto 4° semana de vida

		IDENTIFICACION DE LA MUESTRA						
		GB/C1/6	GB/C2/6	GB/C3/6	GB/C4/6	GB/C5/6	GB/C6/6	Referencia
DIA 12	Colesterol	270	354	317	230	250	218	328(266-352)
	FAS	549	500	478	471	386	511	144(135-201)
	Leucocitos	13600	18900	15600	20800	20900	24700	6.7-15.1*
	Hematocrito	22	20	21	21	21	21	27-37*
	Hemoglob.	7.2	6.8	6.8	6.9	6.8	6.9	8.6-11.6(9-7)*
	Glob.rojos	3.01	3.19	3.39	3.26	2.94	3.22	3.5-4.3(3.9) *
	Plaquetas	325000	274000	362000	292000	311000	345000	120-500
	Glucosa	80	78	93	92	94	85	109(86-115)
	Urea	33	25	34	29	17	40	15-45
	Creatinina	0.55	0.45	0.42	0.52	0.48	0.51	<1.6
	Prot.Totales	5.21	3.82	4.29	3.83	3.74	3.96	4.1(3.9-4.2)
	Albumina	2.18	2.31	2.1	2.33	2.25	2.87	1.8(1.0-2.0)
	GOT	47	42	21	20	25	24	<50
	GPT	12	35	11	7	6	7	3 (2-7)

Formulario captura de datos N° 4: Estadística descriptiva para cada parámetro evaluado en cada grupo y en cada día observacional

Variable	Unidad	grupo	tiempo day	N	Mean	SD	SE	Min	Median	Max	HarmonicMean	MeanLog	GeometricMean	Skewness	Kurtosis	KSPValue
Glóbulos_rojos	x10 ⁶ /μl	A	0	6	3,65	0,36	0,15	3,3	3,55	4,34	3,62	1,29	3,63	1,2862	0,3907	0,7176
Glóbulos_rojos	x10 ⁶ /μl	A	6	6	3,25	0,50	0,20	2,4	3,285	3,94	3,18	1,17	3,22	-0,4900	-0,1178	0,8334
Glóbulos_rojos	x10 ⁶ /μl	A	12	6	2,89	0,44	0,18	2,24	2,89	3,39	2,83	1,05	2,86	-0,2203	-1,1831	0,9942
Glóbulos_rojos	x10 ⁶ /μl	B	0	6	3,31	0,16	0,06	3,06	3,325	3,5	3,31	1,20	3,31	-0,4402	-0,8271	0,9974
Glóbulos_rojos	x10 ⁶ /μl	B	6	6	3,10	0,17	0,07	2,83	3,16	3,26	3,10	1,13	3,10	-0,7243	-0,9344	0,9376
Glóbulos_rojos	x10 ⁶ /μl	B	12	6	3,17	0,17	0,07	2,94	3,205	3,39	3,16	1,15	3,16	-0,1944	-1,1573	0,9367
Hematocrito	%	A	0	6	31,83	4,31	1,76	28	30	40	31,41	3,45	31,61	1,2911	0,2721	0,5250
Hematocrito	%	A	6	6	25,33	5,24	2,14	17	26	31	24,30	3,21	24,84	-0,4985	-0,9452	0,9995
Hematocrito	%	A	12	6	19,50	4,32	1,77	14	18,5	25	18,71	2,95	19,10	0,1626	-1,4088	0,9371
