

Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias Agropecuarias y Recursos Naturales
Escuela de Medicina Veterinaria



Trabajo de grado para optar al título de Doctor en Medicina Veterinaria

Evaluación del uso de antibioterapia y restricción alimentaria para el control y prevención de enteritis epizootica en conejos (*Oryctolagus cuniculus*) en Pedro Brand, República Dominicana

Presentado por:

Rosa Manuela De León Castillo 18-1577

Paola Fulcar Santana 18-1522

Asesores:

Lic. Mary Cruz Duran García, MSc.

Ing. Joaquín Caridad Del Rosario, MSc.

Santo Domingo, República Dominicana

2024

Agradecimientos

En primer lugar, deseo expresar mi más profundo agradecimiento a Dios, fuente de sabiduría y fortaleza, por brindarme la guía, la paciencia y la perseverancia necesaria para llevar a cabo este viaje académico y nunca desampararme.

Agradezco a mi familia por su apoyo inquebrantable, que ha sido un faro en los momentos de dificultad. A mis padres, Willis De León y Rosa Castillo, por su constante aliento y confianza en mi capacidad. A mi hermanos, Gary y Gabriela, por su apoyo incondicional y amistad. Esto también es suyo.

Mi sincero agradecimiento a un grupo de personas especiales: Juan Carlos Mejía, Alondra Thelusma, Juan José Febles, Gabriella Rosario y Luis Hernández, cuyo respaldo, comprensión y amistad han sido una luz constante de motivación y fortaleza en esta travesía. Sus palabras de aliento y compañía son un tesoro que valoro más allá de las palabras.

Una mención especial se dirige a mi compañera y amiga, Paola Fulcar. Su amor, paciencia y apoyo constante han sido un regalo invaluable a lo largo de este proceso. A través de todo, me ha impulsado a seguir adelante y crecer. Confío que este es el comienzo de su brillante futuro.

Luego, agradezco a nuestros asesores, Lic. Mary Cruz Durán e Ing. Joaquín Caridad, por su inestimable pauta y apoyo a lo largo de todo el proceso de investigación. Sus consejos expertos han sido esenciales para dar forma a este trabajo.

Agradezco al Instituto Dominicano de Investigaciones Agropecuarias y Forestales (IDIAF) por brindarme la oportunidad de realizar esta investigación. A la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU) y al Dr. José Hernández por proporcionar el ambiente académico necesario para el resto de mi carrera.

Este logro es el resultado de la colaboración de muchas personas e instituciones, y mi agradecimiento no tiene límites. Sus generosidad y aliento han dejado una huella imborrable en este proyecto y en mi vida.

¡Gracias a todos!

Rosa Manuela De León Castillo.

Mi familia y amigos siempre serán lo que me sostiene: todo mi esfuerzo y frutos se los dedico a mi madre Merenciana, que con su apoyo, atención, comprensión y cariño todos los días me mantiene sobre la tierra y me recuerda que todo es un proceso; a mi padre Hipólito, que trabajando incansablemente siempre veló por mi desarrollo educativo y mejores oportunidades; a mis hermanas y hermano: Naty, Cole, Pam y Jo, quienes he admirado toda mi vida y fueron las influencias del resultado en que me he convertido, de los que he aprendido tanto y que en conjunto con Flor y Edgar, estuvieron dándome siempre su apoyo incondicional y cuidando de mí; a mi sobrino Emma, que sin saberlo me impulsa a ser la mejor versión de mí misma y a quien espero hacer orgulloso de su tía.

Este logro también es de quienes el destino me dio para ser mi familia, Deni, Gabs, Luí, Cheto. Todos teniendo por siempre una parte importante de mi corazón, por ser mi núcleo de apoyo, mi lugar seguro y brindarme risa y consuelo en los mejores y peores momentos.

A mis tías, tíos, primas, primos, abuelos y abuelas, que siempre me tienen presente y han orado por mi bienestar y crecimiento profesional, ofreciéndome su amor y cariño.

Gracias a mi equipo en la fundación Pets Breeding Control, quienes me acogieron desde mis inicios, me dieron la oportunidad de aprender, confiaron en mi potencial y me acompañaron durante el camino para alcanzar esta meta.

A mi otra mitad, mi pilar y con la no hubiese podido lograr todo lo que hemos hecho, Rosita, quien me impulsaba a dar lo mejor de mí y nunca rendirme, a la que adoro muchísimo y con la que estoy agradecida de haber cruzado caminos. No puedo pensar en alguien mejor con quien compartir este logro.

A la facultad, a nuestros asesores, a los colegas que estimo, profesores valiosos y al IDIAF, gracias por ser parte del camino y convertirme en la profesional que pudo culminar este capítulo importante.

Por último, pero no menos importante, gracias a mis amigos de lejos y a mis isleños por enseñarme tanto y acompañarme más cerca de lo que creen.

Me debo a las personas a las que amo, este éxito es mío y de ustedes, ¡Gracias!

Paola Fulcar Santana.

Índice

AGRADECIMIENTOS.....	3
CAPÍTULO I: MARCO INTRODUCTORIO.....	7
I.1. Introducción.....	8
I.2. Objetivos de la investigación	9
I.2.1. Objetivo general.....	9
I.2.2. Objetivos específicos	9
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	10
II.1. Antecedentes	11
II.1.1. Antecedentes internacionales	11
II.1.2. Antecedentes nacionales	12
II.2. Generalidades de los conejos	12
II.3. Enteropatía epizoótica del conejo	14
II.3.1. Etiología	14
II.3.2. Factores de riesgo	15
II.3.3. Patogenia, sintomatología y lesiones.....	15
II.3.4. Diagnóstico	16
II.3.5. Control y prevención	16
i. Restricción alimentaria.....	17
ii. Uso de antimicrobianos	18
ii.A. Fumarato de tiamulina	18
ii.B. Bacitracina	21
CAPÍTULO III: MARCO EXPERIMENTAL.....	23
III.1. Localización de estudio	24
III.2. Metodología	24
III.2.1. Tipo de investigación y diseño experimental	24
III.2.2. Variables	25
III.2.3. Materiales	26

III.2.4. Fase experimental	26
Fase I: Preparación del pienso y selección de los animales	26
Fase II: Tratamiento experimental y recolección de datos	28
Fase III: Análisis de datos.....	28
CAPÍTULO IV: RESULTADOS.....	30
IV.1. Respuesta productiva de los animales	31
IV.1.1. Ganancia media diaria de peso.....	31
IV.1.2. Consumo medio diario de alimento.....	33
IV.1.3. Índice de Conversión Alimentaria	34
IV.1.4. Rendimiento de Canal.....	35
IV.2. Estado sanitario de los conejos	36
IV.2.1. Morbilidad y Mortalidad	36
IV.3. Evaluación económica.....	37
IV.3.1. Análisis Marginal.....	37
CAPITULO V: DISCUSIONES Y CONCLUSIONES.....	39
V.1. Discusiones.....	40
V.2. Conclusiones.....	42
V.3. Recomendaciones	42
CAPÍTULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44
CAPÍTULO VII: ANEXOS	47
Anexo I: Plantilla de monitoreo diario: consumo y peso.....	47
Anexo II: Tabla de monitoreo diario: mortalidad y morbilidad, desde día 5 hasta día 14 (presencia de signos).....	47
Anexo III: Lista de costo de materia prima para elaboración de alimentos octubre 2023.....	48

CAPÍTULO I: MARCO INTRODUCTORIO

I.1. Introducción

Los trastornos digestivos en conejos representan un importante problema económico y afectan negativamente a la productividad. Esto se debe a su alta tasa de mortalidad y enfermedad, especialmente durante el destete, lo que resulta en pérdidas económicas y un deterioro en los índices de producción. Una de estas patologías que causan grandes daños en las granjas, es la enteropatía epizootica del conejo (EEC), comúnmente conocida como "panza dura" o anteriormente llamada enteritis mucoide, un trastorno multifactorial que afecta a los conejos domésticos.

La EEC es considerada una de las patologías digestivas más comunes en Europa (Mora, 2020) pero se ha reportado en otras partes del mundo. Esta presenta un rango de morbilidad que puede variar entre 11 a 65% y de mortalidad se estima entre un 30 - 95% (Djukovic, *et. al.*, 2018); posicionándose dentro de las problemáticas de índole sanitaria de mayor gravedad en las explotaciones cunícolas.

Aunque está catalogada como una enfermedad multifactorial y con etiología aún desconocida, se ha vuelto un reto el establecimiento de protocolos para su prevención y control dentro de los centros agropecuarios. Uno de estos se conoce como antibioterapia y restricción alimentaria, debido a la asociación de la sintomatología con crecimiento bacteriano e impactación cecal (Szalo, *et. al.*, 2007 y Monfort, *et al.* 2014)

Diversas granjas de conejos en la República Dominicana han compartido o comentado las manifestaciones cíclicas características de la patología antes mencionada. Se ha obtenido valiosos conocimientos sobre estos patrones mediante la colaboración con técnicos y productores. Tal es el caso de la granja de conejos del Centro de Producción Animal (CPA) del Instituto Dominicano de Investigaciones Agropecuarias y Forestales (IDIAF), donde la presencia de esta patología ha reportado pérdidas importantes en la etapa de engorde.

Debido a la problemática que representa la enfermedad se ha desarrollado este estudio, evaluando distintos protocolos de prevención y control contra la EEC que incluyen combinaciones terapéuticas aplicando restricción alimentaria y antibioterapia. De este modo se ponen a prueba sistemas de manejo posibles y

su factibilidad de empleo para establecer un tratamiento que conlleve evitar pérdidas económicas y, asimismo, permita su repetición y evaluación en búsqueda de mejoras según los avances científicos a posteridad.

I.2. Objetivos de la investigación

I.2.1. Objetivo general

Evaluación del uso de antibioterapia y restricción alimentaria para el control y prevención de enteritis epizoótica en conejos (*Oryctolagus cuniculus*) en Pedro Brand, República Dominicana.

I.2.2. Objetivos específicos

- ~ Evaluar el efecto de antibioterapia y restricción alimentaria utilizados para el control y la prevención de la EEC sobre parámetros productivos de conejos en la etapa de engorde.
- ~ Analizar el efecto de la antibioterapia y restricción alimentaria utilizados para el control y la prevención de la EEC en el estado sanitario de conejos de engorde.
- ~ Determinar la factibilidad económica de la aplicación de antibioterapia y restricción alimentaria para el control y prevención de la EEC en conejos.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

II.1. Antecedentes

II.1.1. Antecedentes internacionales

Finzi *et. al.*, (2008), reportaron que a finales de los años 90 se registraron brotes de EEC con altos rangos de mortalidad en dos centros de producción cunícola en Viterbo, Italia, donde se documentó y publicó el tratamiento utilizado por 4 años. En ambos centros se utilizó un tratamiento profiláctico farmacológico consistente en una mezcla de Tiamulina y Apramicina por cuatro semanas luego del destete. Los resultados de ambos métodos fueron comparados por 5 años, concluyendo que la mortalidad, en promedio, se redujo de un 16.8% a un 8.5% mediante el uso de la profilaxis farmacológica.

