

**RESUMEN SOBRE LOS AVANCES EN EL ESTUDIO DE LA CARACTERIZACION DEL SINDROME  
PARAPLEJICO BOVINO**

**Conferencistas: Claudio Chicco y Tiburcio Linares**

**Moderador: Ernesto Hurtado**

## RESUMEN SOBRE LOS AVANCES EN EL ESTUDIO DE LA CARACTERIZACIÓN DEL SÍNDROME PARAPLEJICO BOVINO

Claudio Chicco y Tíburcio Linares. Programa SPB:MIG-Convenio MAC/PDVSA, Maracay. UCV-FCV. Maracay.

### 1. INTRODUCCIÓN

La producción bovina de carne en Venezuela, que se localiza esencialmente en la región de los llanos, es básicamente una actividad de tipo pastoril, y el aporte de nutrientes está asociado a la fertilidad del suelo, calidad y disponibilidad de la biomasa vegetal y sistemas de manejo del pastizal y del hato ganadero. Debido a que los sistemas de producción son extensivos, con poca intervención del hombre y de tecnologías, la nutrición de los bovinos está estrictamente ligada a la disponibilidad cualitativa y cuantitativa del forraje, que, además de la fertilidad del suelo, depende también de la estacionalidad y precipitación pluvial.

En los últimos años, una enfermedad conocida como "Síndrome Parapléjico de los Bovinos" (SPB) se ha venido extendiendo, en forma alarmante, en las zonas ganaderas de los llanos centrales y orientales del país.

Actualmente, se estima que la enfermedad afecta a unos 10 millones de hectáreas que tienen capacidad de sustentación para unos 4 millones de bovinos, con un índice de mortalidad de 5-25% de los animales a riesgo, particularmente hembras gestantes y lactantes.

El SPB ha puesto en evidencia el deterioro de los niveles nutricionales de los llanos, la baja capacidad de respuesta de los servicios de asistencia técnica y, fundamentalmente, la limitación de recursos para la investigación integral de los problemas de la región. En un convenio entre el MAC y PDVSA, ésta última acordó en aportar, a través de un convenio de cooperación, la capacidad gerencia y los recursos financieros a la UCV, IVIC y FONAIAP, para conducir un programa de investigación interdisciplinario y de transferencia, con los siguientes objetivos:

- Determinar la etiopatología y controlar y prevenir el SPB
- Caracterizar, controlar y prevenir otras patologías
- Mejorar los sistemas de producción
- Determinar la economía del mejoramiento tecnológico
- Mejorar la capacidad institucional para la investigación
- Realizar la transferencia de tecnología, y
- Promover la asistencia técnica

Dentro del marco del Convenio MAC/PDVSA, el Programa Síndrome Parapléjico de los Bovinos y Mejoramiento Integral de la Ganadería (SPB:MIG) conduce proyectos de investigación y transferencia en Agroecología, Nutrición, Patología, Bioquímica y Biofísica, Tecnologías aplicadas a la producción, Agroeconomía.

En esta presentación se resumen algunos de los resultados del Programa en el área de la patología animal, específicamente de SPB. La autoría intelectual es propia de los investigadores que se reseñan en el análisis de los resultados de este documento.

## **2. CARACTERISTICAS FISIOGRAFICAS DE LAS SABANA DE VENEZUELA**

El 55% de la población bovina del país, y casi exclusivamente la dedicada a la producción de carne, se encuentra en las sabanas del país, las que corresponden a la formación vegetal del "BOSQUE SECO TROPICAL" (Holdridge, 1947).

Su superficie alcanza una extensión de 260.000 Km<sup>2</sup>, correspondiendo al 29% del territorio nacional, de los cuales aproximadamente 180.000 Km<sup>2</sup> (70 del total) se localizan en la región de los Llanos (Ramía, 1967), principalmente en los Estados Apure, Barinas y Portuguesa (Llanos Occidentales), Cojedes y Guarico (Llanos Centrales), Anzoátegui y Monagas (Llanos Nor-Orientales), parte Norte del Estado Bolívar y Delta del río Orinoco.

A fin de simplificación, las sabanas se clasifican en sabanas bien drenadas y sabanas mal drenadas o inundables, de acuerdo principalmente a la topografía y el drenaje de sus suelos con zonas transaccionales. Las sabanas bien drenadas corresponden a las sabanas de Trachypogon, y las mal drenadas o inundables a las del Paspalum fasciculatum y las del banco, bajío .estero, según la clasificación de Ramia (1967).

Las sabanas bien drenadas son las más comunes, representando el 65% del total de las sabanas del país y constituyen la región de mayor incidencia del SPB. Se encuentran principalmente en los Llanos Orientales (Monagas y Anzoáteguí), en los Llanos Centrales (Guárico y Cojedes), así como parte del Sur de Apure, Norte de Bolívar y del Territorio Federal Amazonas. En estas sabanas los suelos son fuertemente ácidos y con valores bajos de macronutrientes (Berroterán y col., 1984). Los valores de pH oscilan entre 5,44 y 4,41. Las dunas con suelos arenosos y los ejes con afloramientos de coraza presentan los pH más bajos.

Los niveles de aluminio intercambiable son mayores de 1 meq/100 g ed suelo en más del 60% de las muestras analizadas, lo cual representa una limitación en el aprovechamiento de los nutrientes del suelo. Los niveles de fósforo oscilan entre 3,04 y 2,91 ppm con un promedio de 4,82 ppm los cationes intercambiables son bajos en todos los paisajes donde predomina la textura franco-arenosa, lo que condiciona una baja retención de humedad superficial en estos suelos.

La composición química de la cubierta herbácea de las sabanas (Chicco y Godoy, 1990) revela bajos niveles de nitrógeno, deficiencias generalizadas de fósforo ( $\pm 0,08\%$ ) y sodio ( $\pm 0,04\%$ ), marginales de calcio ( $\pm 0,22\%$ ) y localizadas de cobre, zinc y cobalto. Además hay un exceso de hierro (300 ppm) y altos niveles de manganeso (140 ppm).

### **3. FLORA TOXICA**

Además del componente graminoide, leguminoso y arbustivo, en las sabanas se encuentra un gran número de plantas tóxicas o potencialmente tóxicas para el ganado, y el cuadro clínico puede a veces ser confundido con el del SPB. En el Programa (Tillet y col., 1991) de un total de 636 muestras botánicas, de las cuales 535 se han clasificado a nivel de familia, 358 a género y 205 a especie, 57 especímenes se están procesando para análisis fitoquímico y fisiológico, por considerarse plantas señaladas como tóxicas o sospechosas de serlo.