Hematocrito	%	B	0	6	27,67	2,07	0,84	24	28	30	27,53	3,32	27,60	-0,8563	-0,1816	0,9067
Hematocrito	%	B	6	6	22,00	2,45	1,00	18	23	24	21,75	3,09	21,88	-0,8050	-0,9600	0,5500
Hematocrito	%	B	12	6	21,00	0,63	0,26	20	21	22	20,98	3,04	20,99	0,0000	0,0000	0,5176
Hemoglobina	g/dl	A	0	6	10,00	1,27	0,52	9,2	9,5	12,5	9,89	2,30	9,94	1,5331	0,6978	0,6447
Hemoglobina	g/dl	A	6	6	8,18	1,75	0,71	5,5	8,55	10,1	7,83	2,08	8,01	-0,4791	-1,1235	0,9949
Hemoglobina	g/dl	A	12	6	6,53	1,27	0,52	4,8	6,35	8,1	6,32	1,86	6,43	0,0043	-1,3356	0,9810
Hemoglobina	g/dl	B	0	6	9,30	0,72	0,29	8,1	9,35	10,3	9,25	2,23	9,28	-0,4185	-0,2207	0,9249
Hemoglobina	g/dl	B	6	6	7,52	0,40	0,16	7	7,45	8,1	7,50	2,02	7,51	0,2224	-1,0889	0,9587
Hemoglobina	g/dl	B	12	6	6,90	0,15	0,06	6,8	6,85	7,2	6,90	1,93	6,90	1,4142	0,5000	0,5176
Leucocitos	x 10 ³ /μl	A	0	6	16016,67	4958,39	2024,26	8300	15800	23100	14489,52	9,64	15295,53	-0,1603	-0,5639	0,9728
Leucocitos	x 10 ³ /μl	A	6	6	33150,00	15068,48	6151,68	19100	26450	59600	28793,01	10,33	30732,14	0,9805	-0,4684	0,5898
Leucocitos	x 10 ³ /μl	A	12	6	20366,67	4113,23	1679,22	16500	19050	25900	19717,00	9,91	20032,79	0,4053	-1,5583	0,7948
Leucocitos	x 10 ³ /μl	B	0	6	10300,00	2655,56	1084,13	5600	10500	13700	9539,00	9,21	9954,00	-0,7347	0,0099	0,7007
Leucocitos	x 10 ³ /μl	B	6	6	12733,33	4052,98	1654,62	7800	12600	18600	11648,20	9,41	12186,38	0,1930	-1,1681	0,9902
Leucocitos	x 10 ³ /μl	B	12	6	19083,33	4000,71	1633,28	13600	19850	24700	18351,34	9,84	18721,41	-0,0647	-1,0645	0,9964
plaquetas	x10 ³	A	0	6	318333,33	145792,55	59519,56	155000	286500	506000	264854,22	12,58	290455,86	0,3032	-1,4961	0,9745
plaquetas	x10 ³	A	6	6	297883,33	32493,72	13265,50	236000	305000	329000	294472,43	12,60	296256,99	-1,2708	0,3895	0,6459
plaquetas	x10 ³	A	12	6	280000,00	132533,77	54106,68	164000	233500	531000	243421,61	12,47	259254,71	1,2802	0,2653	0,8258