Según Maertens *et. al.*, (2005), en una investigación llevada a cabo titulada como: “Efficacy study of soluble bacitracin (Bacivet S®) in chronically infected Epizootic Rabbit Enteropathy Environment”, luego de evaluar la eficacia de la bacitracina de zinc soluble en animales afectados por EEC, los resultados indicaron un índice de mortalidad menor a los 21 días del suministro del referido fármaco (12.6%), seguido por el grupo tratado por 14 días (13.6%); esto en comparación con el grupo control (26.6%).

En el año 2004, en un estudio mexicano realizado por Boisot *et. al.*, titulado: “Evaluation of the effectiveness of soluble bacitracin (Bacivet S) in drinking water compared to bacitracin in the feed (Albac), during an experimental reproduction of epizootic rabbit enteropathy syndrome” intentó determinar la efectividad de la bacitracina soluble en agua en comparación a la bacitracina en pienso. Los resultados demostraron que el grupo tratado con medicamento en pienso mostró un 5.3% de mortalidad, mientras que el grupo al que se le administró en agua tuvo una tasa de 7.1%, y un 11.9% de manera curativa. Esto comparado con el 33.3% de mortalidad que se presentó en el grupo control.

La Universidad de Toulouse, en Francia, Gidenne *et. al.*, (2012) llevaron a cabo un experimento donde 1984 conejos fueron evaluados bajo manejos de restricción alimentaria de 10%, 20%, 30% y 40% para el control de EEC. Los resultados arrojan que es posible llevar a término camadas de consumo con una restricción alimentaria cuantitativa, teniendo resultados significativos en la

baja de mortalidad y morbilidad, con una ganancia de peso relativamente buena en la reducción del 20% de alimento.

II.1.2. Antecedentes nacionales

Por otro lado, en la República Dominicana no se ha logrado identificar literatura que registre la búsqueda de opciones para el tratamiento y prevención de la enteritis epizootica del conejo por medio de la alimentación.

II.2. Generalidades de los conejos

Reino: *Animalia*

Filo: *Chordata*

Clase: *Mammalia*

Orden: *Lagomorpha*

Familia: *Leporidae*

Género: *Oryctolagus*

Especie: *O. cuniculus*

“Conejos” (*Oryctolagus cuniculus*) es el nombre común utilizado para los pequeños mamíferos pertenecientes a la familia *Leporidae*, orden *Lagomorpha*. Caracterizados por orejas y miembros largos, grandes patas traseras, cola corta y tupida.

Los conejos son de naturaleza herbívora, para asegurar su nutrición consumen grandes cantidades de plantas, por esto tienen tractos digestivos largos. Su dieta, consistiendo principalmente de pasto y hierbas que contienen alto contenido de celulosa, la cual es difícil de digerir (Varga, 2013).

Según Varga Smith (2013), las plantas masticadas son almacenadas en el ciego, estructura que contienen bacterias que digieren celulosa y producen vitamina B. Heces suaves se forman, estas pueden contener hasta cinco veces más nutrientes que las duras. Luego de excretadas, son consumidas y pre-digeridas. Esta doble digestión resulta en heces duras y este proceso es conocido como cecotrofia.

La apertura de la boca es pequeña. Como todos los lagomorfos, poseen tres pares de incisivos: dos superiores y uno inferior. Los premolares trabajan juntamente con los molares como única unidad (Litterio y Soledad, 2017).

En neonatos, el pH del estómago es de 5.0-6.5. Fuera un medio de cultivo ideal para bacterias de no ser porque se acidifica gracias a la producción de “aceite lácteo”, en respuesta a las enzimas digestivas contenidas en la leche materna. Alrededor de las 2 semanas de edad, los gazapos empiezan a adquirir flora intestinal comiendo los cecótrofos de las madres. Para las 6 semanas, la producción de aceite lácteo cesa; existe flora intestinal suficiente para fermentar la celulosa y el pH desciende (Litterio y Soledad, 2017).

El intestino delgado es relativamente corto. Para estimular la motilidad del intestino delgado, colon y recto las células endocrinas del duodeno secretan una sustancia denominada motilina. El íleon, que es la porción final del intestino delgado, termina en una dilatación llamada *sacculus rutundus*, la cual une íleon, colon y ciego. La válvula ileocecal dirige el quimo, la mezcla pastosa formada por los alimentos consumidos y jugos gástricos, hacia el ciego (Litterio y Soledad, 2017).

Anatómicamente el colon se divide en: ascendente, transverso y descendente, pero de manera funcional se dividen en proximal y distal. El colon proximal posee, de manera exclusiva, saculaciones que se delimitan por tres bandas musculares longitudinales y el giro cólico (*fusus coli*). La última es una estructura propia de los lagomorfos que actúa como un marcapasos, regulando el paso de la ingesta hacia el colon distal, controlando la motilidad cólica que producen las heces duras y blandas (Litterio y Soledad, 2017).

La motilidad cólica y la cecotrofia están reguladas por el sistema nervioso autónomo y la aldosterona, por lo que cualquier tipo de estrés aumenta la adrenalina, que puede inhibir la motilidad gastrointestinal y conllevar una estasis cecal y formación de cecótrofos anormales. (Litterio y Soledad, 2017).

II.3. Enteropatía epizoótica del conejo

II.3.1. Etiología

A pesar de que la etiología de EEC no está completamente determinada, los resultados de estudios realizados en base experimental como la inoculación vía oral de contenido intestinal de animales infectados en animales sanos, donde se obtuvo la replicación de la sintomatología de EEC (Szalo, *et. al.*, 2007), sugieren una gran importancia de la población bacteriana dentro de los roles causantes de la patología.

Dentro de los patógenos aislados en heces de animales afectados se encuentra principalmente a *Escherichia coli* y *Clostridium perfringens*, teniendo la toxina proveniente de *C. perfringens* una alta relación con las lesiones halladas regularmente en el tracto gastrointestinal tras la necropsia. Sin embargo, al inocular estas bacterias de manera aislada, no fue posible la reproducción de los síntomas de EEC (Mora, 2020).

En conjunto con estos patógenos existe una alta variación de otros ejemplares, es por esto que se ha comparado la muestra de múltiples cecótrofos para el análisis de la microbiota intestinal regular y la de animales con EEC establecida, encontrando así que la alteración de las proporciones es generalizada luego de que la patología está instaurada; sin embargo, solo la variación de una bacteria del género *Clostridium* pudo ser identificada al inicio de la enfermedad, sugiriendo la relevancia de esta en el desarrollo de EEC (Mora, 2020).

Para la determinación etiológica de este agente, la bacteria fue aislada empleando métodos de control de contaminación y confirmando la ausencia de otras patologías gastrointestinales por medio de necropsias. Posteriormente, se comparó su material genético con aquellos registrados dentro del género *Clostridium* y su secuencia no fue compatible con ninguna especie hasta ahora descrita, pero sí muy parecida a *C. botulinum* y *C. perfringens*. Debido a esto, es considerada una especie en estudio y aún no reconocida a nivel internacional, nombrada provisionalmente como *Clostridium cuniculi* (Djukovic, *et al.*, 2018).

II.3.2. Factores de riesgo

Algunos de los factores que influyen en la morbilidad de las camadas en producción son humedad, temperatura y hacinamiento, entre otros. En ese tenor, dentro de los parámetros más relevantes que permiten evaluar el efecto de esos factores, se encuentra la cantidad de comida ingerida con relación al peso vivo, la edad y el desbalance microbiano en el tracto gastrointestinal.

Con relación al riesgo de la enfermedad EEC, anteriormente se pensaba que una dieta alta en contenido energético, proteico, y baja en fibra causaban la enfermedad. Actualmente, la alimentación tiene función pasiva y su importancia radica en la prevención al controlar los niveles de fibra y proteína. No obstante, la edad y el momento productivo de los conejos marca factores significantes, de tal manera que el momento de susceptibilidad son los días postdestete, entre las 3 y 10 semanas de vida (Pérez, 2013).

Una alimentación en gran cantidad y con poca fibra de baja digestibilidad promueve un tránsito digestivo más lento, provocando impactaciones cecales, lo que aumenta la incidencia de la patología debido a la fermentación excesiva a nivel del ciego que genera un crecimiento bacteriano descontrolado (Martínez, 2012).

II.3.3. Patogenia, sintomatología y lesiones

El cuadro sintomatológico tiene una cronología muy típica, sin embargo, con cambios según la edad y agresividad con la que se muestre. Regularmente el signo que alarma al personal de cuidado es la disminución en el consumo de alimentos, siendo usualmente brusca y hasta de un 50% con relación al día previo, apareciendo en las primeras 3 a 10 semanas de edad. Dentro de las 24 horas próximas, esta se acompaña con la disminución del consumo de agua que provoca deshidratación, teniendo como consecuencia decaimiento y postración muy evidente, reduciendo el animal su interacción con el entorno (Monfort, *et. al.*, 2014).

A nivel microscópico, las lesiones no son siempre persistentes en los animales afectados, pero se ha podido observar, en mayoría, atrofia de las vellosidades intestinales e infiltración difusa de células inflamatorias. En el contenido de la

luz intestinal y heces puede llegar a encontrarse moco, producido por las células caliciformes en compensación de la baja motilidad y la disminución del consumo de agua (Monfort., *et. al.*, 2014).

II.3.4. Diagnóstico

Debido a la imposibilidad de determinar un agente etiológico, el diagnóstico es basado en el historial sintomatológico y un examen físico completo, incluyendo los hallazgos de hinchazón abdominal, acumulación de gas y líquido en el estómago, provocado por la impactación cecal y baja motilidad del tracto gastrointestinal, por lo que puede encontrarse moco gelatinoso antes descrito.

Usualmente el diagnóstico es confirmado por la presencia de historial sintomatológico en conjunto de necropsias donde se identifica la causa de la distensión abdominal, mayormente la impactación cecal y el acumulo de materia líquida y gases en estómago e intestino delgado (Pérez, 2013).

II.3.5. Control y prevención

Uno de los enfoques que ha sido considerado para el control de la patología consiste en establecer un balance adecuado entre el consumo de alimento y la ganancia de peso para cada fase productiva, con la finalidad de ayudar a modular la microbiota intestinal, cuya disbiosis se postula como importante causa de diversos desórdenes digestivos. Sin embargo, estas medidas no siempre son suficientes.