Entre estas se reportan los extractos acuosos de 11 especímenes que resultaron tóxicas en animales de laboratorio, destacándose dos especies de mayor interés, del punto de vista toxicológico, *Cynanchum montevidense*, conocida como "Borrachita", y *Arrabidaea bilabiata*, o "Barquí" o "Barquí de flor amarilla".

### **4. SÍNDROME PARAPLÉJICO**

#### **4.1. Consideraciones Generales:**

A nivel de productores y veterinarios de campo probablemente existen cuadros clínicos considerados en conjunto como Síndrome Parapléjico Bovino. Algunos de ellos pueden identificarse clínicamente, p.e., Rabia, Anaplasmosis, Babesiosis, Tripanosomiasis, Botulismo; otros mediante el examen clínico-patológico y hallazgos de autopsia, p.e., en las mismas enfermedades citadas anteriormente. En los casos remanentes que quedan luego que se descartan los ya nombrados existen animales que presentan paresia o paraplejía posterior de origen aún no bien conocido. En la literatura citada en textos básicos de medicina veterinaria se mencionan como "Síndrome de la Vaca Caída", pues puede tratarse de más de una enfermedad, dado que no existe una clasificación mejor y en Vainasla se le ha dado el término de Síndrome Parapléjico del Bovino.

Esta enfermedad ha ocupado la atención de productores, veterinarios en ejercicio, entes públicos como el MAC y FONAIAP; organizaciones gremiales como las Asociaciones de Ganaderos Regionales, en las áreas afectadas, la Federación Nacional de Ganaderos (FEDENAGA) y Profesionales Agropecuarios; de organismos de investigación y docencia como las universidades, el IVIC y el FONAIAP; organismos de cooperación entre el sector universitario y los productores como el Centro de Cooperación Tecnológica entre el Sector Productivo y las Universidades (CECOTUP) y el Círculo de Periodistas Científicos; de la Industria Petrolera de Venezuela (PDVSA) y de dirigentes políticos, gremiales o productores. Este interés se hace más patético e intenso a finales de los sesenta y principios de los ochenta que coincide con el pico de incidencia y mortalidad atribuidos a esta enfermedad.

#### **4.2. Antecedentes sobre posibles etiologías:**

Existen diferentes referencias que reportan hallazgos de vacas caídas desde finales de los años cincuenta y mediados de los setenta y más particularmente a inicios de los ochenta. Las primeras observaciones no presentan conclusiones sobre la etiología y son por tanto de naturaleza referencial. En cambio los reportes, luego de la segunda mitad de los años

setenta y principio de los ochenta, intentan identificar una etiología. Estas últimas actitudes pueden resumirse en cuatro direcciones. La primera señala como agente causal el *Tripanosoma vivax*; la segunda argumenta que la causa es carencial y se adopta una posición dogmática que incluso permea al MAC; la tercera sustentada vehementemente refiere que la causa del SPB es una tox í-infección por toxina botulinica producida por el *clostridium botulinum* y la cuarta trata de agentes de diferentes naturaleza.

#### **4.3. Incidencia:**

Desde los años de los sesenta existen referencias que hablan de la enfermedad y muerte de bovinos, particularmente, hembras preñadas, con el cuadro clínico de la cada caída. Esta incidencia cobra especial significación por la alta mortalidad que denuncian los productores y profesionales del agro, desde mediados de los años setenta. Las zonas más afectadas abarcan una extensión de unos diez millones de hectáreas de los Estados Apure, Anzoáteguí, Bolívar, CoJedes, Guaríco y Monagas, en las cuales pastan aproximadamente cuatro millones de bovinos. Berroterán (1984} identifica estas zonas como "sábanas de los llanos con suelos pocos fértiles" y reporta un mapa de su ubicación. La incidencia del SPB se le ha atribuido una enorme importancia económica tanto por el número de animales que mueren como por su valor potencial dada su capacidad productiva futura.

Los animales más afectados son hembras, tanto, vacas como novillas y mautas. Por lo general, se trata de vacas y novillas gestantes o de vacas recién paridas. Como fácilmente puede deducirse, en estos casos se trata de animales en condiciones fisiológicas de alta demanda en minerales, energía y proteínas.

En datos recopilados por el Programa SPB.MiG en los años 1989, 1990 y 1991, se ha podido registrar que los porcentajes de muertes por enfermedades que cursan con el síndrome de la vaca caída como son: SPB, rabia y Hematozoarios es, respectivamente, para Guarico de 8,9; 19,7 y 10,7% para los años 1990 y 1991 son para Apure de: 10,2; 9,8 y 14,4%, mientras que para Bolívar sólo se registraron datos del primer semestre 1990 y todo el 1991 siendo para SPB de 23,1% y para rabia 6,2% y no se reportan datos sobre hematozoarios.

Estos datos también indican que la mayor proporción de las muertes ocurren en los grupos étaeos de vacas, novillas y mautas que en los demás grupos (1320/2111 vs 791/2111).

En cuanto a la época del año, se observa que la mayor incidencia de SPB es el inicio de la época de lluvias (mayo, junio y julio) y al final de dicho período (septiembre, octubre y noviembre).

#### **4.4. Cuadro clínico en el SPB:**

Las manifestaciones clínicas presentes en animales afectados del SPB han sido reseñadas por diferentes autores (Bueno Meza y col., 1983; Chicco y col., 1984, 1985; Cruces, 1989; Medina de López, 1990; Garmendia y col., 1991), sin embargo, los veterinarios de campo adscritos al Programa SPB.MIG han efectuado observaciones adicionales que consideramos necesario

presentar en este trabajo. Por ello, se hará una descripción sistemática de la información contenida en la bibliografía existente y la propia del Programa, tratándola de adaptar a los objetivos de este trabajo. El cuadro Clínico a describir sería el siguiente:

- 1) Por lo general se presenta en novillas y vacas, entre 3 y 7 años de edad.
- 2) La condición corporal es considerada buena, es decir, se estima entre 6-7 de una escala del 1 al.
- 3) El estado fisiológico encontrado predominantemente es: horra gestante o en lactación.
- 4) Respecto al factor racial los animales más afectados son los de la raza Cebú y sus cruces; sin embargo, tal observación debe interpretarse cuidadosamente porque el tipo de animal predominante en áreas afectadas por el SPB es precisamente el Cebú y sus cruces.
- 5) La mayor incidencia de la enfermedad es al inicio de las lluvias (mayo-junio) y al final de ese período (octubre-noviembre).
- 6) La enfermedad se inicia pro incoordinación motora que dificulta la marcha, lo que hace que el animal esté "rezagado" cuando el rebaño se conduce a los corrales o se cambian de potrero. Esta incoordinación es notoria a nivel del tren posterior.
- 7) El signo clínicico que siempre es descrito y observado es el decúbito, por lo general, decúbito ventral o esternal. Igualmente, que el animal per sé o estimulado efectúa infructuosamente intentos por levantarse.
- 8) No se reportan alteraciones en los rangos de las constantes fisiológicas para: frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, pulso y temperatura corporal. También se registra que no hay alteración de los movimientos ruminales ni del tipo de movimientos respiratorios.
- 9) En cuanto a la conducta se registra que los animales se mantienen alertas, no hay alteración de la visión. La cabeza y cuello se mantiene en actitud normal, excepto que algunos reportes señalan posiciones diferentes p.e., cuello doblado con apoyo de la cabeza sobre la escápula o que la cabeza descansa sobre el suelo con el cuello extendido.
- 10) Las observaciones sobre el apetito y la sed son divergentes, algunos señalan que los animales mantienen el interés por el forraje, lo mastican e ingieren, así como, tienen sed e ingieren agua, si ambos sustentos les son suministrados. Esta observación también requiere ser cuidadosamente considerada porque las condiciones ambientales bajo las cuales se realizan estas exploraciones clínicas no permiten mayores confirmaciones o son aportadas por personal que no tiene suficiente entrenamiento para este tipo de exploración clínica.

- 11) Otro síntoma constante es que los animales tienen una reacción disminuida a la exploración de la sensibilidad en ambos miembros posteriores, en comparación a los anteriores. Estos reportes tienen una comprobación experimental, si bien limitada (se trata de un caso) efectuada por Sevcik y col., (1990) quien utilizando estímulos eléctricos (electromiografía) comprobó que los músculos largo vasto, semimembranoso y semitendinoso requerían un nivel de estimulación de hasta 10 veces más que el supraescapular en los miembros anteriores. Esta disminución o pérdida de la capacidad de conducción de los estímulos se le ha denominado paraplejía (denominación más comúnmente utilizada), hipo-estesia, ataxia o como concluye Sevcik y col., (1990); "mas que una paraplejía se trata de una combinación de paraplejía con hipoalgesia".
- 12) La mayoría de las cifras clínicas no reportan alteración o ausencia del reflejo deglutorio, como tampoco midriasis ni protusión de la lengua.
- 13) Pocas observaciones se reportan sobre si existen micciones frecuentes, o sobre defecaciones y características de las heces. Algunos clínicos reportan haber observado micciones frecuentes, otros que las heces eran secas cubiertas de moco o que no presentaban alteración.
- 14) No disponemos de datos suficientes para una descripción del cuadro evolutivo del SPB una vez que el animal cae en decúbito. Sin embargo, los veterinarios de campo señalan que los animales por lo general mueren en el lapso de 72 a 96 horas, aún cuando también se reportan casos de animales que sobreviven más allá de este lapso, especialmente si se les proporciona sombra y agua. El proceso antes de la muerte no está bien descrito, se menciona que el animal se postra, cae en decúbito lateral, hay signos de "pedaleo" y luego de agonía hasta la muerte.
- 15) Respecto al tratamiento hasta ahora no existen reportes sobre ninguna terapia satisfactoria. Se menciona que con fluidoterapia y antiácidos es posible prolongar la vida, pero no se pueden esperar resultados satisfactorios de recuperación una vez que el animal cae en decúbito.
- 16) las autopsias realizadas por Marín y col., entre 1981 y 1985; Chicco y col., 1984, que abarcan un universo de 298 animales, las realizadas (n=327) por Medina de López (1990) y las realizadas por el Programa SPB: MIG (n=30) indican que no se encontraron lesiones macroscópicas relevantes, excepto la presencia de cuerpos extraños (huevos, piedras pedazos de hierro o madera) en rumen y reddecilla. Algunos reportes señalan compactación del librillo. Otros congestión de las envolturas cerebrales, pero tales alteraciones no son consistentes en todos los casos de SPB. Respecto a estudios histopatológicos Marín y col., citado por Chicco y col., (1984) reportan que la hemosiderosis es frecuente en bazo, que la degeneración parenquimatosa del hígado es eventual, que la nefrocalcinosis es eventual en riñón y que en músculo estriado la degeneración de Zenker es eventual, también que los módulos parasitarios en intestino delgado son frecuentes, que la congestión en pulmones es eventual y la reabsorción ósea es rara. No reportar alteraciones en cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo, médula espinal o

nervios periféricos, como tampoco en suprarrenales, tiroides o paratíroides, Harrington (1986) reporta que en un caso considerado como SPB "las lesiones macro y microscópicas fueron consistente con parasitismo, hemoparásitos y sarcosporidiosis", y agrega que "no se encontró lesiones del sistema nervioso central".

En conclusión hasta el presente los resultados de las autopsias practicadas indican que no se observan lesiones macroscópicas que impliquen alteraciones de tejidos y órganos capaces de causar el cuadro clínico descrito y la muerte.

17) Desde el punto de vista de la patología clínica podemos resumir los siguientes hallazgos:

17.1 En material procedente de animales con SPB no se ha logrado aislar agentes bacterianos o virales (Chicco y col., 1985; Medina de López, 1990; Quintero de Suárez, 1985; Gallardo, 1991) y además de las autopsias practicadas no aparecen lesiones que pudieran relacionarse con infecciones. Sin embargo, ya hemos mencionado que los animales que pastan en las sabanas de áreas afectadas por SPB existen altos porcentajes de animales seropositivos a: brucelosis, leptospirosis y parásitos gastrointestinales (Programa SPB:MIG, 1991; Jelambi, 1991; León y col., 1991; De Moreno, 1991).