plaquetas	x10 ³	B	0	6	500000,00	87904,49	35886,86	371000	534500	593000	485708,66	13,11	493063,75	-0,5520	-1,2961	0,8398
plaquetas	x10 ³	B	6	6	272500,00	48467,51	19786,78	226000	259500	333000	265654,65	12,50	269004,49	0,3488	-1,6080	0,8936
plaquetas	x10 ³	B	12	6	318166,67	32786,68	13385,11	274000	318000	362000	315330,89	12,67	316750,62	-0,0036	-1,2369	1,0000
albumina	g/dl	A	0	6	1,84	0,09	0,04	1,68	1,875	1,94	1,84	0,61	1,84	-0,9378	-0,2379	0,6977
albumina	g/dl	A	6	6	2,00	0,13	0,05	1,88	1,95	2,16	2,00	0,69	2,00	0,5430	-1,5051	0,7903
albumina	g/dl	A	12	6	2,22	0,08	0,03	2,1	2,22	2,3	2,22	0,80	2,22	-0,4369	-0,8728	0,9887
albumina	g/dl	B	0	6	1,91	0,05	0,02	1,86	1,9	1,99	1,91	0,65	1,91	0,4207	-1,3884	0,8915
albumina	g/dl	B	6	6	2,07	0,18	0,07	1,83	2,055	2,32	2,05	0,72	2,06	0,1271	-1,1533	0,9875
albumina	g/dl	B	12	6	2,34	0,27	0,11	2,1	2,28	2,87	2,32	0,84	2,33	1,3989	0,5732	0,4619
colesterol	mg/dl	A	0	6	183,00	19,06	7,78	163	181	205	181,36	5,20	182,18	0,1139	-1,7554	0,8932
colesterol	mg/dl	A	6	6	273,83	122,05	49,83	139	276,5	466	228,98	5,52	250,82	0,3678	-0,9153	0,9933
colesterol	mg/dl	A	12	6	251,00	18,99	7,75	218	255,5	267	249,72	5,52	250,37	-0,8528	-0,5419	0,8367
colesterol	mg/dl	B	0	6	206,50	42,46	17,34	165	197	275	199,85	5,31	203,06	0,6275	-0,9281	0,8897
colesterol	mg/dl	B	6	6	295,67	37,18	15,18	243	293	344	291,71	5,68	293,69	-0,0331	-1,1281	0,9868
colesterol	mg/dl	B	12	6	273,17	52,74	21,53	218	260	354	265,27	5,60	269,11	0,5250	-1,1575	0,9813
creatinina	mg/dl	A	0	6	0,64	0,06	0,02	0,58	0,62	0,72	0,64	-0,45	0,64	0,4989	-1,3937	0,8908
creatinina	mg/dl	A	6	6	0,52	0,07	0,03	0,4	0,545	0,58	0,51	-0,66	0,52	-1,0959	-0,1636	0,7116
creatinina	mg/dl	A	12	6	0,51	0,07	0,03	0,43	0,495	0,64	0,50	-0,68	0,51	1,0018	0,2172	0,7114
creatinina	mg/dl	B	0	6	0,59	0,11	0,04	0,52	0,56	0,8	0,58	-0,53	0,59	1,4711	0,6168	0,6189
creatinina	mg/dl	B	6	6	0,43	0,10	0,04	0,31	0,42	0,54	0,40	-0,88	0,41	0,0616	-1,6562	0,9711
creatinina	mg/dl	B	12	6	0,49	0,05	0,02	0,42	0,495	0,55	0,48	-0,72	0,49	-0,1982	-1,1957	0,9932
FAS	IU/l	A	0	6	354,83	74,43	30,39	222	366,5	423	338,33	5,85	347,19	-0,9267	-0,2430	0,9662
FAS	IU/l	A	6	6	537,83	132,04	53,90	353	567	696	507,94	6,26	523,26	-0,2999	-1,3338	0,9770
FAS	IU/l	A	12	6	355,67	50,96	20,80	277	363,5	417	349,17	5,86	352,48	-0,3783	-1,0352	0,9389
FAS	IU/l	B	0	6	456,50	85,97	35,10	357	430	585	443,84	6,11	450,01	0,4901	-1,1612	0,7213
FAS	IU/l	B	6	6	484,33	40,07	16,36	440	478	556	481,73	6,18	483,01	0,8983	-0,1468	0,8859
FAS	IU/l	B	12	6	482,50	54,78	22,36	386	489	549	476,78	6,17	479,73	-0,7698	-0,1475	0,8468
glucosa	mg/dl	A	0	6	95,83	10,23	4,17	82	96,5	109	94,91	4,56	95,37	-0,0991	-1,3028	0,9998
glucosa	mg/dl	A	6	6	83,00	12,39	5,06	73	77,5	106	81,67	4,41	82,30	1,2133	0,0062	0,6807
glucosa	mg/dl	A	12	6	89,00	7,18	2,93	76	90,5	97	88,48	4,49	88,75	-0,9575	-0,0303	0,9249
glucosa	mg/dl	B	0	6	106,50	20,17	8,23	86	105,5	134	103,39	4,65	104,92	0,1875	-1,5869	0,9024
glucosa	mg/dl	B	6	6	125,83	12,32	5,03	111	127,5	144	124,83	4,83	125,33	0,1013	-1,0627	0,9635