Aunque la etiología definitiva no ha sido identificada, los agentes patógenos bacterianos siempre se encuentran dentro de las consideraciones, principalmente debido a que la administración de ciertos tratamientos antibióticos ha permitido controlar la sintomatología y disminuir la mortalidad, siendo empleados regularmente en conjunto con cambios nutricionales, como un mayor contenido de fibra (Pérez, 2013). Los medicamentos antibióticos que experimentalmente han conseguido detener con éxito algunos signos de EEC son: bacitracina, tiamulina, tilosina o una combinación de tilosina con apramicina (Badiola, *et. al.*, 2007).

La restricción alimentaria es un método de control del consumo alimenticio que permite al cunicultor prevenir ciertas patologías como la ECC, en vista de que la

incidencia de impactación cecal y la acumulación de nutrientes en el ciego se ve directamente relacionada con la prevalencia de la enfermedad (Chico, 2015).

A continuación, se incluye una descripción de las diferentes alternativas que en la actualidad han mostrado eficacia en la disminución de la incidencia de esta enfermedad en las explotaciones cunícola:

i. Restricción alimentaria

La restricción dietética o calórica (RD o RC) implica reducir la ingesta de alimentos sin malnutrición como método de control para prevenir, manejar o reducir los síntomas y las complicaciones asociadas con enfermedades que afectan el sistema digestivo. La RD también mejora la resistencia al estrés y el metabolismo. Pruebas emergentes en modelos experimentales indican que estos beneficios ocurren rápidamente al iniciar la RD, lo que sugiere importancia clínica potencial. (Robertson & Mitchell, 2013).

Cuando se aplica restricción alimentaria, los conejos muestran un aumento en la ingestión de alimentos que supera su aumento de peso vivo, al mismo tiempo que experimentan una disminución en la velocidad de crecimiento. Por ejemplo, un conejo de 4 semanas consume aproximadamente el 25% de la cantidad de alimento de un conejo adulto, mientras que su peso vivo es solo el 14% del peso de un conejo adulto (Tudela, 2008).

Esta técnica ha ganado interés como una práctica de crianza en cunicultura, debido a que la alimentación constituye aproximadamente el 50% de los gastos totales de producción en este sector (Oscóz y Murgueza, 2013). La implementación adecuada de métodos de restricción alimentaria se considera una estrategia que puede potencialmente mantener la producción, prevenir enfermedades y reducir costos.

Investigaciones de Alabiso *et al.*, 2017; Chodová y Tůmová, 2013, revelaron que la restricción alimentaria aplicada durante 21 días a conejos después del destete resulta en un aumento en el índice de conversión alimenticia. Esta mejora en la eficiencia de la conversión se origina en una digestión mejorada, derivada de una ralentización del tránsito intestinal y modificaciones sutiles en la fisiología.

Sin embargo, la calidad de la carne y las características del pelaje no experimentan cambios notables.

Una ventaja significativa de su uso es la reducción de la mortalidad y morbilidad en casos de desórdenes digestivos, particularmente la enteritis epizootica del conejo (EEC). En cuanto al bienestar animal, existe un debate; aunque la restricción alimentaria posiblemente genere sensación de hambre, también disminuye la incidencia de problemas digestivos después del destete (Gidenne, *et al.*, 2012).

A manera de evidencia, Monfort, *et al.* (2014) realizó un estudio donde validó la aplicación de esta técnica, al lograr una reducción del 16% en los índices de mortalidad. Cuando esta técnica fue combinada con la administración de antibióticos y de acuerdo con la especificidad del fármaco empleado, se demostró que la disminución pudo extenderse entre un 20% y un 35%.

ii. Uso de antimicrobianos

ii.A. Fumarato de tiamulina

La tiamulina es un antibiótico semisintético perteneciente al grupo de las pleuromutilinas, pero se comercializa como fumarato de tiamulina. Comúnmente es usado como antibiótico bacteriostático, pero puede ser bactericida en grandes concentraciones ante organismos susceptibles (Plumbs, 2017).

1. Usos e indicaciones

En conejos, es usado como tratamiento y metafilaxis de la enteropatía epizootica causada por patógenos susceptibles a la tiamulina (British Department for Environment, Food & Rural Affairs, 2021).

2. Farmacocinética

Cuenta con buena efectividad ante muchos cocos Gram positivos, incluyendo la mayoría de *Staphylococcus* y *Streptococcus* (excepto a *Streptococcus* del grupo D). Por igual, tiene buena actividad contra diversos *Mycoplasmas* y espiroquetas. Con la excepción de *Haemophilus spp.*, algunas cepas de

Escherichia coli y *Klebsiella*, la actividad de la droga ante microorganismos Gram negativos es pobre (Plumbs, 2017).

Se absorbe 85% de la dosis administrada rápidamente a través del tracto gastrointestinal, alcanzando las concentraciones máximas séricas alrededor de 2-4 horas. Aparentemente se distribuye muy bien, encontrando mayores niveles en los pulmones (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2012).

Se metaboliza en más de 20 metabolitos, teniendo algunos actividad antibacterial (Plumbs, 2017). Alrededor del 30% de estos metabolitos son excretados por la orina, mientras un 68% restante por las heces en un período de 72 horas (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2012).

No es necesario establecer un período de retiro (British Department for Environment, Food & Rural Affairs, 2021). En conejos, el máximo de metabolitos aceptados en músculo es de 100 µg/kg, mientras que en hígado es de 500 µg/kg; estudios han demostrado que los residuos de tiamulina en tejido no sobrepasan estos niveles incluso luego de la administración inmediata (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2007).

3. Farmacodinámica

En dosis terapéuticas, el fármaco bloquea la biosíntesis de proteínas bacterianas al alterar el ribosoma 70S por fijación de la fracción 50S e inhibición de la peptidiltransferasa, las cuales son necesarias para la producción de enlaces peptídicos, reduciendo así el crecimiento bacteriano (Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2012).

4. Contraindicaciones

La tiamulina es conocida por producir reacciones importantes, e incluso letales, al interactuar con ionóforos poliéteres; incluyendo monensina, narasina y salinomicina hasta 7 días después de su uso. No debe administrarse en caso de hipersensibilidad o resistencia conocida al fármaco (British Department for Environment, Food & Rural Affairs, 2021).

Es importante destacar que la tiamulina ha sido asociada con reacciones graves, e incluso letales, cuando se administra junto con ionóforos poliéteres, como la monensina, narasina y salinomicina, hasta 7 días después de su uso. Además, su uso puede resultar en la supresión severa del crecimiento, ataxia, parálisis o incluso la muerte (British Department for Environment, Food & Rural Affairs, 2021).

Aunque no se ha confirmado, el uso de tiamulina con macrólidos y lincosamidas, como: clindamicina, lincomicina, eritromicina y tilosina; puede llevar a una eficacia disminuida por competencia en el sitio de acción, ya que estos tres fármacos fijan el ribosoma 50S (Plumbs, 2017).

5. Efectos adversos

Estos son raros si la droga fue administrada en dosis usuales. De rara manera se ha observado enrojecimiento de la piel (Plumbs, 2017). En caso de aparecer, los efectos son leves, transitorios y los animales suelen recuperarse rápido (British Department for Environment, Food & Rural Affairs, 2021).

En casos de toxicidad aguda, una sobredosis oral puede causar sialorrea transitoria, vómitos, depresión del sistema nervioso central representado en letargo. Se recomienda discontinuar el uso y tratar los signos si es necesario (Plumbs, 2017).

6. Dosificación

En conejos, se recomienda 3 mg de fumarato de tiamulina (equivalente a 2.43 mg de tiamulina base) por kilogramo de peso vivo. En caso de suministro en pienso, este fármaco debe ser incluido en razón de 2 kg de por tonelada de pienso. (British Department for Environment, Food & Rural Affairs, 2021).

El tratamiento debe ser administrado 2-3 días después de que los signos clínicos hayan desaparecido. Como metafilaxis, debe ser administrado durante 3-4 semanas desde la aparición del primer caso (British Department for Environment, Food & Rural Affairs, 2021).

ii.B. Bacitracina

Es un antibiótico del grupo péptido, producido por *Bacillus licheniformis* y *Bacillus subtilis*, en combinación con polipéptidos relacionados, principalmente bacitracina A, B1, B2 y F (Vieira, *et. al.*, 2012).

1. Usos e indicaciones

Utilizado de manera tópica para prevenir infección luego de laceraciones dérmicas, raspados y quemaduras menores (Plumbs, 2017).

Para conejos, se usa en la reducción de síntomas clínicos y mortalidad debido a enteropatía epizootica asociada con infecciones causadas por *Clostridium perfringens*, sensible a la bacitracina (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Veterinary Medicines and Inspections, 2002).

Tiene propiedades bactericidas y bacteriostáticas dependiendo de la concentración de la droga y la susceptibilidad del microorganismo (Nguyen, *et. al.*, 2021).

Algunas bacterias Gram positivas, incluido *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, y *Actinomyces spp.* son susceptibles al fármaco. Algunos Gram negativos, como *Neisseria spp.*, muestran susceptibilidad (Nguyen, *et. al.*, 2021).

2. Farmacocinética

Crea unión mínima con proteínas plasmáticas. Se distribuye de manera amplia luego de la administración intramuscular, apareciendo en todos los órganos, incluido fluidos ascíticos y pleurales; excepto el líquido cefalorraquídeo, a menos que las meninges se encuentren inflamadas (Prescriber's Digital Preference, 2022).

El tiempo promedio de carencia para carne es de 2 días. En animales, un 95% de dosis oral se excreta por heces, mientras un 3% vía urinaria. Se metaboliza a aminoácidos y péptidos de menor tamaño por el metabolito desamidobacitracina. Los principales metabolitos encontrados en heces son bacitracina A, B1, B2, F, desamidobacitracina y péptidos metabólicos. En orina y bilis sólo se encuentran productos provenientes de escisión hidrolítica, di y tripéptidos. (The European

Agency for the Evaluation of Medicinal Products Veterinary Medicines and Inspections, 2002).

3. Farmacodinámica

Al ser absorbido previene la transferencia de mucopéptidos a la pared celular de diversos microorganismos. Consecuentemente se inhibe la síntesis de la pared, y, por último, la replicación bacteriana. También actúa como inhibidor de proteasas y demás enzimas involucradas en alterar la función de la membrana celular (Nguyen, *et. al.*, 2021).

4. Contraindicaciones

No debe ser utilizado en pacientes con hipersensibilidad conocida (Plumbs, 2017).

Su uso inapropiado puede aumentar la prevalencia de la bacteria resistente a la bacitracina zinc y reducir la efectividad de otros antimicrobianos, debido a la resistencia cruzada (Huvepharma, 2019).