17.2 Respecto a análisis hematológicos y de química sanguínea veamos los resultados de diferentes estudios: Quintero de Suárez (1985), estudió animales de los hatos "El Sesenta" y "Agua Clara", ubicados en el Municipio Zaraza del Estado Guárico. Ella reporta las siguientes conclusiones: Los hematíes, en todos los casos, por debajo de lo normal. Hematocrito y hemoglobina con valores hacia los límites inferiores de los de referencia. Leucocitos aumentados. Neutrófilos con tendencia los límites superiores. Basofílos normales. Monocitos disminuidos. En cuanto a química sanguínea aporta los siguientes resultados: valores de glicemia hacia el límite inferior; calcio y fósforo por debajo del límite inferior; proteínas totales, albúmina y globulinas en valores promedios; bilirrubina total por encima del límite superior y la bilirrubina directa e indirecta también aumentadas. Chicco y col., (1984) reportan valores de química sanguínea de animales con SPB, encontrando los siguientes resultados: albúmina, fosfatasa alcalina, bilirrubina, creatinina, bilirrubina directa, glucosa, SGOT, SGPT, proteínas totales y ácido úrico, tenían valores promedios por encima del límite superior dado como referencia, mientras que BUN y Colesterol tuvieron promedios comprendidos en el rango de variación referencial. En el Programa SPB:MIG (1991) se efectuaron análisis de química sanguínea en 7 animales afectados de SPB y 75 clínicamente sanos, en un equipo de procesamiento directo ACÁ Dupont del Instituto de Medicina Experimental estudiados, indistintamente de su condición de sanos y enfermos y se indica el promedio, desviación standard, valor inferior y superior y los valores de referencia utilizados para comparación. Se observa que los valores de: colesterol, glucosa, fosfatasa alcalina, creatina-kinasa, SGOT, SGPT presentaron

promedios superiores al límite superior del valor referencia, mientras que las demás determinaciones como: albúmina, BUN, creatinina, proteína y ácido úrico no se encontró variación entre el promedio y el rango referencial.

De otra parte, no se dispuso de información de referencia para: triglicéridos, globulina e índice A/G y amilasa, Cuando se comparó enfermos de SPB contra sanos se encontró significancia estadística para: colesterol, creatinina, triglicéridos, creatina-kinasa y SGOT. Di Polo y col., (1991), reportan valores promedios para glucosa en animales controles (n=261) de  $49.899 \pm 1.301$  mg % y con SPB (n ± 6) de  $46.833 \pm 12.37$  utilizando contó rango de referencia 40-60 mg % y para creatinina en controles de  $1.72 \pm 0,03$  (n=224) y con SPB de  $1.47 \pm 0,07$  (n=6) y con rango referencial de 1.0-2.1 mg %.

En cuanto a resultados obtenidos para Na, K, Cl, Ca, P y Mg serán considerados más adelante en este mismo trabajo.

#### **4.5. Diagnóstico diferencial de enfermedades con sintomatología parecida al SPB:**

En el cuadro clínico del SPB existen síntomas de paraplejía, hípoalgesia o parálisis del tren posterior y decúbito, además el animal no presenta variaciones de las constantes fisiológicas. Estos signos clínicos también ocurren en otras enfermedades, razón por la cual conviene tenerlo presente para explorar síntomas específicos en cada caso que permitan un diagnóstico diferencial. Considerando estas similitudes y utilizando un trabajo reportado por linares y Márquez, (1992) se presenta una lista de enfermedades que cursan con: 1) Parálisis, decúbito o dificultad para que el animal se levante o pueda caminar y 2) trastornos del sistema nervioso central (SNC) en las cuales hay convulsiones, incoordinación, excitabilidad o desajustes de la conducta, 3) En otra parte se hace una descripción muy resumida de enfermedades tales como: La Borrachera, Hipocalcemia, Acetonemia, Tetania de los pastos, Botulismo, Deficiencias de fósforo, listeriosis, Babesiosis, Complejo de Encefalomiелitis Esporádica y Serosítis transmisible, Tripanosomiasis, Deficiencias de cobre. Rabia paralítica y luego el cuadro clínico de lo que se conoce como Síndrome Parapléjico. Se considera que en esta forma el lector interesado encontrará un cuadro comparativo que le permitirá percibir las diferencias sintomáticas entre una y otra enfermedad.

### **5, CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS**

#### **5.1. Minerales en hueso, suero, hígado y músculo:**

Como ya se ha señalado, las áreas de pastoreo bajo la Influencia del SPB presentan severas y generalizadas deficiencias de fósforo, así como también de sodio, cobre, zinc y ocasionalmente cobalto. Estas condiciones causan cambios en la concentración o función de metabolitos que a su vez afectan la estructura y el funcionamiento de órganos, tejidos y sistemas.

Siendo el fósforo el principal elemento limitante, la concentración en fluidos, tejidos y órganos es indicativo de la severidad de la deficiencia del elemento. El tejido óseo contiene el 99 y el 80%, respectivamente del calcio y fósforo total del organismo. El análisis de las costillas de los animales con SPB indica una disminución de la concentración del calcio y del fósforo, con valores promedio de 87.5 y 181 mg/cm<sup>3</sup>, respectivamente, muy inferiores a los índices de referencia de  $\pm 150$  mg/cm<sup>3</sup> de fósforo  $\pm 300$  mg/cm<sup>3</sup> de calcio (De Venanzi 1989). Estos valores son inferiores a los de animales aparentemente sanos de la misma zona bajo influencia del SPB (fósforo 125 mg/cc; calcio 258 mg/cc).

Igualmente hay una disminución de la densidad del hueso (1.35 g/cm<sup>3</sup>), manteniéndose constante la relación Ca/P en 2.08:1, relación óptima para el crecimiento y formación del hueso (Tejada, 1984). Esto último contradice los resultados de Marín y col., (1988) quienes encontraron un imbalance en la relación Ca/P de 3.72:1. Al comparar los valores hemáticos de ambos elementos entre animales aparentemente sanos y afectados por el SPB, en dos investigaciones independientes (Pulido y col., 1991; Di Polo y col., 1991) se encontró que los niveles de fósforo son más altos en los animales con SPB (4.76 vs 3.98 mg/100 ml; 6.12 vs 5.09 mg/100 ml) sin diferencias en los niveles de calcio, tanto total como iónico. La relación Ca/P en el plasma es ligeramente superior en los animales sanos (2 es el índice de referencia), siendo más baja en los animales con SPB, registrándose valores promedios de 1.83 y 1.62, según los diferentes investigadores (Pulido y col., 1991; Di Polo y col., 1991), esto debido a los niveles más altos de fósforo sérico en los animales con SPB.

Sí bien el sodio es deficiente en las pasturas, la concentración del elemento en el plasma, así como del potasio y cloro son adecuados, por los mecanismos de homeostasis que mantienen la constancia de estos elementos, esenciales para el mantenimiento del equilibrio ácido-básico del organismo.

En relación al zinc, el valor promedio está dentro de los límites normales, aún cuando existen marcadas deficiencias en los estados Guárico y Bolívar, lo que coincide con los bajos niveles del elemento encontrado en las pasturas de esas regiones (Faria, 1983); Chícoco y col., 1984).

Los valores de magnesio indican que los promedios de los animales aparentemente sanos son normales, 2.74 mg/100 ml según Pulido y col., (1991) y 2.38 según Di Polo y col., (1991). Sin embargo, los animales con SPB presentan valores significativamente inferiores en ambos estudios, 1.69 y 1.92.