glucosa	mg/dl	B	12	6	87,00	6,99	2,85	78	88,5	94	86,52	4,46	86,76	-0,2545	-1,6596	0,8012
GOT	IU/l	A	0	6	17,67	12,08	4,93	6	14,5	38	12,00	2,67	14,50	0,7620	-0,7202	0,9832
GOT	IU/l	A	6	6	17,67	9,42	3,84	5	16,5	32	12,54	2,72	15,22	0,2292	-0,8711	0,9820
GOT	IU/l	A	12	6	25,50	13,37	5,46	13	22	49	20,91	3,13	22,97	0,9146	-0,4127	0,9515
GOT	IU/l	B	0	6	31,33	12,31	5,02	16	30	50	27,28	3,38	29,29	0,3174	-1,0119	0,9996
GOT	IU/l	B	6	6	16,67	7,94	3,24	6	16	27	12,94	2,70	14,85	-0,0098	-1,3691	0,9298
GOT	IU/l	B	12	6	29,83	11,62	4,74	20	24,5	47	26,74	3,34	28,15	0,6858	-1,3413	0,5387
GPT	IU/l	A	0	6	14,50	4,85	1,98	8	14	20	13,06	2,62	13,79	0,0231	-1,3614	0,9625
GPT	IU/l	A	6	6	11,17	5,34	2,18	3	11,5	18	7,92	2,27	9,72	-0,2819	-0,9536	0,9999
GPT	IU/l	A	12	6	16,00	8,00	3,27	9	13	27	13,22	2,67	14,47	0,5571	-1,4604	0,7920
GPT	IU/l	B	0	6	62,50	59,83	24,42	10	52	160	22,93	3,63	37,62	0,6163	-0,9650	0,7683
GPT	IU/l	B	6	6	31,17	19,41	7,92	10	30,5	54	20,53	3,24	25,49	0,0470	-1,7843	0,8958
GPT	IU/l	B	12	6	13,00	11,05	4,51	6	9	35	9,16	2,35	10,52	1,6037	0,8581	0,3861
proteinas_totales	g/dl	A	0	6	4,04	0,31	0,13	3,61	4,005	4,55	4,02	1,39	4,03	0,3674	-0,4838	0,9632
proteinas_totales	g/dl	A	6	6	3,85	0,35	0,14	3,47	3,83	4,33	3,82	1,34	3,84	0,1921	-1,3272	0,9865
proteinas_totales	g/dl	A	12	6	4,02	0,09	0,04	3,86	4,035	4,14	4,02	1,39	4,02	-0,5612	-0,3640	0,9930
proteinas_totales	g/dl	B	0	6	3,98	0,31	0,13	3,48	4,07	4,3	3,96	1,38	3,97	-0,6563	-0,9304	0,9760
proteinas_totales	g/dl	B	6	6	4,51	0,60	0,25	4,02	4,335	5,65	4,45	1,50	4,48	1,2563	0,2204	0,8538
proteinas_totales	g/dl	B	12	6	4,14	0,56	0,23	3,74	3,895	5,21	4,09	1,41	4,11	1,3703	0,3367	0,6765
Urea	mg/dl	A	0	6	15,88	8,71	3,56	0,3	17	27	1,66	2,24	9,35	-0,7882	0,0986	0,6818
Urea	mg/dl	A	6	6	48,33	20,37	8,32	33	38,5	87	43,40	3,82	45,52	1,3338	0,2361	0,4795
Urea	mg/dl	A	12	6	39,50	6,80	2,78	33	36,5	49	38,60	3,66	39,04	0,5696	-1,4416	0,8340
Urea	mg/dl	B	0	6	32,67	7,06	2,88	23	32	45	31,45	3,47	32,05	0,6020	0,0767	0,5930
Urea	mg/dl	B	6	6	28,33	12,09	4,94	13	25	48	24,10	3,27	26,19	0,5235	-0,6511	0,7536
Urea	mg/dl	B	12	6	29,67	7,99	3,26	17	31	40	27,52	3,36	28,65	-0,3917	-0,7586	0,9976