No se ha demostrado la seguridad de este fármaco en conejas gestantes o lactantes; el uso no se recomienda en estos animales (Huvepharma, 2019).

5. Efectos adversos

Al ser aplicado por largos períodos de tiempo a dosis regular puede presentar algunos problemas como vómito, pérdida de apetito, letargo, y reacción alérgica en la piel (Plumbs, 2017).

6. Dosificación

La dosis recomendada es de 420 UI/kg de peso corporal vivo (Huvepharma, 2019).

Debido a la falta de estudios de compatibilidad, no se debe mezclar con otros productos veterinarios (Huvepharma, 2019).

CAPÍTULO III: MARCO EXPERIMENTAL

III.1. Localización de estudio

El estudio fue realizado durante los meses de junio, julio y agosto con una duración de 59 días, en el módulo cunícola de la Estación Experimental Pedro Brand (EEPB) del Centro de Producción Animal (CPA) del Instituto Dominicano de Investigaciones Agropecuarias y Forestales (IDIAF). La EEPB está ubicada en el kilómetro 24 de la Autopista Duarte, en el municipio de Pedro Brand, Santo Domingo Oeste, República Dominicana.

Ecológicamente se encuentra en la zona de vida de sabana, con un pH del suelo entre 5.4 a 5.9. Se localiza en la latitud de 18° 34' N longitud de 70° 05' O y una altitud de 90 metros sobre el nivel medio del mar. Durante el período experimental las temperaturas oscilaron entre 36°C como máxima y 21°C siendo la mínima, con una humedad relativa de 56% (Weather Spark, 2023).

III.2. Metodología

III.2.1. Tipo de investigación y diseño experimental

Se utilizó el tipo de investigación aplicada. Se utilizó un diseño completamente al azar con arreglo factorial 3×2 (A X B) con 2 repeticiones cada uno, donde el factor A representa el tipo de concentrado ofrecido y el factor B representa la restricción alimentaria empleada. El concentrado estuvo compuesto por tres tipos:

- 1) No medicado (testigo)
- 2) Medicado con Fumarato de tiamulina
- 3) Medicado con Bacitracina de zinc

Los cuales fueron ofrecidos a los animales bajo dos condiciones:

- 1) Ad libitum
- 2) Con restricción al 20%.

La unidad experimental (UE) estuvo compuesta por una jaula con tres gazapos al destete procedentes de distintas madres con comedero y agua individual, para un total de 12 UE y 36 animales.

A continuación, se describen los tratamientos:

- ~ **T1** = Concentrado sin medicar y sin restricción alimenticia
- ~ **T2** = Concentrado sin medicar con restricción alimenticia de un 20%
- ~ **T3** = Concentrado con Fumarato de tiamulina sin restricción alimenticia
- ~ **T4** = Concentrado con Fumarato de tiamulina con restricción alimenticia de un 20%,
- ~ **T5** = Concentrado con Bacitracina de zinc sin restricción alimenticia
- ~ **T6** = Concentrado con Bacitracina de zinc con restricción alimenticia de un 20%

III.2.2. Variables

Las variables evaluadas en el estudio fueron:

- ~ **Variables productivas:**
 - Ganancia media diaria (GMD) de peso** = aumento de peso del animal en gramos/el periodo tiempo en días del experimento
 - Consumo medio diario (CMD)** = oferta de alimento – el rechazo del alimento registrados diariamente/cantidad de días ingeridos.
 - Índice de conversión alimenticia (ICA)** = consumo medio diario/ganancia media diaria.
 - Rendimiento de canal (RC)** = peso de canal fresca/peso vivo previo al sacrificio *100.
- ~ **Variable de salud:** Tasa de mortalidad y morbilidad (determinada mediante la observación de signos clínicos en los animales, tales como: diarrea, moco, distensión abdominal, decaimiento).
- ~ **Variable económica:** utilizando un análisis de retorno marginal. Este es un procedimiento para calcular las tasas marginales de retorno entre tecnologías comparando las tasas de retorno contra una tasa de retorno mínima aceptable (Evans, 2017). Este principio económico se basa en que es beneficioso para el productor continuar invirtiendo hasta el punto donde el retorno de cada unidad extra invertida sea igual a su costo.

III.2.3. Materiales

- ~ Materia prima para la elaboración de los alimentos (maíz, soya, alfalfa, vitaminas y minerales, entre otros).
- ~ Fumarato de tiamulina y Bacitracina de zinc
- ~ Balanza digital
- ~ Cámara fotográfica
- ~ Tablas de Excel para monitoreo
- ~ Calendario de muestreos y controles productivos
- ~ Lápices marcadores
- ~ Tablas identificadoras para jaulas
- ~ Anticoccidial (Toltrazuril)

III.2.4. Fase experimental

Esta fase estuvo subdividida a su vez en 3 fases:

- ~ **Fase I:** Preparación del pienso y selección de los animales
- ~ **Fase II:** Tratamientos experimentales y recolección de los datos
- ~ **Fase III:** Análisis de los datos

Fase I: Preparación del pienso y selección de los animales

Elaboración del pienso

Se produjeron 3 tipos de pienso según los estándares nutricionales que corresponden a esta especie. En **tabla 1** se muestra la fórmula base para el pienso uno, a partir de este se produjeron, uno con la inclusión del antibiótico Tiamulina y otro con el antibiótico Bacitracina a dosis de 2 kg/tonelada de pienso.

Estos animales fueron alimentados únicamente con alimento peletizado elaborado a base de la fórmula a continuación.

Tabla 1. Composición del pienso testigo. Fórmula elaborada y facilitada por el centro de investigación IDIAF.

Ingredientes	Pienso 1
Maíz molido fino	46.20 %
Harina de soya	23.76 %
Arroz en polvo	19.92 %
Alfalfa seca	5.00 %
Carbonato de calcio	1.20 %
Fosfato monódica	0.79 %
Grasa amarilla	2.18 %
Sal	0.55 %
Prem VI/MI bovino ¹	0.25 %
Metionina DL 98%	0.05 %
L-treonina	0.05 %
Anti-hongo	0.05 %
Total	100.00 %

Para la alimentación de los animales, se utilizaron comederos integrados a la estructura, los cuales permitían alimentar a cuatro jaulas de manera simultánea. Sin embargo, para garantizar la alimentación individual de cada unidad experimental, fue necesario sellar los orificios comunicantes con masilla no tóxica.

Tarjetas de identificación fueron colocadas en cada jaula con la repetición correspondiente al grupo a tratar, siendo un total de 12 jaulas (T1R1, T1R2, T2R1, T2R2, T3R1, T3R2, T4R1, T4R2, T5R1, T5R2, T6R1, T6R2). El color amarillo para los grupos no restringidos y azul para aquellos que tendrían restricción alimentaria (figs. 3 y 4²)



Figura 3 y 4. Asignación de las etiquetas a las jaulas indicando los tratamientos y repeticiones.

¹ Prem VI/MI = premezcla de vitaminas y minerales

² Donde T = tratamiento; R = repetición

Selección de los animales y distribución

Para la prueba experimental se emplearon 36 conejos destetados, escogidos de forma aleatoria dentro de la disponibilidad de la granja. Estos fueron evaluados para asegurar su correcto estado de salud fueron pesados en grupo de tres (3) animales, equivalente a la unidad experimental.

Les fue suministrado anticoccidial (Toltrazuril) a dosis única de 1 ml/kg (*dosis recomendada por el fabricante*) y luego se asignaron en un diseño completamente aleatorizado en cada uno de los tratamientos.

Fase II: Tratamiento experimental y recolección de datos

La primera semana los animales consumieron a voluntad, lo que sirvió de adaptación a los piensos y durante este tiempo se midió el consumo para determinar la cantidad de alimento a ofrecer. A partir de la segunda semana de iniciado el experimento, se aplicó la restricción alimentaria de un 20% durante un período de 21 días a los tratamientos correspondientes. Por su lado, el fumarato de tiamulina fue administrado por un período de 28 días, mientras que la Bacitracina se ofreció durante los 59 días que duró el ensayo.

Diariamente se registró la cantidad del alimento ofrecido y rechazado para determinar su consumo. El pesaje de los animales se realizó cada 7 días con la finalidad de determinar la ganancia media diaria de peso desde el destete hasta el momento de sacrificio de los conejos (*ver anexo I*).

Para determinar el estado de salud de los animales, fueron consideradas sintomatologías, tales como: diarrea, decaimiento, distensión abdominal y secreción anal de moco (*ver anexo II*).

En lo concerniente a factibilidad económica, fueron registrados los costos que varían de las tecnologías introducidas (*ver anexo III*).

Cálculo de oferta alimentaria

Para calcular la oferta alimentaria se requirió conocer de forma semanal la relación consumo/peso que presentaban los animales alimentados a voluntad. Esto se obtenía en el cociente del consumo promedio al final de la semana entre el peso promedio durante la semana de los grupos no restringidos, expresado en porcentaje.

Luego, se calculó la restricción igual al 80% de dicho porcentaje, partiendo de un 100% (consumo total) al que retiramos 20% (restricción a emplear). Al resultado de esto se le agregaron 20g de alimento, que contaba como el margen de error de pienso que pudo ser desperdiciado por los animales y no ser consumido.

Fase III: Análisis de datos

Para determinar el efecto de los tratamientos sobre los parámetros productivos de los animales se aplicó un análisis de contrastes ortogonales, utilizando el programa estadístico INFOSTAT (Di Rienzo, *et. al.*, 2008). Para la definición de las diferencias estadísticas significativas entre las medias evaluadas se tomó como referencia a $p < 0.05$.

El modelo estadístico para este diseño es:

- ~ $Y_{ij} : \mu + \tau_i + \beta_j + (\tau\beta)_{ij} + u_{ij} \quad i = 1, 2, \dots, a ; j = 1, 2, \dots, b$, donde
- ~ y_{ij} : Representa la observación correspondiente al nivel (i) del factor A y al nivel (j) del factor B.
- ~ μ : Efecto constante denominado media global.
- ~ τ_i : Efecto producido por el nivel i-ésimo del factor A, ($\sum \tau_i = 0$).
- ~ β_j : Efecto producido por el nivel j-ésimo del factor B, ($\sum \beta_j = 0$).
- ~ $(\tau\beta)_{ij}$: Efecto producido por la interacción entre A×B, ($\sum (\tau\beta)_{ij} = \sum (\tau\beta)_{ij} = 0$).
- ~ u_{ij} son v.a. Independientes con distribución $(0, \sigma)$.

Los parámetros económicos se analizaron a través de un análisis de retorno marginal, según Evans (2017) para medir la factibilidad económica de los tratamientos y comparando el rendimiento de costo-beneficio de los protocolos.