En relación al cobalto se observa que todos los promedios obtenidos en las diferentes fincas están por encima de los niveles críticos (0.1 ppm). En cuanto a los animales con SPB, también presentan valores normales de 0.4 ppm. Sin embargo, en una finca del Estado Bolívar (Mi Tesoro) se diagnosticó clínicamente la deficiencia de cobalto, y los animales se recuperaron rápidamente con la suplementación mineral. Siendo el hígado el principal órgano de acumulación de cobalto en el organismo, el nivel hepático del elemento es un excelente indicador del estado nutricional del animal. Los valores de los Estados Apure, Guárico y Bolívar varían ampliamente y a

niveles marginales entre las fincas, siendo en algunas (El Caimán, la Piña) cercanos a los 50 ppm, valor considerado por algunos autores francamente deficiente. Los animales con SPB presentan un valor promedio de 85 ppm, cercano al valor crítico de 75 ppm señalado por Mc Dowell y col., (1977). En general, la mayoría de los animales analizados presentan valores de cobre cercanos a los niveles críticos, corroborando los informes sobre los niveles de cobre en los forrajes y suelos de los estados Guirico y Bolívar (Paria, 1983; Chicco y col., 1984), los cuales están por debajo de los valores mínimos fisiológicos aceptados en la literatura.

Por ser el molibdeno condicionante de la absorción, depósito y movilización de cobre, la determinación de la concentración en el hígado (Di Polo y col., 1991) señalan valores de aproximadamente 0,45 ppm, sin diferencias entre animales y con SPB.

Finalmente, siendo el músculo el órgano que aparentemente más caracteriza el SPB, se determinó el nivel de fósforo intramuscular (Pulido y col., 1991) de animales sanos y con diagnóstico clínico de SPB, encontrándose en la mayoría de estos últimos una elevación significativa en el contenido de fósforo en el glúteo o largovasto, cuando se compara con los respectivos testigos (17,33 vs 11.18 mM/g.p.h). Estos cambios podrían ser ocasionados por la condición de inmovilización, compresión e isquemia que originan micronecrosis a nivel muscular, así como también puede ser resultado de una alteración metabólica, con disminución de la utilización del fósforo para la producción de compuestos de alta energía.

## **5.2. Biónérgica:**

Una sensible forma de determinar los distintos status de microelementos es la medición de metaloenzimas dependientes de los elementos a analizar. Este fue el caso del cobre y la citocromo C. Oxidasa (CCO). La cual une cinco átomos de cobre, tres de los cuales son parte integral del mecanismo de transferencia electrónica de la enzima. Esta enzima es responsable por la utilización del oxígeno (más del 90% del total) en la cadena respiratoria para la síntesis de ATP (adenosintrifosfato) por oxidación, y posee una tasa de recambio de 8 días lo cual permite utilizarlo como indicador de los niveles crónicos del cobre. Los resultados reseñados a continuación corresponden al grupo de investigación de Di Polo (1991).

La cinética de la actividad de esta enzima se presenta bifásica definiéndose dos constantes de afinidad ( $K_{m1}$  y  $K_{m2}$ ) y dos velocidades de saturación ( $V_{max1}$  y  $V_{max2}$ ). El promedio general para  $K_{m1}$  en los animales testigos fue de  $0.56 \pm 0,05$ , no siendo diferentes a los obtenidos en los animales con SPB ( $0.61 \pm 0.23$ ). Igualmente  $V_{m1}$  tampoco es diferente entre los animales testigos y con SPB. Esto indica que la primera cinética de saturación de la enzima no se modifica en los animales controles con o sin suplementación mineral ni en los animales con SPB. Por otro lado, la  $V_{m2}$  es significativamente menor en animales con SPB, con promedios de  $468,98 \pm 21,8$  y  $149,82 \pm 30,4$ , respectivamente.

Es importante destacar que los datos obtenidos en animales enfermos son independientes de la zona geográfica donde se hallaron los animales, el tiempo de caída y edad de los mismos. Esto manifiesta un comportamiento anómalo de la enzima que puede determinar una disminución en la tasa de fosforilación oxidativa y por ende, en la tasa de producción de ATP, con obvias consecuencias bioenergéticas que serían más importantes en condiciones de stress fisiológicos. Para analizar esto se intentó una evaluación de la condición funcional de las mitocondrias hepáticas, obtenidas de animales testigos y con SPB, midiéndose dos parámetros: el ICR (índice de Control Respiratorio) y el cociente ADP/0 (ADP = Adenosin difosfato).

En los animales testigos se obtuvo un valor promedio para el ICR de  $3.09 \pm 0.21$ , indicativo de un buen funcionamiento de la fosforilación oxidativa. Para los con SPB el valor promedio se situó en 2.2 mostrándose disminuido, probablemente generado por daños a la membrana mitocondrial, trayendo como consecuencia una pérdida del potencial electroquímico de protones, el cual sufre la energía para la fosforilación.

En lo que respecta al cociente ADP/0, en los animales testigos, los valores promedios de las fincas muestreadas indican que no difieren significativamente de 3, sugiriendo un correcto funcionamiento de toda la cadena respiratoria. Para los SPB el promedio fue de 1.8 observándose un descenso en el cociente. Esto podría indicar daños en el ciclo de Krebs o modificación en las propiedades de permeabilidad de la membrana mitocondrial, generando un menor flujo electrónico necesario para la síntesis de ATP.

### **5.3. Neuroquímica:**

Como los animales afectados por el SPB presentan trastornos en la locomoción, particularmente a nivel del tren posterior, esto hace presumir la alteración a algunas vías nerviosas. La acción de las vías nerviosas es medida por sustancias químicas o neurotransmisores que son las catecolaminas y la acetilcolina. Los datos reportados a continuación corresponden al grupo de investigación de Lima y col., (1991).

#### **5.3.1. Concentración de catecolaminas en líquido-raquídeo (LCF) y médula espinal (ME):**

En el líquido cefalo-raquídeo se determinaron las monoaminas noradrenalina (NA), adrenalina (AD), dopamina (DA) y serotonina (SHT), así como los metabolitos de las mismas, el 3-metoxi-4hidroxifenilglicol (MHPG de NA), ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC, de DA), ácido homovanílico (HVA, de DA) y ácido 5-hidroindolacético (5 HIAA, de 5HT).

El hallazgo más resaltante y constante en las muestras analizadas fue el aumento significativo de la concentración de 5HIAA y la disminución de 5HT en los animales enfermos con respecto a los controles. El MHPG y la NA no fueron detectados en todos los animales enfermos aún cuando los

valores de Na tanto en LCR como ME son numéricamente disminuidos, inclusive su metabolito (MHPG) en LCR. El HVA no se modifica con respecto a los testigos.