5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

De acuerdo a los resultados obtenidos y basándonos en sus características físico-químicas, podemos asegurar que el metronidazol cuando es administrado a la madre a la dosis indicada se elimina por la leche materna conjuntamente con sus metabolitos activos. A través de la lactancia llega al neonato pudiendo resolver la diarrea por Giardias en 48 h sin ocasionar efectos adversos o indeseables en los cachorros. Esto se contrapone a lo recomendado en personas, donde se suspende la lactancia cuando la madre es tratada con este fármaco, por considerarse tóxico para el bebé (Aurenty y col. 2010), contraponiéndose también a otros autores que establecen que está contraindicado el tratamiento con metronidazol durante la lactancia (Plumb Donald, 2010). Con este trabajo hemos comprobado que el metronidazol no es perjudicial en la lactancia en caninos, lo que quedó demostrado mediante el seguimiento de estos cachorros desde el primer día de tratamiento hasta concluir el correspondiente plan sanitario a los 4 meses, e incluso más allá en el tiempo, ya que en la actualidad los sigo atendiendo.

Como conclusión final, podemos considerar a la lactancia un método indirecto de tratamiento y control de las diarreas neonatales ocasionadas por Giardias sin efectos adversos para los cachorros ni para la madre.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Aurenty Lisbeth; López, M.G.; Ferraro, S.A.; Troncone, Vancampenhound, M.I. 2010. Tratamiento antiinfeccioso de diarreas en pediatría. Archivos Venezolanos de puericultura y pediatría. vol.73 nº1
2. Baruta, D.A.; Ardoino, S.M; Marengo, M.L. Causas de Diarreas en Perros y Gatos. Anuario 2001. Facultad de Ciencias Veterinarias .Universidad de La Pampa. Cátedra Enfermedades Infecciosas.
3. Bendersky, Andrés; Menéndez, Daniel. 2001. Metronidazol: una visión integral. Rev.Fac.Med. UNAM vol44 no.6 Pag: 255-258.
4. Contreras Muñiz Flor María; Carrillo Olivas Laura-Lugo Adriana I; Salas Ramírez David; Escudero González Eduardo. 2013. *Giardia Lambia* ¿Qué es? Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Instituto de Ciencias Biomédicas, Parasitología.

5. Gómez Gallego, C.; Pérez Conesa, D.; Periago Castón, M, J.; Ros Berruezo, G. 2009. Compuestos Funcionales de la Leche Materna. Enfermería Global n.16 Murcia jun.
6. Gómez, D., Sosa I., Gómez, E. 2009. Eficacia de Una Combinación de Sulfadimidina, trimetoprim y sulfato de atropina (HEFROTRIM 120) contra Giardiasis en perros. Rev. Salud Anim.v.31 n.1
7. Grundy Sophie A. Department of Population Health and Reproduction, School of Veterinary Medicine, University of California. Vet Clin Small Anim 36 (2006)443-459
8. Hernández Aguilar M.T.; Talayero Paricio, J.M.; Palomares Sánchez, M; Soto Beseler, B; Muncharaz Benilloch, M.J. 2009. Uso de antibióticos y lactancia materna. Rev. Quimioter 2009; 22(4):180-189.
9. Klein, R.P.; Machado, L.P; Lourenço, M.L.G.; Takahira, R.; K Lopes, R.S.; Ferreira, H; Moutinho, F.Q; Martins, R.R.; Silveira, V.F. 2014. Inmunidad celular en Caninos Neonatos-do Nascimento ao 45 º dia de idade. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinaria e Zootecnia. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec. vol.66 no.3
10. López Trica, José Manuel. 2006. Tricomoniasis Vaginal - Universidad de Zaragoza. Medicamentos y leche materna. Hospital "Ramón Sarda" –Rev. Hosp. Mater. Infantil vol25nº3, 2006.
11. Mena Díaz Wilmary. 2013. Propiedades químicas de la leche en diferentes especies. Monografias.com. Zaraza, Estado Guárico, .Venezuela.
12. Papich, Mark G. 2013. Metronidazole, Metronidazole Benzoate. Saunders Handboock of Veterinary Drugs Small and Large Animal –Third Edition. Edit. ELSEVIER SANDERS. pag: 505-507.
13. Plumb Donald. 2010. Metronidazol. Plumb, Manual Farmacológico veterinario. Pharm, D. pag: 739-741. Sexta edición.
14. Rivera María, de la Parte. María A., Hurtado Pilar, Magaldi Luis; Collazo, María. 2002. Giardiasis Intestinal Mini Revisión. Investigación clínica v.43 n.2
15. Rodríguez Pérez, Fructuoso; González Navarrete, Maily. 2008. Actualización bibliográfica acerca de algunos aspectos relacionados con la giardiasis como entidad parasitaria. Facultad de Medicina Veterinaria REDVET: 2008 Vol.IXNº2.

16. Ruiz Silva María Dolores, Ana Rosa Frometra Hierrezuelo, María García Martínez, Ángel Alfonso Ximelis Morales, Julia Cobas Ruiz. Actualización Terapéutica sobre diarrea Persistente. 2009. Rev. Cubana de Pediatría v.81
17. Steeve Giguère et al. 2013. Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine Fifth Edition. Section II: Classes of Antimicrobial Agent. pag: 319-321.
18. Sophie A. Grundy, Vet. Clin. Small Anim 36 (2006)443-459. Clinicas Veterinarias- Medicina de Pequeños Animales-Fisiología del neonato clínicamente relevante.
19. VICH. VMP. GL 43. Guideline on Target Animal Safety for Veterinary Pharmaceutical Products. 2008.
20. VICH. VMP. GL9. Good Clinical Practices. 2000