La tasa de retorno marginal se calcula dividiendo el valor de los beneficios por el valor de los costos.

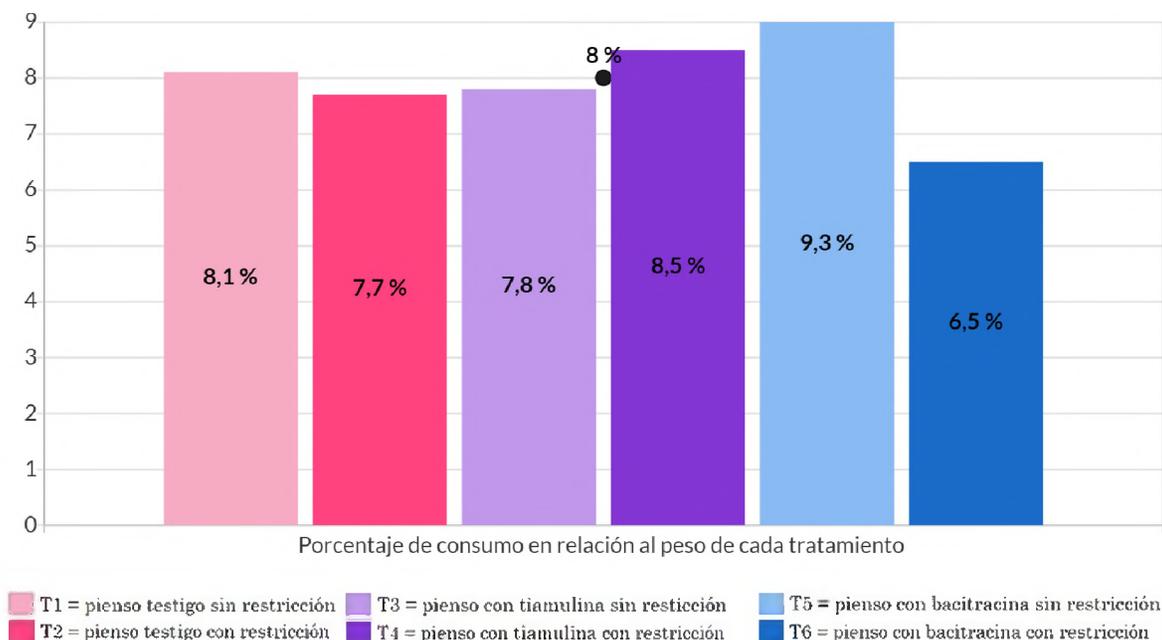
Una tasa de retorno mayor que 1 indica que la alternativa es rentable, dígame, que por cada RD \$1 invertido habrá un retorno mayor que este, mientras que una tasa de retorno menor que 1 indica que la alternativa no es rentable, ya que por cada RD \$1 invertido el retorno es menor que este. (Ortega, 2012)

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

Primera semana de consumo

Como se puede observar en el gráfico 1, durante la primera semana (periodo de observación y adaptación) los animales consumieron en promedio el 8% de su peso vivo. Como se mencionó anteriormente, este dato fue utilizado como referencia para calcular la oferta inicial a los grupos experimentales con restricción alimentaria; recibiendo un 6.4% de su peso vivo; siendo esta modificada regularmente según los promedios de relación consumo/peso vivo presentados por los grupos alimentados a voluntad durante el experimento.

Gráfico 1. Porcentaje de consumo de alimento a voluntad con relación al peso vivo de los conejos en etapa de engorde durante la primera semana.



IV.1. Respuesta productiva de los animales

IV.1.1. Ganancia media diaria de peso

La ganancia de peso diaria que presentaron los animales durante la prueba experimental estuvo dentro de los rangos 26 y 28 gramos/día. El análisis realizado a estos valores no reveló diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos (*tabla 2*).

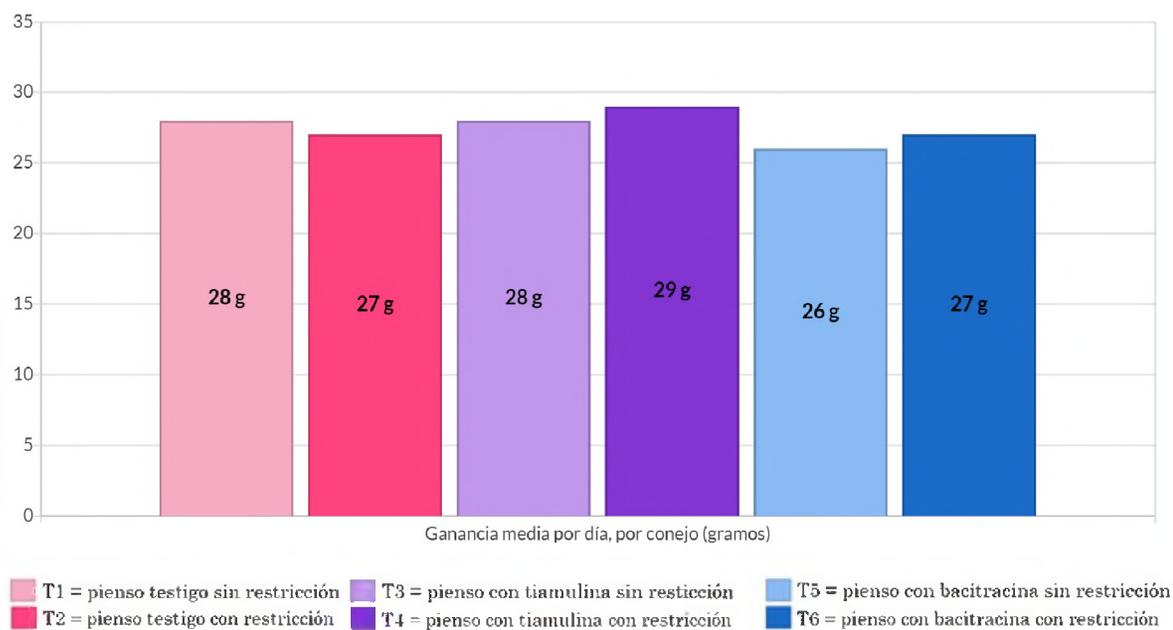
Tabla 2. Análisis de contrastes ortogonales de la ganancia media diaria de peso registrada en conejos de engorde sometidos a antibioterapia y restricción alimentaria para el control de la enteropatía epizoótica del conejo.

Contrastes de ganancia media diaria						
Tratamiento	Contraste	E.E	SC	CM	F	p-valor
Contraste 1	4.50	2.96	6.75	6.75	2.31	0.1790
Contraste 2	4.00	2.42	8.00	8.00	2.74	0.1488
Contraste 3	1.00	2.42	0.50	0.50	0.17	0.6932
Contraste 4	-12.50	6.61	10.42	10.42	3.57	0.1077

Coefficiente de variación = 6.34

- Contraste 1:** Comparación medias entre restringidos-R y no restringidos-NR todos los tratamientos
- Contraste 2:** Comparación medias entre tratamientos solo con antibióticos
- Contraste 3:** Comparación medias entre R y NR solo en los tratamientos con antibióticos
- Contraste 4:** Comparación del testigo sin restricción versus los demás tratamientos

Gráfico 2. Ganancia media diaria de peso registrada en conejos de engorde sometidos a antibioterapia y restricción alimentaria para el control de la enteropatía epizoótica del conejo.



IV.1.2. Consumo medio diario de alimento

En referencia a esta variable, desde el punto de vista estadístico el mayor consumo fue registrado por los animales alimentados a voluntad en comparación con los que estuvieron restringidos (*contraste 1, tabla 3*). Las medias del consumo de los animales sometidos a restricción y los alimentados ad libitum fueron de 65.8 y 73.3 gramos/día, respectivamente. Así mismo los conejos alimentados a voluntad con el pienso testigo mostraron un mayor consumo con relación los demás tratamientos (*contraste 4, tabla 3*)

Tabla 3. Análisis de contrastes ortogonales del consumo medio diario de alimento registrada en conejos de engorde sometidos a antibioterapia y restricción alimentaria para el control de la enteropatía epizoótica del conejo.

Consumo Medio Diario						
Tratamiento	Contraste	E.E	SC	CM	F	p-valor
Contraste 1	22.50	5.85	168.75	168.75	14.78	0.0085
Contraste 2	1.00	4.78	0.50	0.50	0.04	0.8412
Contraste 3	11.00	4.78	60.50	60.50	5.30	0.0609
Contraste 4	-44.50	13.09	132.02	132.02	11.56	0.0145

Coefficiente de variación = 4.86

Contraste 1: Comparación medias entre restringidos-R y no restringidos-NR todos los tratamientos

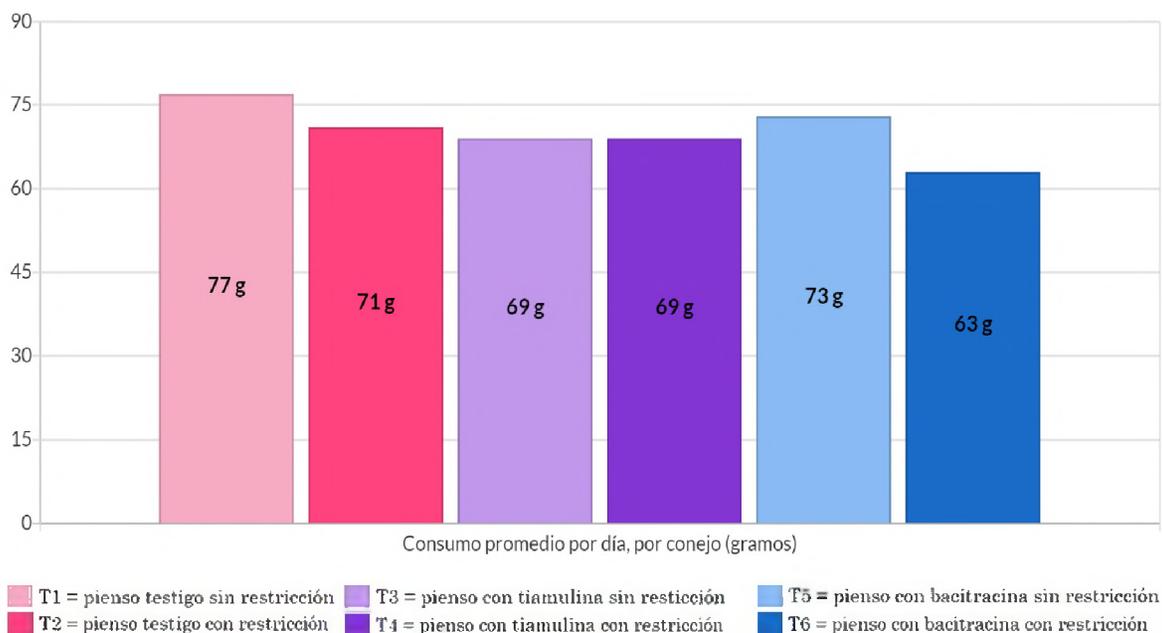
Contraste 2: Comparación medias entre tratamientos solo con antibióticos

Contraste 3: Comparación medias entre R y NR solo en los tratamientos con antibióticos

Contraste 4: Comparación del testigo sin restricción versus los demás tratamientos

El consumo de alimento de los conejos pertenecientes al experimento tuvo una variación que fue desde 63 hasta 77 gramos/día. Los valores más altos se observaron en los animales pertenecientes a los grupos testigos y en los que consumieron pienso medicado con tiamulina sin restricción. Mientras que los que ingirieron alimento con tiamulina ad libitum y pienso con bacitracina, restringido o no, mostraron valores menores (*gráfico 3*).