### **5.3.2. Actividad de Acetilcolinesterasa en Médula Espinal:**

La actividad de la enzima catabólica de la acetilcolina (ACh) es mayor en los segmentos toracico y lumbosacro que en el cervical. El Km es menor en el segmento cervical con respecto a los otros dos segmentos. No se encontraron diferencias significativas con respecto al testigo, aun cuando los valores correspondientes a animales con SPB fueron constantemente inferiores.

Si bien las observaciones son preliminares, la disminución de la NA involucra una reducción de la enzima cobre dependiente, Dopamina-B-monooxigenasa, la que apoyaría aun más la participación de un componente nutriciqual en el SPB.

## **6. IMUNOLOGIA**

Los mecanismos de defensa de los organismos vivos incluyen fundamentalmente la participación de células sanguíneas, los fagocitos y los inmunocitos. Los primeros atacan y destruyen las bacterias y los inmunocitos actúan conjuntamente con los fagocitos en la protección del organismo. Hay dos tipos de infocitos, los producidos por la médula (linfocitos B) y los producidos por el timo (linfocitos T). De estos los B están asociados al sistema inmunológico en la forma de anticuerpos.

Recientes estudios han establecido que las deficiencias nutricionales particularmente de minerales (Suttle y Angus, 1976) reducen la capacidad de la respuesta inmunitológica, lo que puede demostrar mediante pruebas de inmunidad in vitro.

En bovinos se ha descrito que la Concanavalina A (ConA) soluble, estimula preferencialmente a los linfocitos T, mientras que la Fitoheماغlutinina (FHA) es mitogénica tanto para linfocitos T como para linfocitos B.

En una serie de experimentos (Pulido y col., 1991) se encontraron que los animales afectados por SPB exhiben un menor grado de respuesta que los testigos a fitohemaglutinina.

Los resultados de proliferación inducida por Concanavalina A, señalan también menor grado de respuesta en los animales enfermos que en los testigos.

Estos resultados sugieren que hay una dispersión de la respuesta de la inmunidad celular asociada al desarrollo de la enfermedad o concomitante con la misma.

## **7. ELECTROMIOFISIOLOGIA**

Siendo el tren posterior el cuadro dominante de la paraplejía, se realizaron registros electrofisiológicos preliminares en los cuartos

traseros, estimulando y registrando la respuesta del grupo muscular largo vasto, semímembranoso-semi-tendinoso mediante agujas insertadas percutáneamente. (Sevcik y col., 1990). Se aplicaron ondas cuadradas de una frecuencia de 0.1 Hz y amplitud variable.

El animal enfermo toleró estímulos de hasta 10 V en este paquete muscular sin mostrar mayor incomodidad. Los estímulos producían contracción leve a moderada según la intensidad. El registro máximo de actividad eléctrica extracelular compuesta se obtuvo con unos 10 V y fue de unos 4 mV de amplitud máxima. En forma similar se exploraron los cuartos anteriores. Para el efecto las agujas de exploración y registro se movieron al músculo supraescapular. La respuesta del animal a la estimulación en el supraescapular fue dramáticamente diferente a la respuesta observada en el posterior. Con tan sólo 3 V de estimulación el animal tenía reflejos de contracción que abarcaban hasta los músculos abdominales y producían una respuesta del orden de 8 a 10 mV. Si se intentaba subir la estimulación a 10 V el animal mugía, pateaba y trataba de incorporarse.

## **8. CARACTERÍSTICAS ULTRAESTRUCTURALES**

Debido a que el SPB cursa con una condición de paresia del tren posterior, se evaluó desde el punto de vista morfológico, las características del tejido muscular y nervioso. Los músculos estudiados fueron el Largo vasto, semi-tendinoso y el gastrocnemio, ambos con estructuras características de músculo esquelético. Los músculos analizados, provenientes de animales con SPB, no presentaron alteraciones aparentes, tanto a nivel del sistema contráctil de la fibra como a nivel mitocondrial. En los cortes de la sección longitudinal de la fibra, se observa sarcomeros (entre dos líneas Z), la línea M, Zona H, banda A, banda I y triadas del retículo sarcoplasmático sin presentar daños ultraestructurales aparentes. En los cortes transversales de las fibras, se observan las mitocondrias en buen estado, lo que es indicativo además de la buena preservación del tejido (Valero y col., 1991).

En relación al tejido nervioso, las muestras del nervio ciático estudiadas ultraestructuralmente en animales con diagnóstico de SPB, presentaron fibras mielínicas y amielínicas en buen estado, así como otras estructuras nerviosas (microtúbulos, mitocondrias, vesículas y núcleos) sin alteraciones aparentes. La capa mielínica presentó su estructura multilaminar característica, formada por líneas densas alternadas con espacios claros. Hay ciertas indicaciones anormales en las terminaciones nerviosas y placa motora del nervio ciático (Valero y col., 1991).

Los resultados del tejido muscular difieren significativamente de los reseñados por Medina de López (1990), quienes encontraron que el músculo de animales con SPB sufre un proceso degenerativo que afecta tanto las fibras musculares como su irrigación. Tal proceso se inicia en el sistema contráctil, sistema sarcotubular, mitocondrias, membrana plasmática basal, y culmina con la necrosis segmental de las fibras musculares.

## 9. TOXINOLOGIA

En animales afectados por el SPB, se pudo aislar y cristalizar, primero en músculo una fracción termoestable y ácido-resistente con tolerancia 6 N HCl por 12 h. a 120 C, con un peso atómico inferior a 3500., y que luego fue identificada en otros tejidos, particularmente sangre, mediante cromatografía de alta resolución (CLAR). El principio es tóxico en ratones por vía i-p. (íntroperitoneal) y las características químicas permiten descartar que el compuesto sea toxina botulínica o cualquier otro péptido (Sevcik y col., 1990).

En estudios efectuados en bovinos con SPB, se han demostrado que la concentración de toxina es máxima al momento de la manifestación clínica del proceso patológico y disminuye progresivamente con la evolución de la enfermedad, alcanzando niveles mínimos al momento de la muerte.

Desde el punto de vista toxinológico, el hallazgo de la toxina indica una vía digestiva como posible modo de intoxicación. Efectivamente se ha confirmado la presencia de la toxina en el contenido ruminal en bovinos y en cultivo mixto de bacterias anaeróbicas del rumen (Domínguez y col., 1991) presentando un patrón de resolución a 340 nm con un pico a las 11:5 minutos, lo que indica que la toxina bacteriana es idéntica a la que se encuentra en los diferentes tejidos.

Para afirmar mejor la relación entre la toxina y la enfermedad se requieren mayores estudios, particularmente sobre el origen del tóxico, y las diferencias entre animal con SPB y los sanos, así como los mecanismos de eliminación.

## 10. CONCLUSIONES

La evidencia de un cuadro clínico que cursa con las características de "vaca caída" de origen no infeccioso, tal como ocurre en el caso de la hipocalcemia, tetania de los pastos, etc., parece posible por los hallazgos de la investigación, particularmente en las áreas básicas de la bioquímica, neuroquímica, inmunología y toxicología, aún cuando todavía existen lagunas de información que dificultan el ensamblaje del concatenamiento de eventos que concluyen en una condición como la descrita para el SPB.

La hipofosfatemia no parece ser la causa primaria del proceso, aún cuando los animales sufren de una carencia severa del elemento con todas sus consecuencias a nivel de las estructuras óseas, función reproductiva, depravación del apetito que puede conducir a la intoxicación botulínica, y otras alteraciones metabólicas asociadas a la deficiencia del elemento.

Con alto grado de sustentación científica hay por lo menos dos funciones básicas alteradas del metabolismo animal:

- Trastorno mitocondrial que deprime la actividad de dos enzimas básicas del metabolismo energético, como la Citocromo C. Oxidasa y la Citrato Sintetasa;

- Alteración de una o posiblemente dos vías de conducción nerviosa, serotonina y noradrenalina, vinculadas con la actividad motora del animal.

Tratando de definir un patrón común que interrelacione los cambios bioquímicos, neuroquímicos, inmunológicos., etc., que se registran en los animales con SPB, hay un cúmulo de información que parece indicar al cobre como un elemento particularmente involucrado en el proceso patológico, lo que requiere comprobaciones adicionales. Finalmente, merece también consideración la presencia de altos niveles de la toxina bloqueadora de los canales de sodio, cuyo efecto, inducido a nivel de bovinos sanos, todavía no se conoce, así como el efecto de dosis subletales de toxina botulínica ; particularmente cuando se asocian con condiciones de stress nutricional a qué están sometidos los bovinos de la región.

## **BIBLIOGRAFÍA**

BERROTERAN, J.L., 1984. Relación suelo-forraje en sabanas de los llanos con suelos poco fértiles. VII Congreso de Ciencias del Suelo. Maracay Mimeo.

BUENO MEZA, J.A; Z. FLORES; J,A, BUENO PÉREZ y J.R. CUMANA. 1983, Informe sobre la ocurrencia de mortalidad de etiología desconocida en el Distrito Heres del Estado Bolívar. Mimeo. Enviado al MAC., Región Guayana. Junio 16. P.9.

CHICCO, C.F.; C. MARIN y A. CARNEVALI.1984. investigaciones realizadas por el Centro Nacional de investigaciones Agropecuarias sobre el Síndrome Parapléjico. Mimeo. p,3.

CHICCO, C,F; C, MARIN V A. CARNEVALI. 1985. Investigaciones realizadas sobre el Síndrome Parapléjico. Taller de Trabajo sobre SPB. Valle de La Pascua. Febrero 4-6. Mimeo. p. 26.

CHICCO, C.F. y SÜSMIRA GODOY DE LEÓN. 1990. Alteraciones metabólicas de la nutrición mineral. Curso Internacional sobre Nutrición mineral de Rumiantes a Pastoreo en Regiones Tropicales. Universidad del Zulia. Octubre 1990. p. 1-23.

BRUCES, H., J.M. 1989, Visión retrospectiva del desarrollo ganadero en la zona bajo estudio., En: Sistema Venezolano de Investigación y Desarrollo agrícola ante el caso del Síndrome Parapléjico. Tesis para optar al título Magíster Scientiarum. CENDES, UCV. Capítulo 2:61-86

DE MORENO, LÍBIA. 1991. Estudio sobre el estado sanitario, epidemiológico e inmunológico de los bovinos de ganadería extensiva en los Estados Apure, Bolívar y Guarico: Parásitos gastrointestinales: En: Memoria de la VI Reunión de la Comisión Central de Evaluación y Seguimiento. Ed. Programa SPB:mig-CONVENIO MAC/PDVSA. Proyecto: 3.4. Actividad: 3.4,3:26., (En prensa).

DE VENANZI, F.; E. PEÑA; C. ALFONZO y E. DE ANDREA. 1989. Contenido de fósforo, calcio y densidad en el hueso del ganado bovino en: Ciertos estados venezolanos. Su posible relación con el Síndrome Parapléjico. *Interciencia* 13(3):138-140.

DI POLO, R.; JULIA DE LA PEÑA; H. ROJAS y J.R. SERRANO. 1991. Características bioquímicas del Síndrome Parapléjico del Bovino. En: Memoria de la VI Reunión de la Comisión Central de Evaluación y Seguimiento. Ed. Programa SPB:MIG-CONVENIO MAC/PDVSA. Proyecto: 4.1:24. (En prensa).

DOMÍNGUEZ B., MARÍA G.; F. MICHELANGELO; M. LOVERA; J. BRITO; C. SEVCIK y P. SUÁREZ. 1991. Estudio de las condiciones microbianas del rumen en ganado vacuno afectado por el SPB. En: Memoria de la VI Reunión de la Comisión Central de Evaluación y Seguimiento. Ed. Programa SPB:MIG-CONVENIO MAC/PDVSA, Proyecto: 2.6:14. (En prensa).

FARIA, J. 1983. Concentraciones de nutrientes minerales en el suelo y en Los pastos nativos del Guarico Oriental. *Zootecnia Trop.* 1:11.

GALLARDO, AURA. 1991. Estudio sobre el estado sanitario, epidemiológico e inmunológico de los bovinos de ganadería extensiva de los Estados Apure, Bolívar y Guárico: Diagnóstico de las enfermedades bacterianas. En: Memoria de la VI Reunión de la Comisión Central de Evaluación y Seguimiento. Ed. Programa SPB:MIG-CONVENIO MAC/PDYSA. Proyecto 3.4. Actividad: 3.4.4:6. (En prensa).

GARMENDIA, J. GISEL PACHECO y NILDA YÜRIMA REINA M. 1992. El Síndrome Parapléjico. En: Aspectos de Sanidad Animal en ares afectadas por el Síndrome Parapléjico de los Bovinos, *Boletín* 2. (En prensa).

HARRINGTON, D.D. 1986. Investigación del Síndrome Parapléjico Bovino. En: Informe al MAC. Mimeo. p. 29. (Inglés).