Gráfico 3. Consumo medio diario de alimento registrado en conejos de engorde sometidos a antibioterapia y restricción alimentaria para el control de la enteropatía epizoótica del conejo.



IV.1.3. Índice de Conversión Alimentaria

En lo concerniente a esta variable, los valores encontrados se mantuvieron entre 2.48 y 2.77 unidades de alimento por unidad de peso aumentada. Esta variación al ser sometida a un análisis estadístico, podemos observar en la tabla 4 que hubo una diferencia entre los grupos alimentados con antibioterapia como se muestra en el contraste 2 con valor de P de 0.03, teniendo el grupo T4 el mejor índice de conversión.

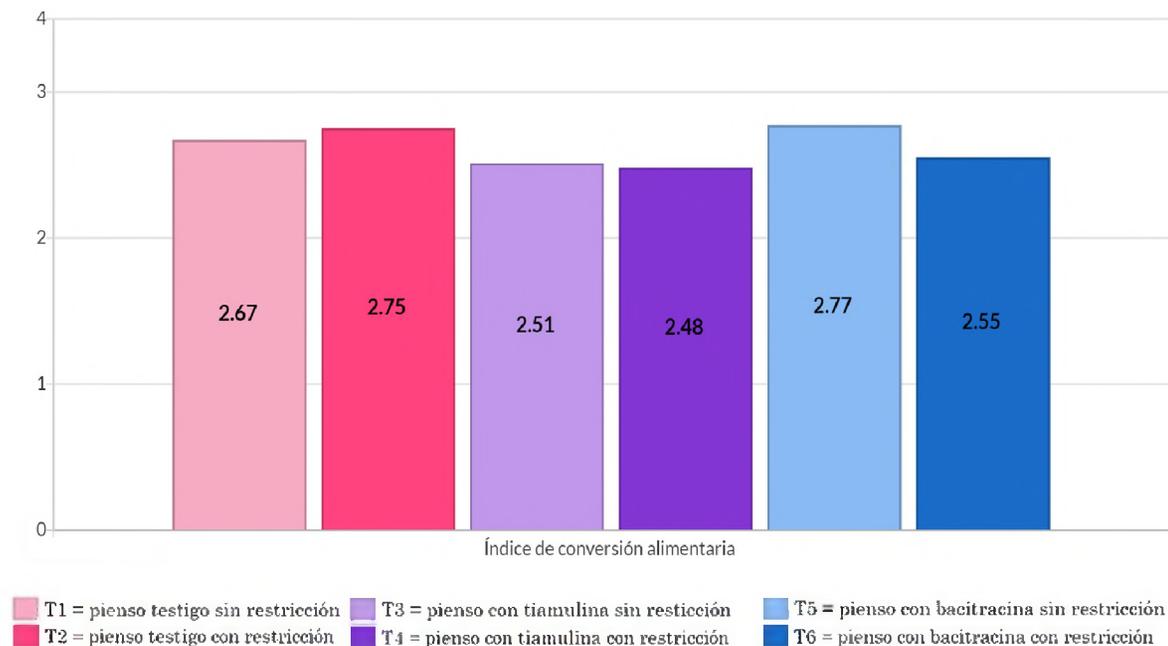
Tabla 4. Análisis de contrastes ortogonales del índice de conversión alimentaria registrado en conejos de engorde sometidos a antibioterapia y restricción alimentaria para el control de la enteropatía epizoótica del conejo.

Índice de conversión						
Tratamiento	Contraste	E.E	SC	CM	F	p-valor
Contraste 1	0.15	0.15	0.01	0.01	0.88	0.3852
Contraste 2	-0.36	0.13	0.06	0.06	7.88	0.0308
Contraste 3	0.23	0.13	0.03	0.03	3.17	0.1254
Contraste 4	-0.29	0.35	0.01	0.01	0.73	0.4269

Coefficiente de variación = 3.41

Contraste 1: Comparación medias entre restringidos-R y no restringidos-NR todos los tratamientos
Contraste 2: Comparación medias entre tratamientos solo con antibióticos
Contraste 3: Comparación medias entre R y NR solo en los tratamientos con antibióticos
Contraste 4: Comparación del testigo sin restricción versus los demás tratamientos

Gráfico 4. Índice de conversión alimentaria registrado en conejos de engorde sometidos a antibioterapia y restricción alimentaria para el control de la enteropatía epizootica del conejo.



IV.1.4. Rendimiento de Canal

Con relación a la variable rendimiento de canal, los grupos experimentales resultaron con porcentajes entre 52.92 y 57.44. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre los tratamientos (*tabla 5*).

Rendimiento de canal

Tratamiento	Contraste	E.E	SC	CM	F	p-valor
Contraste 1	-2.03	3.26	1.38	1.38	0.39	0.5554
Contraste 2	-1.20	2.66	0.71	0.71	0.20	0.6692
Contraste 3	-2.12	2.66	2.26	2.26	0.64	0.4551
Contraste 4	-2.22	7.29	0.33	0.33	0.09	0.7715

Coefficiente de variación = 3.38

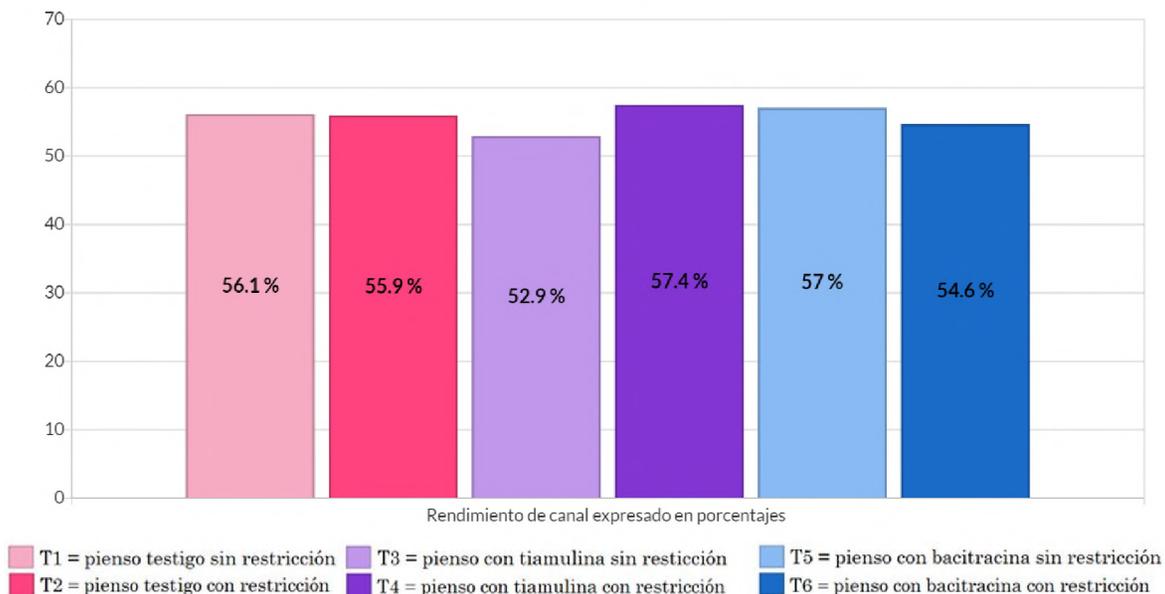
Contraste 1: Comparación medias entre restringidos-R y no restringidos-NR todos los tratamientos

Contraste 2: Comparación medias entre tratamientos solo con antibióticos

Contraste 3: Comparación medias entre R y NR solo en los tratamientos con antibióticos

Contraste 4: Comparación del testigo sin restricción versus los demás tratamientos

Gráfico 5. Rendimiento de canal registrado en conejos de engorde sometidos a antibioterapia y restricción alimentaria para el control de la enteropatía epizootica del conejo, expresado en porcentaje.



IV.2. Estado sanitario de los conejos

IV.2.1. Morbilidad y Mortalidad

En el grupo experimental que consumió solo pienso testigo a voluntad, un conejo presentó heces pastosas y distensión abdominal el día 5 del experimento (*fig. 7*). El día 6, el animal manifestó decaimiento y presencia de moco en las heces, el cual murió el día 7 (*fig. 8*). De los animales que consumieron el referido alimento, pero restringido, un conejo presentó diarrea el día 7, que progresó a distensión abdominal, decaimiento y presencia de moco en heces para el día 8, muriendo el día 9 (*fig. 9 y 10*). Simultáneamente, otro conejo del mismo grupo presentó diarrea desde el día 9 del experimento hasta el día 14 (*fig. 11*), pero se recuperó.

Se tomaron muestras de heces de los animales el día de la aparición de los síntomas y el día de muerte. El muestreo se recolectó con hisopos estériles y se transportaron en tubos estériles de laboratorio para su análisis. Las muestras se analizaron mediante las técnicas de flotación y directa (Serrano, 2010), en las cuales no se observaron parásitos.

No se observaron síntomas ni muertes por EEC en los grupos de animales tratados con la combinación de restricción alimentaria y antibioterapia.



Figura 7. Conejo de grupo T1, día 5, mostrando heces pastosas.



Figura 8. Conejo de grupo T1, día 7, muerto.



Figura 9. Conejo de grupo T2, día 8, mostrando distensión abdominal y diarrea con moco



Figura 10. Conejo de grupo T2, día 9, muerto.



Figura 11. Conejo de grupo T2, día 9, presentando diarrea.

IV.3. Evaluación económica

IV.3.1. Análisis Marginal

En la tabla 6 se presentan los datos económicos y productivos utilizados para calcular el beneficio neto basándose en el costo de la venta de carne en la granja a RD \$170 la libra (*Investigación de campo, 28 de agosto 2023*). El precio del alimento se consideró un costo variable ya que depende del consumo. En la misma se puede constatar la variabilidad de los costos que van desde RD\$ 179.43 hasta RD\$ 219.79, mientras que el beneficio neto tuvo una tendencia similar, pasando de RD\$ 218.18 a RD\$ 234.55.