HOLDRIDGE, L.R. 1947. Determination of world plant formations from simple climatic data» *Science* 65:367.

JELAMBI, F. 1991. Estudio sobre el estado sanitario, epidemiológico e inmunológico de los bovinos de ganadería extensiva de los Estados Apure, Bolívar y Guárico: Prevalencia serológica de la Leptospirosis. En: Memoria de la VI Reunión de la Comisión Central de Evaluación y Seguimiento. Ed. Programa SPB:MIG-CONVENIO MAC/PDVSA. Proyecto 3.4. Actividad 3.4. (En prensa).

LEON, A.E.; M. TORO B.; ANA Y. GUILLEN; MAGLENE SILVA; L.A. GARCÍA y R. ÚRBINA. 1991. Estudio sobre el estado sanitario, epidemiológico e inmunológico de los bovinos de ganadería extensiva, de los Estados Apure, Bolívar y Guárico: Hemoparásitos. En: Memoria de la VI Reunión de la Comisión Central de Evaluación y Seguimiento. Ed. Programa SPB:MIG-CONVENIO MAC/PDVSA. Proyecto: 3.4. Actividad: 3.4.3:12. (En prensa).

LIMA, LUCIMEY; B. DRUJAN (+) y MARY URBINA, 1991. Aspectos bioquímicos, fisiológicos, morfológicos y toxicológicos del Síndrome de Paraplejía Bovina, Estudio de las funciones neuroquímicas. En: Memoria de la VI Reunión de la Comisión Central de Evaluación y Seguimiento. Ed. Programa SPB;MIG-CONVENIO MAC/PDVSA, Proyecto 4.4, (En prensa)

LINARES, T. y N. MÁRQUEZ O, 1992, Cuadro clínico y diagnóstico diferencial de enfermedades con sintomatología parecida al SPB. En: Aspectos de Sanidad Animal en áreas afectadas por el Síndrome Parapléjico. Ed, Programa SPB:MIG-CONVENIO MAC/PDVSA. Boletín 2. (En prensa), ;;

LITTLEDIKE, E.T. 1976. Relationship of milk secretion to hypocalcemia in the dairy cows. J. Dairy Sci. 59:1947.

MARIN, C.; NANCY DE LOPEZ; A. LEON; J. ARAGOR; H. CASTAÑOS; LUISA DE ALVAREZ y A. SANDOVAL. 1981. Avances en el conocimiento de un Síndrome Parapléjico con Mortalidad en Mestizos Cebú del Estado Guárico relacionado con minerales. En: Revisión # 1564 del Jefe del Instituto de Investigaciones Veterinarias. Mimeo. p. 6.

MARIN, C.; NANCY DE LOPEZ; A. MARTINEZ; A. LEON; H. CASTAÑOS; LUISA DE ALVAREZ y A. SANDOVAL, 1982. Síndrome Parapléjico con alta mortalidad observado en bovinos híbridos de ciertas regiones de Venezuela. XII Congreso Mundial de Enfermedades del Ganado. Amsterdam. Vol. II:1163-1166.

MARIN, C.; NANCY MEDINA DE LOPEZ . 1985. El Síndrome Parapléjico. Venezuela Bovina, 11:7-11.

MARIN, C.; NANCY MEDINA DE LOPEZ; C. MARÍN (H); A. SÁNCHEZ; A. SANDOVAL; ELBA CAPO; LUISA DE ALVAREZ; R. OROLO, M; B; MUJICA y X. VIÑA, 1988. Evaluación de la Nutrición Mineral de la Red Trófica Suelo-Planta-Animal en áreas afectadas por el Síndrome Parapléjico Bovino. 38 Conv. Anual Asov. Maracay, Venezuela. p, 51 (Resumen).

MCDOWELL, L.R.y J.H. CONRAD. 1977, Trace Mineral nutrition in Latin America. World Anim. Rev. 24:24.

MEDINA DE LÓPEZ, NANCY, 1990, Contribución al estudio ultraestructural e histoquímico del músculo esquelético en el bovino normal y afectado por el Síndrome Parapléjico. Tesis para optar al título de Magister Scientiarum. FCV-UCV. p. 142.

PROGRAMA SPB;MIG, CONVENIO MAC/PDVSA. 1991. Estudio sobre el estado sanitario, epidemiológico e inmunológico de los rebaños bovinos de ganadería extensiva de los Estados Guárico. Bolívar y Apure. Prevalencia de la Brucelosis bovina en rebaños de ganadería extensiva. En: Memoria de la VI Reunión de la Comisión Central de Evaluación y Seguimiento. Ed. Programa SPB:MIG-CONVENIO MAC/PDVSA. Proyecto 3.4. Actividad 3.4.7, (En prensa)

PULIDO, MAGDALENA; F. PEÑA; SONIA TORRES y NOELINA HERNÁNDEZ. 1991. Evaluación de la respuesta inmune en bovinos de ganadería extensiva, afectados por trastornos de la nutrición mineral. En: Memoria de la VI Reunión de la Comisión Central de Evaluación y Seguimiento. Ed. Programa SPB:MIG-CONVENIO MAC/PDVSA. Proyecto: 3.4. Actividad: 3.4.10:36. (En prensa).

QUINTERO DE SUAREZ, C. 1985. Síndrome Parapléjico, Venezuela Bovina 1:10-12.

RAMIA, M. 1967. Tipos de sabana en los llanos de Venezuela. Boletín de la Sociedad Venezolana de Ciencias Naturales. 112.264.

SEVCIK, C.; J. BRITO; A. MIJARES y J.A. SAAVEDRA. 1990. Aspectos fisiopatológicos y toxicológicos del sistema neuromuscular del bovino. En:

Memoria de la III Reunión de la Comisión Central de Evaluación y Seguimiento. Ed. Programa SPB:MIG-CONVENIO MAC/PDVSA. Proyecto 4.2:6.

SUTILE, N.F. y K.W. ANGUS. 1976. Experimental copper deficiency in calf. J. Comp, Pathol, 6.686:595.

TEJADA, R. 1984. Evaluation of the Mineral Status of Cattle in specific regions in Guatemala. PhD Thesis. Institute of Food and Agricultural Sciences. Florida, University.

VALERO, PATRICIA; V. PARTHE y R. PADRÓN. 1991. Aspectos ultraestructurales del Síndrome Parapléjico de los Bovinos. En: Memoria de la VI Reunión de la Comisión Central de Evaluación y Seguimiento. Ed. Programa SPB:MIG-CONVENIO MAC/PDVSA. Proyecto 4.3:15. (En prensa).