Tabla 6. Cálculo de beneficio neto por cada tecnología aplicada en conejos de engorde sometidos a antibioterapia y restricción alimentaria para el control de la enteropatía epizootica del conejo, expresado en porcentaje.

Variable económica	Unidad	T1	T2	T3	T4	T5	T6
Rendimiento	(g) pc	1364.4	1289.4	1300.4	1342.5	1289.3	1176.0
Rendimiento ajustado	(g) pc	1277.9	1160.5	1170.4	1208.2	1160.4	1058.4
Beneficio bruto	\$RD	454.3	429.4	433.0	447.0	429.3	391.6
Costo alimento	\$RD	219.8	203.5	218.4	194.7	207.5	179.4
Costos totales que varían	\$RD	219.8	203.5	218.4	194.7	207.5	179.4
Beneficio neto	\$RD	234.5	225.9	214.6	252.4	221.8	212.2

T1 = pienso testigo sin restricción T2 = pienso testigo con restricción T3 = pienso con tiamulina sin restricción
 T4 = pienso con tiamulina con restricción T5 = pienso con bacitracina sin restricción T6 = pienso con bacitracina con restricción

Para el cálculo de la tasa de retorno de las tecnologías se tomó de referencia los costos totales que variaron y sus beneficios netos (*tabla 7*). La tasa de retorno marginal más alta se encontró en los conejos que consumieron los alimentos con tiamulina y bacitracina en ambos casos restringidos (1.30 y 1.18, respectivamente). Mientras que los conejos alimentados a voluntad con los piensos testigo, tiamulina y bacitracina resultaron ser los de más bajas tasas de retorno.

Tabla 7. Análisis de la tasa de retorno por cada tecnología aplicada en conejos de engorde sometidos a antibioterapia y restricción alimentaria para el control de la enteropatía epizootica del conejo, expresado en porcentaje.

Tratamiento	CTV ³	BN ⁴	Δ ⁵ Costos	Δ Beneficios	Tasa de retorno
T6	179.43	212.18	0	0	1.18
T4	194.68	252.38	15.24	40.2	1.30
T2	203.51	225.86	8.84	-26.52	1.11
T5	207.5	221.85	3.98	-4.01	1.07
T3	218.38	214.65	10.89	-7.2	0.98
T1	219.79	234.55	1.41	19.9	1.07

T1 = pienso testigo sin restricción T2 = pienso testigo con restricción T3 = pienso con tiamulina sin restricción
 T4 = pienso con tiamulina con restricción T5 = pienso con bacitracina sin restricción T6 = pienso con bacitracina con restricción

³ CTV = costos totales variables
⁴ BN = beneficio neto
⁵ Δ = diferencia entre dos valores

CAPITULO V: DISCUSIONES Y CONCLUSIONES

V.1. Discusiones

En lo que respecta a los indicadores de producción, la combinación de ambas estrategias revela un desarrollo favorable para el bienestar sanitario y la productividad de los conejos. La observación de respuestas productivas comparables e incluso superiores en aquellos grupos que han sido sometidos tanto a la restricción alimentaria como a la antibioterapia sugiere un impacto positivo del conjunto de estas prácticas en el rendimiento general.

En términos generales, la ausencia de diferencias sanitarias notables entre ambos tratamientos con antibióticos incorporados al pienso resalta la eficacia de tanto la tiamulina como la bacitracina en la prevención de síntomas adversos o muertes en el ganado cunícola. Estos resultados indican que las dosis y duraciones específicas de tratamiento empleadas en este estudio han demostrado ser eficientes para reducir tanto la mortalidad como la morbilidad en comparación con los resultados obtenidos en investigaciones anteriores y los grupos testigo.

Sin embargo, los resultados revelaron que la salud de los animales alimentados con pienso no medicado y sometidos a restricción sí se vio afectada, lo que sugiere que la restricción alimentaria por sí sola puede no ser una estrategia conveniente en términos de preservación del bienestar animal.

En la revisión de los resultados se resalta la notable efectividad en la reducción de la mortalidad al emplear tiamulina y bacitracina como agentes antibióticos, lo cual coincide con hallazgos previos en investigaciones similares.

La reducción de mortalidad reportada por Finzi *et al.*, (2008), utilizando tiamulina a dosis de 60 ppm durante 4 semanas, fue de una disminución de 43.3% al 7%, mientras que, en este estudio, la administración del antibiótico demostró una tasa de mortalidad del 0%.

En el caso de los grupos tratados con bacitracina fueron más favorables que los arrojados en otras investigaciones. El efecto del fármaco en los datos presentados por Luc Maertens *et al.*, (2005), utilizando bacitracina a dosis de 420 IU/kg de peso vivo durante 14 y 21 días, fue una reducción significativa en la mortalidad, con porcentajes del 12.6% y 13.6%, respectivamente, en contraste con el grupo control que registró un 26.6%. Mientras que Boisot *et al.*, (2004),

utilizando bacitracina a dosis de 420 IU/kg de peso vivo durante 14 días, lograron una disminución de la mortalidad del 28% en su grupo tratado con bacitracina en el pienso, en comparación, en este estudio, observamos que en los grupos tratados con bacitracina durante 59 días no hubo mortalidad ni morbilidad.

Según la investigación de Dip *et. al.*, (2015) utilizando valnemulino clorhidrato como antibiótico en forma de premix durante 21 días, este, administrado en la alimentación a concentraciones de 20 y 35 ppm, redujo significativamente la mortalidad en un 11% y 7.6% respectivamente, en comparación con el grupo de control no medicado con un 23%. En este estudio, la morbilidad de los grupos con tratamiento de bacitracina o tiamulina se mantuvo en 0%, en comparación con el grupo testigo sin antibioterapia en 16.6%, y 33.3% de aquellos sin antibioterapia, pero con restricción alimenticia.

Con base en la investigación de Gidenne et al. (2012), que evaluó los parámetros productivos en grupos sometidos a restricciones alimentarias del 10%, 20%, 30% y 40%, hubo una reducción del índice de conversión de 0.15 en grupos manejados con 20% de reducción alimentaria. En consonancia con estos hallazgos, los grupos sujetos a una restricción alimentaria del 20% durante la presente investigación exhibieron índice de conversión 0.08 menor a los no restringidos, lo cual indica un mejor desarrollo productivo.

El tratamiento del grupo T4 se destaca por optimizar la ingesta de alimentos en línea con la restricción alimentaria aplicada y reducir la morbilidad y mortalidad en concordancia con los grupos que reciben antibioterapia. Es decir, un rendimiento comparable a los grupos sin restricción aplicada, pero con un costo de producción menor. Como resultado, este grupo exhibió la mejor relación costo-beneficio.

Es importante tener en cuenta que, aunque los conejos sin antibioterapia o restricción aplicada del grupo T1 exhibieron respuestas productivas a nivel individual que pueden rivalizar con las del grupo T4, el grupo T1 a su vez manifestó sintomatología adversa y pérdidas de ejemplares, factores que podrían incidir en la eficiencia de su crianza en caso de emplear un protocolo sin restricción alimentaria o antibioterapia.

V.2. Conclusiones

Tras analizar los resultados del estudio, se confirma que la combinación de antibioterapia y restricción alimentaria es efectiva contra la EEC, concluyendo de esta forma que:

- ~ En combinación, la antibioterapia y la restricción alimentaria aplicadas en ganado cunícola reducen la aparición de EEC.
- ~ La aplicación de restricción alimentaria disminuye positivamente el índice de conversión alimenticia sin comprometer el rendimiento de la canal.
- ~ El empleo de antibioterapia y restricción alimentaria reduce los costos de alimentación y las pérdidas de ejemplares en la producción.
- ~ Tanto la Tiamulina como la Bacitracina reducen la aparición de los síntomas de EEC en medidas equiparables.
- ~ La restricción alimentaria por sí sola no es suficiente como estrategia para la prevención de la EEC.
- ~ El tratamiento con tiamulina en el pienso y la restricción alimentaria resulta ser el enfoque más práctico y con un mejor impacto económico y productivo.

V.3. Recomendaciones

Recomendaciones para el productor:

- ~ Utilizar protocolos preventivos desde el momento de destete para evitar la aparición de la enfermedad.
- ~ Emplear Tiamulina en la mezcla de pienso para el control de la enteritis epizootica de conejos durante la etapa de engorde.
- ~ Acompañar el tratamiento de antibioterapia con restricción alimentaria de un 20% basado en el consumo voluntario promedio.
- ~ Emplear un sistema de monitoreo rutinario para la evaluación del desarrollo del ganado durante el tratamiento.

Recomendaciones para estudios futuros:

- ~ Evaluar la resistencia antibiótica en los conejos tratados con antibióticos, con especial atención a la posible aparición de cepas resistentes, para comprender mejor los riesgos a largo plazo.
- ~ Investigar alternativas sostenibles como prebióticos, probióticos u otras prácticas de manejo que puedan ofrecer beneficios similares.
- ~ Investigar los efectos de la restricción alimentaria y la antibioterapia en la microbiota intestinal de los conejos.
- ~ Replicar el estudio en diversas condiciones ambientales para evaluar la robustez de los resultados.
- ~ Crear programas de divulgación y capacitación para los productores, promoviendo la adopción de mejores prácticas basadas en los resultados del estudio.
- ~ Fomentar la conciencia sobre el manejo responsable de antibióticos en la producción de conejos.

CAPÍTULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2007). *Publicly Available Assessment Report For A Veterinary Medicinal Product: Caliermutin 20 mg/g premix for medicated feeding stuff for pigs and rabbits*. Disponible en https://cimavet.aemps.es/cimavet/pdfs/es/ipe/1670+ESP/IPE_1670+ESP.pdf
2. Alabiso, M., Di Grigoli, A., Mazza, F., Maniaci, G., Vitale, F., & Bonanno, A. (2017). "3-week feed restriction after weaning as an alternative to a medicated diet: Effects on growth, health, carcass and meat traits of rabbits of two genotypes." Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S175173111600269X>
3. Ávalos, J., Villalobos, A., (2018). *Análisis económico: un estudio de caso en *Jatropha curcas* L. mediante la metodología de presupuestos parciales*. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/437/43754020009/html/#:~:text=Realizaci%C3%B3n%20del%20a%C3%A1lisis%20de%20dominancia,agricultor%20como%20opci%C3%B3n%20de%20manejo>.
2. Badiola, J. I., González, J., Aloy, N., Pérez de Rozas, A. M. (2007). II Congreso Ibérico de Cunicultura. *El uso de antimicrobianos en granjas cunícolas: necesidades de registro, uso prudente y medidas alternativas*, 1–9.
3. Ortega Agazagua, B, (2012), *Análisis de coste-beneficio*.
4. Boisot, P., Duperray, J., Guyonvarch, A., Richard, A., Licois, D., & Coudert, P. (2004). 8th World Rabbit Congress. *Evaluation of the Effectiveness of Soluble Bacitracin (Bacivet S®) in Drinking Water Compared to Bacitracin in the Feed (Albac®), during an Experimental Reproduction of Epizootic Rabbit Enteropathy Syndrome*, 457–462.
5. British Department for Environment, Food & Rural Affairs. (2021). *Summary Of Product Characteristics: Vetmulin*. Disponible en https://www.vmd.defra.gov.uk/productinformationdatabase/files/SPC_Documents/SPC_236440.PDF
6. Chico, A. M. (2015). *Alternativas para el control sanitario*. Cunicultura.info. Disponible en: <https://cunicultura.info/download/control-sanitario.pdf>
7. Chodová D., Tůmová E. 2013. The effect of feed restriction on meat quality of broiler rabbits: a review. *Sci. Agric. Bohem.*, 44: 55-62. doi:10.7160/sab.2013.440109
8. Di Rienzo J. A., Balzarini M. G., Gonzalez L., Tablada M., Casanoves F., Robledo C. W. (2008). *Infostat: Manual del Usuario*. Universidad Nacional de Córdoba.
9. Dip R., Nemet Z., Schiessl B., Klein U., Strehlau G., (2015), La administración metafiláctica del clorhidrato de valnemulina (Econor ®) para el tratamiento de la enteropatía epizoótica del conejo.
10. Djukovic, A., García-Garcera, M., Martínez-Paredes, E., Isaac, S., Artacho, A., Martínez, J., & Úbeda, C. (2018). *Gut colonization by a novel Clostridium species is associated with the onset of epizootic rabbit enteropathy*. *Veterinary Res*, 49(123). Disponible en <https://doi.org/10.1186/s13567-018-0617-8>
11. Weather Spark. (2023). *El tiempo en Santo Domingo en agosto, temperatura promedio (República Dominicana)*. Disponible en: https://es.weatherspark.com/m/27168/8/Tiempo-promedio-en-agosto-en-Santo-Domingo-Rep%C3%BAblica-Dominicana#google_vignette
12. Evans, E. A. (2017). *Análisis Marginal: Un Procedimiento Económico para Seleccionar Tecnologías o Prácticas Alternativas*. Institute of Food and Agricultural Sciences. Disponible en <https://edis.ifas.ufl.edu/publication/FE573>
13. Finzi, A., Macchioni, P., & Negretti, P. (2008). 9th World Rabbit Congress. *Rabbit Health Control by Management*, 949–954.
14. Tudela, F. (2008). XXXIII Symposium de cunicultura. Producción de conejos con restricciones alimentarias, 14–22.
15. Gidenne, T., Combes, S., & Fortun-Lamothe, L. (2012). *Feed intake limitation strategies for the growing rabbit: effect on feeding behavior, welfare, performance, digestive physiology, and health: a review*. *Animal*, 6(9), 1407–1419. Disponible en <https://doi.org/10.1017/S1751731112000389>
16. Huvepharma. (2019). *Bacivet® S (Zinc bacitracin): Powder for use in drinking water of rabbits*. Disponible en <https://nuevo-group.com/wp-content/uploads/2019/07/Brochure-Bacivet-Detailaid.pdf>
17. Kline, R. B. (2015). *Principles and Practice of Structural Equation Modeling* (4th ed.). The Guilford Press. Disponible en: <https://www.researchgate.net/profile/Cahyono->

- St/publication/361910413_Principles_and_Practice_of_Structural_Equation_Modeling/links/62cc4f0ed7bd92231faa4db1/Principles-and-Practice-of-Structural-Equation-Modeling.pdf
18. Litterio, N. J., & Soledad Aguilar, M. (2017). *Consideraciones anatómo-fisiológicas para el uso prudente de fármacos en conejos*. Disponible en <https://botplusweb.farmaceuticos.com/Documentos/2017/7/13/117049.pdf>
 19. Maertens, L., Cornez, B., Vereecken, M., & Van Oye, S. (2005). *Efficacy study of soluble bacitracin (Bacivet S®) in chronically infected Epizootic Rabbit Enteropathy Environment*. World Rabbit Science, 13, 165–178. Disponible en <http://ojs.upv.es/index.php/wrs/article/view/520/507>
 20. Martínez, B. (2012). *Alimentación y riesgo de enteropatía*. Cunicultura.com. Disponible en <https://cunicultura.com/2012/04/alimentacion-y-riesgo-de-enteropatia>
 21. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Departamento de Medicamentos Veterinarios. (2012). *Ficha técnica Tiamulina*. Disponible en https://cimavet.aemps.es/cimavet/pdfs/es/ft/2012+ESP/FT_2012+ESP.pdf
 22. Monfort, N., Vañó, L., Corpa, J. M., Selva, L., & Viana, D. (2014). *Enteropatía epizootica del conejo*. Cunicultura.com. Disponible en <https://cunicultura.com/2014/09/enteropatia-epizootica-del-conejo>
 23. Mora, X. (2020). *Nueva Bacteria Asociada a la enteropatía epizootica del conejo*. Cunicultura.info. Disponible en <https://cunicultura.info/download/Clostridiumcuniculi.pdf>
 24. Nguyen, R., Khanna, N. R., Safadi, A. O., & Yan, S. (2021). *Bacitracin Topical*. Stats Pearl. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536993/>
 25. Oscoz Arriezu, Á., & Murgueza Mayayo, M. A. (2014). *Costes de producción cunícola y sus márgenes*. Cunicultura.com. Disponible en <https://cunicultura.com/2014/09/costes-de-produccion-cunicola-y-sus-margenes>
 26. Pérez, J.E. (2013). *Revisión y conclusiones de la enteropatía epizootica del conejo*. Cunicultura.com. Disponible en <https://cunicultura.com/2013/06/revision-y-conclusiones-de-la-enteropatia-epizootica-del-conejo>
 27. Plumbs, D. C. (2017). Tiamulina. En *Plumbs, Manual de Farmacología Veterinaria* (8a ed., pp. 3425–3428). Inter-Médica.
 28. Prescriber's Digital Reference. (2022). *Bacitracin - Drug Summary*. Prescriber's Digital Reference. Disponible en <https://www.pdr.net/drug-summary/Bacitracin-Ointment-bacitracin-2637.2155>
 29. Robertson, L., & Mitchell, J. R. (2013). Benefits of short-term dietary restriction in mammals. *Experimental Gerontology*, 48(10), 1043–1048. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.exger.2013.01.009>
 30. Serrano, F. (2010), *Manual de parasitología veterinaria*. Universidad de Extremadura
 31. Szalo, I. M., Lassence, C., Licois, D., Coudert, P., Poulispoulis, A., & Vindevogel, H. (2007). *Fractionation of the reference inoculum of epizootic rabbit enteropathy in discontinuous sucrose gradient identifies aetiological agents in high density fractions*. The Veterinary Journal, 173(3), 652–657. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2005.12.013>
 32. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Veterinary Medicines and Inspections. (2002). *Bacitracin: Summary Report*. Disponible en <https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/bacitracin-extension-rabbits-summary-report-3>
 33. Varga Smith, M. (2013). *Textbook of Rabbit Medicine E-Book* (2a ed.). Butterworth-Heinemann.
 34. Vieira, A. M., Alencar, A. A., Tavares, L. L. P., Vasconcelos E. C., Okada, K., de Campos Takaki G. M., & Alves da Silva, C. A. (2012). *Production of Bacitracin by Bacillus licheniformis (UCP 1010) using media with different concentrations of milk serum*. En *Microbes in Applied Research: Current Advances and Challenges 1st* (pp. 437–441). Mendez-Vilas, Antonio. https://doi.org/10.1142/9789814405041_0088thy. *Veterinary Research*, 49(1). Disponible en <https://doi.org/10.1186/s13567-018-0617-8>

Semana 2																							
Día 12 - 09/07/23							Día 13 - 10/07/23							Día 14 - 11/07/23									
Diarrea		Presencia de moco en heces		Distensión abdominal		Mortalidad		Diarrea		Presencia de moco en heces		Distensión abdominal		Mortalidad		Diarrea		Presencia de moco en heces		Distensión abdominal		Mortalidad	
Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	Num.	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	Num.	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	Num.
	x		x		x		0		x		x		x		0		x		x		x		0
	x		x		x		0		x		x		x		0		x		x		x		0
1			x		x		0	1			x		x		0	1			x		x		0
	x		x	1	x	x	1		x		x		x		0		x		x		x		0
	x		x		x		0		x		x		x		0		x		x		x		0
	x		x		x		0		x		x		x		0		x		x		x		0
	x		x		x		0		x		x		x		0		x		x		x		0
	x		x		x		0		x		x		x		0		x		x		x		0
	x		x		x		0		x		x		x		0		x		x		x		0
	x		x		x		0		x		x		x		0		x		x		x		0
	x		x		x		0		x		x		x		0		x		x		x		0
	x		x		x		0		x		x		x		0		x		x		x		0
	x		x		x		0		x		x		x		0		x		x		x		0
	x		x		x		0		x		x		x		0		x		x		x		0

Anexo III: Lista de costo de materia prima para elaboración de alimentos octubre 2023

Insumos	Cantidad por unidad	Precio por unidad	Cantidad utilizada en cada alimento	Precio por lo utilizado en cada alimento (100 lbs)
Peletizado	1	RD\$300.00	1	RD\$300.00
Maíz molido fino	100	RD\$1,090.00	46.2	RD\$503.58
Harina de soya	100	RD\$775.00	23.76	RD\$184.14
Arroz en polvo	125	RD\$950.00	19.92	RD\$151.39
Alfalfa seca	20	RD\$650.00	5	RD\$162.50
Carbonato de calcio	2	RD\$1,000.00	1.2	RD\$600.00
Fosfato monosódico	55.11	RD\$1,423.75	0.79	RD\$20.41
Grasa amarilla	41.75	RD\$1,975.00	2.18	RD\$103.13
Sal molida	100	RD\$240.00	0.55	RD\$1.32
Prem. Vit/min	5.11	RD\$2,505.80	0.25	RD\$122.59
DL-metionina 98%	55.11	RD\$3,986.05	0.05	RD\$3.62
L-treonina	55.11	RD\$2,391.09	0.05	RD\$2.17
Anti-hongo	50	RD\$1,139.00	0.05	RD\$1.14
Tiamulina	55.11	RD\$4,068.00	0.17	RD\$12.55
Bacitracina	55.11	RD\$2,961.04	0.17	RD\$9.13